

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
Nº 6-1
2021



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 6
№ 6-1
2021

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
 Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкляя Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)
 Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)
 Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)
 Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
 Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)
 Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)
 Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)
 Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)
 Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (РФ, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (РФ, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (РФ, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (РФ, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Салаяев Р.К., член корр. РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел.: (3952) 20-90-48.

http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6
N 6-1
2021

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: *Acta Biomedica Scientifica*

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 6-1 (2021)

Щуко Андрей Геннадьевич

**д.м.н., профессор,
Заслуженный врач РФ**

В этом выпуске журнала Acta biomedica scientifica представлены обзоры и оригинальные исследования, посвящённые современным проблемам офтальмологии, выполненные специалистами различных клиник, институтов и филиалов Национального медицинского исследовательского центра «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (МНТК «МГ») от Санкт-Петербурга до Владивостока. Редколлегия журнала уверена, что эти материалы будут интересны широкому кругу врачей различных специальностей.

Прежде всего хотелось бы обратить внимание читателя на статьи из Иркутского и Новосибирского филиалов МНТК «МГ», посвящённые поражению глаз при аутоиммунном полиэндокринном синдроме и генетической детерминации в развитии и прогрессировании диабетической непролиферативной ретинопатии. Эти исследования важны для прогноза, диагностики и лечения данных заболеваний.

Интересной представляется работа из Хабаровского филиала МНТК «МГ», в которой доказано, что у женщины при осложнениях беременности могут наблюдаться существенные расстройства сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что, несомненно, имеет важное клиническое значение. С ней перекликаются результаты, полученные врачами из Офтальмологического центра Коновалова, выявивших при рассеянном склерозе ряд определённых ОКТ-признаков.

В работе из Красноярского государственного медицинского университета обоснован нефармакологический метод борьбы с прогрессированием первичной открытоугольной глаукомы путём дозированных физических нагрузок.

Современной является публикация из Краснодара, в которой сообщается о случае окклюзии центральной артерии сетчатки на фоне пневмонии, вызванной коронавирусом.

Учёные из Барнаула, Красноярска, Челябинска и Воронежа посвятили свои работы выяснению аспектов развития неоваскуляризации глазных структур, в том числе и под влиянием анти-ангиогенной терапии. В этом плане важной явилась информация из Московского филиала МНТК «МГ» о формировании хориоидальных каверн при пахихориоидальной неоваскулопатии.

Целый ряд работ посвящён использованию в клинике глазных болезней одного из самых современных методов исследования – оптической когерентной томографии (ОКТ). Это позволило авторам получить приоритетные данные по совершенствованию ранней диагностики, прогнозированию и оценке эффективности лечения диабетической ретинопатии, макулярных разрывов, выявить особенности патологических изменений сетчатки и витреоретинального интерфейса в макулярной зоне у больных с диабетическим макулярным отёком, а также установить механизмы послеоперационного заживления после лазерной коррекции миопии с помощью метода Фемто-ЛАЗИК.

По-прежнему остаются актуальными вопросы совершенствования хирургического лечения глазных болезней. Этому посвящены работы врачей из Чебоксарского филиала МНТК «МГ», показавших, что имплантация интрасклеральных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера является эффективным способом коррекции посткератопластического астигматизма. В работе из Уфимского НИИ глазных

болезней АН РБ представлены результаты успешного двухэтапного хирургического вмешательства у пациентов с кератоконусом и катарактой. Анализ эффективности использования различных мультифокальных ИОЛ проведён в работе из Оренбургского филиала МНТК «МГ».

Важной в теоретическом и клиническом плане является работа из Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, в которой показано, что при меланоме хориоидеи наблюдается повышение экспрессии микро РНК-223, свидетельствующее об усилении клеточной пролиферации, а также об активации опухолевого ангиогенеза, оцениваемого по высокому уровню микро РНК-126.

Вопросу сроков проведения витреоретинальной хирургии у детей с ретинопатией недоношенных посвящается статья из Калужского филиала МНТК «МГ».

Несомненным достоинством подборки статей для этого выпуска журнала является наличие литературных обзоров, освещающих современное состояние ряда важных аспектов офтальмологии. Это работа, посвящённая осложнениям брахитерапии при органосохранном лечении меланомы хориоидеи и возможностям их прогнозирования, авторов из Санкт-Петербурга, а также обзор, посвящённый применению ультрафиолетового кросслинkingа роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей, из Калужского филиала МНТК «МГ».

Обзоры, посвящённые вопросам терапии ингибиторами ангиогенеза и обеспечению эффективности и безопасности периферических блокад, поступили из Красноярска и Иркутска.

В целом представленные статьи, несомненно, имеют признаки оригинальности, актуальны и отражают современные тенденции в развитии научных исследований в области глазных болезней.

Для цитирования: Щуко А.Г. Предисловие заместителя главного редактора к № 6-1 (2021). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 6-1, 2021**Andrey G. Shchuko****Dr. Sc. (Med.), Professor,
Honored Doctor
of the Russian Federation**

This issue of the Acta biomedica scientifica journal presents reviews and original researches on modern problems of ophthalmology, carried out by specialists from various clinics, institutes and branches of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution from St. Petersburg to Vladivostok. The editorial board of the journal is confident that these materials will be of interest to a wide range of doctors of various specialties.

First of all, I would like to draw the reader's attention to the articles from the Irkutsk and Novosibirsk branches of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, devoted to eye damage in autoimmune polyendocrine syndrome and genetic determination in the development and progression of diabetic nonproliferative retinopathy. These studies are important for the prognosis, diagnosis and treatment of these diseases.

Of great interest is the work from the Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, which proved that a woman with complications of pregnancy may experience significant disorders of vascular-platelet and coagulation hemostasis, which is undoubtedly of great clinical importance. Correlating with this article are the results obtained by doctors from the Konovalov Ophthalmological Center, who identified a number of specific OCT signs in multiple sclerosis.

The work from Krasnoyarsk State Medical University substantiated a non-pharmacological method of controlling the progression of primary open-angle glaucoma by means of dosed physical activity.

An up-to-date publication from Krasnodar reports a case of occlusion of the central retinal artery against the background of pneumonia caused by coronavirus.

Scientists from Barnaul, Krasnoyarsk, Chelyabinsk, and Voronezh devoted their work to elucidating aspects of the development of neovascularization of eye structures, including under the influence of anti-angiogenic therapy. In this regard, the information from the Moscow Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution about the formation of choroidal cavities in pachychoroidal neovascularopathy is important.

A number of works are devoted to the use of one of the most modern research methods in the clinic of eye diseases – optical coherence tomography (OCT). This allowed the authors to obtain priority data on improving early diagnosis, predicting and assessing the effectiveness of treatment of diabetic retinopathy, macular ruptures, to identify the features of pathological changes in the retina and vitreoretinal interface in the macular zone in patients with diabetic macular edema, as well as to establish the mechanisms of postoperative healing after laser correction of myopia. using the FEMTO LASIK method.

The issues of improving the surgical treatment of eye diseases are still topical. This is the subject of the work of doctors from the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, who showed that the implantation of intrascleral corneal segments into a corneal graft using a femtosecond laser is an effective method for correcting postkeratoplastic astigmatism. The work from the Ufa Research Institute of Eye Diseases of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan presents the results of a successful two-stage surgical intervention in patients with keratoconus and cataracts. The analysis of the effectiveness of the use of various multifocal IOLs was carried out in the work from the Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution.

Theoretically and clinically important is the work from the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, which shows that in choroidal melanoma, an increase in the expression of microRNA-223 is observed, indicating an increase in cell proliferation, as well as the activation of tumor angiogenesis, assessed by a high level of micro RNA-126.

An article from the Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution is devoted to the question of the timing of vitreoretinal surgery in children with retinopathy of prematurity.

The undoubted advantage of the selection of articles for this issue is the presence of literary reviews covering the current state of a number of important aspects of ophthalmology. This includes a work devoted to the complications of brachytherapy in organ-preserving treatment of choroidal melanoma and the possibilities of predicting them by the authors from St. Petersburg, as well as a review on the use of ultraviolet corneal collagen crosslinking in patients with a thin cornea from the Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution.

Reviews on the issues of angiogenesis inhibitor therapy and ensuring the efficacy and safety of peripheral blockades were received from Krasnoyarsk and Irkutsk.

In general, the presented articles undoubtedly have signs of originality, are relevant and reflect current trends in the development of scientific research in the field of eye diseases.

For citation: Shchuko A.G. Deputy Editor-in-Chief's preface to Issue 6-1, 2021. *Acta bio-medica scientifica*. 2021; 6(6-1): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.1

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 6-1 (2021). *Щуко А.Г.*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy Editor-in-Chief's preface to Issue 6-1, 2021. *Shchuko A.G.*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Активность хориоидальной неоваскуляризации и структура в формате оптической когерентной томографии-ангиографии при возрастной макулярной дегенерации. *Ковалевская М.А., Перерва О.А.* 12

Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 и поражение глаз. *Хамнуева Л.Ю., Юрьева Т.Н., Андреева Л.С., Чугунова Е.В.* 19

Брахитерапия в органосохранном лечении меланомы хориоидеи: осложнения и возможности их прогнозирования (обзор литературы). *Быховский А.А., Панова И.Е., Самкович Е.В.* 31

Клинический случай окклюзии центральной артерии сетчатки на фоне перенесённой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). *Латиган К.Л., Латиган Д.А., Дубнов К.Э., Быкова Е.В., Нefeldов Д.А.* 41

Коррекция посткератопластического астигматизма методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов с фемтосопровождением. *Поздеева Н.А., Сеницын М.В., Терентьева А.Е., Шленская О.В.* 48

Макулярный отёк после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки – возможности его прогнозирования. *Бойко Э.В., Хижняк И.В.* 56

МикроРНК в уточнённой диагностике меланомы хориоидеи. *Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д.* 65

Миопическая хориоидальная неоваскуляризация: вопросы по ведению пациентов остаются. *Макогон С.И., Кузнецова Е.Н.* 74

О лечебно-профилактических возможностях физических нагрузок при первичной открытоугольной глаукоме. *Козина Е.В., Кох И.А., Торопов А.В., Кадомцева Е.М., Можейко Е.Ю.* 82

О сроках проведения витреальной хирургии при активной ретинопатии недоношенных. *Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Терещенкова М.С., Ерохина Е.В., Сидорова Ю.А.* 96

Обеспечение эффективности и безопасности периферических блокад. *Олещенко И.Г., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Погорельчук В.В.* 105

OPHTHALMOLOGY

Choroidal neovascularization activity and structure by optical coherence tomography angiography in age related macular degeneration. *Kovalevskaya M.A., Pererva O.A.*

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and eye damage. *Khamnueva L.Yu., Iureva T.N., Andreeva L.S., Chugunova E.V.*

Brachytherapy in organ-preserving treatment of choroidal melanoma: complications and the possibility of their prediction. *Bykhovsky A.A., Panova I.E., Samkovich E.V.*

A clinical case of central retinal artery occlusion after pneumonia caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). *Latigan K.L., Latigan D.A., Dubnov K.E., Bykova E.V., Nefedov D.A.*

Correction of postkeratoplastic astigmatism by intrastromal corneal segments implantation using a femtosecond laser. *Pozdeyeva N.A., Sinitsyn M.V., Terentieva A.E., Shlenskaya O.V.*

Macular edema after surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment – the possibilities of its prediction. *Boiko E.V., Khizhnyak I.V.*

MicroRNA in refined diagnosis of choroidal melanoma. *Brovkina A.F., Tsybikova N.D.*

Myopic choroidal neovascularization: management issues remain. *Makogon S.I., Kuznetsova E.N.*

Therapeutic and preventive effect of physical exercises in primary open-angle glaucoma. *Kozina E.V., Koh I.A., Toropov A.V., Kadomtseva E.M., Mozheyko E.Yu.*

Time of vitreal surgery for active retinopathy of prematurity. *Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Tereshchenkova M.S., Erohina E.V., Sidorova Yu.A.*

Ensuring the effectiveness and safety of peripheral blockades. *Oleshchenko I.G., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A., Pogorelchuk V.V.*

Объём макулы и толщина фовеа как ОКТ-признаки рассеянного склероза. Предварительные результаты. <i>Коновалов М.Е., Зенина М.Л., Бурдель К.В., Конавалова М.М.</i>	113	Macular volume and fovea thickness as OCT-criteria for multiple sclerosis. Preliminary results. <i>Konovlov M.E., Zenina M.L., Burdel K.V., Konovalova M.M.</i>
ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами. <i>Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В.</i>	122	Time-related OCT-A changes in preclinical retinopathy and their association with systemic factors. <i>Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., Akopyan V.S., Lipatov D.V.</i>
Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии в сравнительном анализе хориоидальной неоваскуляризации при патологической миопии и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на фоне осевой миопии. <i>Дроздова Е.А., Жилева О.В., Сусло И.С.</i>	128	Optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization in pathological myopia and neovascular age-related macular degeneration in combination with axial myopia in comparative analysis. <i>Drozдова E.A., Zhiliaeva O.V., Suslo I.S.</i>
Особенности патологических изменений сетчатки и витреоретинального интерфейса в макулярной зоне у больных с ДМО. <i>Бойко Э.В., Осканов Д.Х., Сосновский С.В.</i>	136	Features of pathological changes in the retina and vitreoretinal interface in the macular zone in patients with diabetic macular edema. <i>Boiko E.V., Oskanov D.Kh., Sosnovskii S.V.</i>
Особенности полиморфизма генов VEGF и eNOS у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии и наличии начальной непролиферативной диабетической ретинопатии. <i>Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных Д.В., Трунов А.Н., Еремина А.В., Черных В.В.</i>	144	VEGF and eNOS genes polymorphism features in patients with diabetes mellitus with and without initial non-proliferative diabetic retinopathy. <i>Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh D.V., Trunov A.N., Eremina A.V., Chernykh V.V.</i>
Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во взаимосвязи с показателями макулярного кровотока у женщин с преэклампсией. <i>Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А.</i>	153	Features of vascular-platelet and coagulation hemostasis in relation to parameters of macular blood flow in women with preeclampsia. <i>Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil A.A.</i>
Оценка степени восстановления структуры сетчатки и хориоретинального кровотока после хирургического лечения макулярных разрывов большого диаметра. <i>Бронский Д.И., Жукова С.И., Зайка В.А., Щуко А.Г.</i>	159	Assessment of the degree of restoration of the retinal structure and chorioretinal blood flow after surgical treatment of large-diameter macular holes. <i>Bronskiy D.I., Zhukova S.I., Zaika V.A., Shchuko A.G.</i>
Применение терагерцового излучения в офтальмологии (обзор). <i>Заболотный А.Г., Гейко И.А., Балагов Л.М.</i>	168	Terahertz radiation in ophthalmology (review). <i>Zabolotniy A.G., Geiko I.A., Balagov L.M.</i>
Результаты криохирургии халазиона с повышенным риском осложнений. <i>Стеблюк А.Н., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Быкова Е.В., Авакимян Р.А., Гейко И.А., Дмитриева А.Л.</i>	181	Results of chalazion cryosurgery with an increased risk of complications. <i>Steblyuk A.N., Gunter V.E., Khodor-enko V.N., Bykova E.V., Avakimyan R.A., Geiko I.A., Dmitrieva A.L.</i>
Современные тенденции диагностики и прогнозирования результатов терапии ингибиторами ангиогенеза отслоек пигментного эпителия при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации с применением методов глубокого машинного обучения (обзор литературы). <i>Козина Е.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Быкова Е.В., Аксенова Л.Е.</i>	190	Modern trends in diagnostics and prediction of results of anti-vascular endothelial growth factor therapy of pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration using deep machine learning method (literature review). <i>Kozina E.V., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Bykova E.V., Aksenova L.E.</i>
Способ двухэтапного лечения аметропии у пациентов с кератоконусом и катарактой. <i>Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Нуриев И.Ф.</i>	204	Two-stage treatment of ametropia in patients with keratoconus and cataracts. <i>Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E., Nuriev I.F.</i>

<p>Сравнительный анализ послеоперационных результатов хирургии катаракты с использованием монофокальных ИОЛ. <i>Чупров А.Д., Жедяле Н.А., Старцева М.И.</i></p>	<p>214</p>	<p>Comparative analysis of postoperative results of cataract surgery using monofocal IOLs. <i>Chuprov A.D., Zhediale N.A., Startseva M.I.</i></p>
<p>Толщина хориоидеи, цилиарного тела и сетчатки глаза по данным оптической когерентной томографии у пациентов после Фемто-ЛАЗИК. <i>Сахнов С.Н., Клокова О.А., Бронская А.Н., Гейденрих М.С., Дамашаускас Р.О.</i></p>	<p>221</p>	<p>Thickness of the choroid, ciliary body and retina according to optical coherence tomography in patients after Femto LASIK. <i>Sakhnov S.N., Klokova O.A., Bronskaya A.N., Geidenrikh M.S., Damashauskas R.O.</i></p>
<p>Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей. Обзор литературы. <i>Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Голубева Ю.Ю., Демьянченко С.К., Вишнякова Е.Н.</i></p>	<p>229</p>	<p>Ultraviolet crosslinking of corneal collagen in patients with thin cornea. Literature review. <i>Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Golubeva Yu.Yu., Demianchenko S.K., Vishnyakova E.N.</i></p>
<p>Хориоидальные каверны при пахихориоидальной неоваскулопатии. <i>Педанова Е.К.</i></p>	<p>237</p>	<p>Choroidal caverns in pachychoroid neovascularopathy. <i>Pedanova E.K.</i></p>

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

АКТИВНОСТЬ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И СТРУКТУРА В ФОРМАТЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ-АНГИОГРАФИИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Ковалевская М.А.¹,
Перерва О.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, Россия)

² ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Перерва Оксана Александровна,
e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В экономически развитых странах возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – лидирующая причина инвалидности по зрению среди населения старшей возрастной группы. Основным критерием для назначения анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) терапии при неоваскулярной ВМД является её конфигурацией. Продолжаются поиски оптимальных критериев для количественной оценки состояния макулярной области для решения вопроса о назначении анти-VEGF терапии.

Цель: повышение эффективности диагностики и лечения ВМД на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу II». **Материал и методы.** В исследование включён 341 пациент: 64 % (218 пациентов, 267 глаз) – с сухой формой ВМД; 36 % (123 пациента, 174 глаза) – с влажной. У 56 пациентов (58 глаз) была отмечена активная ХНВ I типа. Группа 1А – активные ХНВ до лечения (9 пациентов, 9 глаз), группа 1Б – неактивные ХНВ после лечения анти-VEGF препаратами (9 пациентов, 9 глаз); контроль – 10 пациентов (10 глаз) без ВМД. Анализ ОКТ-ангио-изображений хориокапилляров включал выделение ХНВ, расчёт её площади, Df, сложности сосудистой сети (ССС).

Результаты. Группа 1А: Df – $1,5871 \pm 0,05$, СССР – $2,29 \pm 0,29$, площадь – 11734 ± 4866 ; группа 1Б: Df – $1,6462 \pm 0,08$, СССР – $1,65 \pm 0,18$, площадь – 6797 ± 3818 ; контроль: Df – $1,9167 \pm 0,06$, СССР – 1, площадь – 0. Статистически значимые различия были выявлены только для СССР ($p = 0,0003$). Df коррелирует с площадью ХНВ ($p = 0,7$), вероятно является недостоверным параметром в связи с неполной визуализацией активных ХНВ.

Выводы. СССР является количественным биомаркером для определения активности ХНВ I-го типа у пациентов с ВМД и может служить параметром для обучения свёрточных нейронных сетей для автоматизированного анализа изображений ОКТ-ангиографии на базе платформы «Ключ к диагнозу II».

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, анти-VEGF, анализ сосудов сетчатки

Статья получена: 31.08.2021

Статья принята: 19.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Ковалевская М.А., Перерва О.А. Активность хориоидальной неоваскуляризации и структура в формате оптической когерентной томографии-ангиографии при возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.2

CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION ACTIVITY AND STRUCTURE BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Kovalevskaya M.A.¹,
Pererva O.A.^{1,2}

¹ Voronezh State Medical University
named after N.N. Burdenko
(Studencheskaya str. 10, Voronezh
394036, Russian Federation)

² State Research Center – Burnasyan
Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency
(Marshala Novikova str. 23, Moscow
123098, Russian Federation)

Corresponding author:

Oxana A. Pererva,

e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

ABSTRACT

Background. In economically developed countries, age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual disability among the population of the older age group. The main criterion for the anti-VEGF treatment of neovascular AMD is the activity of choroidal neovascularization (CNV), which is determined by its configuration. The search for optimal criteria for quantifying the state of the macular region in order to decide on the appointment of anti-VEGF therapy continues.

Aim: improving the efficiency of diagnosis and treatment of AMD based on the assessment of the configuration of vascular system on the “Key to Diagnosis II” platform.

Material and methods. The study included 341 patients: 64 % (218 patients, 267 eyes) with non-neovascular AMD, 36 % (123 patients, 174 eyes) – with neovascular AMD. 56 patients (58 eyes) had active type I CNV. Group 1A – active CNV before treatment (9 patients, 9 eyes), group 1B – non-active CNV after treatment with anti-VEGF (9 patients, 9 eyes); control group – 10 patients (10 eyes) without AMD. Analysis of OCT-angio images of choriocapillaries included the isolation of CNV, its area, fractal dimension (Df) and the complexity of the vascular system (CVS) counting.

Results. Group 1A: Df – 1.5871 ± 0.05 , CVS – 2.29 ± 0.29 , area – 11734 ± 4866 ; group 1B: Df – 1.6462 ± 0.08 , CVS – 1.65 ± 0.18 , area – 6797 ± 3818 ; control: Df – 1.9167 ± 0.06 , CVS – 1, area – 0. Significant differences were found for CVS ($p = 0.0003$). Df correlates with the CNV area ($p = 0.7$) and is probably an unreliable parameter due to incomplete visualization of active CNV.

Conclusions. CVS is a quantitative biomarker for determining the activity of type 1 CNV in patients with AMD and can serve as a parameter for convolutional neural networks training for automated analysis of OCT angiography images based on the “Key to Diagnosis II” platform

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF, retinal vascular analysis

Received: 31.08.2021

Accepted: 19.11.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Kovalevskaya M.A., Pererva O.A. Choroidal neovascularization activity and structure by optical coherence tomography angiography in age related macular degeneration. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6-1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.2

К 2040 г. ожидается, что число людей с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) во всём мире составит около 300 млн, что создаст серьёзную социально-экономическую проблему для общественного здравоохранения. Хотя ВМД остаётся третьей ведущей причиной тяжёлой необратимой потери зрения во всём мире, частота случаев полной слепоты и нарушений зрения снизилась с началом применения анти-VEGF препаратов [1]. Достижение максимальной остроты зрения (ОЗ) и её поддержание, проведение инъекций до развития рецидива, многофакторный анализ конфигурации сосудистой сети при наблюдении за неоваскулярной сетью в динамике [2–4], выполнение инъекций на каждом мониторинговом визите, подбор интервалов между инъекциями в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов – данные принципы формируют основу проактивных режимов дозирования [5]. Основным критерием для назначения анти-VEGF (vascular endothelial grow factor) препаратов при заболеваниях сетчатки, сопровождающихся неоваскуляризацией, является не показатель толщины сетчатки, а именно активность неоваскулярной сети, которая определяется её конфигурацией [6, 7]. Признаками наличия хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) являются субретинальная или интратретинальная жидкость, экссудат и/или кровь, пигментное кольцо или серо-зелёная мембрана, нерегулярное повышение пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) или отслойка пигментного эпителия, разрыв ПЭС и/или веерообразный узор субретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-ангио) [6]. Другими показаниями к назначению анти-VEGF препаратов являются снижение ОЗ, вызванное макулярным отёком вследствие окклюзии вен сетчатки, диабетическим макулярным отёком (ДМО), миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ).

Фрактальный анализ сосудов сетчатки – математический метод, позволяющий оценить степень сложности геометрии сосудистых сетей. Получены многочисленные свидетельства, что разветвлённая сосудистая сеть нормальной сетчатки статистически самоподобна и проявляет свойства фрактала, а фрактальный анализ можно применять для автоматизированной диагностики сосудистых заболеваний сетчатки [8].

Фрактальная размерность (Df, fractal dimension) кровеносных сосудов в обычной человеческой сетчатке составляет около 1,7 [9]. Ранее была доказана взаимосвязь Df и сложности сосудистой сети со стадией ретинопатии недоношенных, диабетической ретинопатии, тромбозов центральной вены сетчатки и её ветвей [2, 10]. По данным R. Serra et al., Df и лакунарность могут быть полезными биомаркерами оптической когерентной томографии-ангиографии для объективного различия неактивных ХНВ с различным прогнозом, таких как нелеченные неактивные ХНВ и ранее леченные неэкссудативные ХНВ 1-го типа у пациентов с ВМД [11]. Сложность паттерна поражения, измеренная фрактальной размерностью, статистически значимо ниже при неактивной ХНВ по сравнению с активной ХНВ [12]. Несмотря на существующие возможности диагностики, продолжают поиски опти-

ческих критериев для количественной оценки состояния макулярной области для решения вопроса о назначении и продолжении анти-VEGF терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности диагностики и лечения ВМД на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу II».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Обследование пациентов проводилось на базе КДО Центра офтальмологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В исследование включен 341 пациент, которым была проведена ОКТ и ОКТ-ангиография по поводу ВМД. У 64 % (218 пациентов, 267 глаз) была диагностирована сухая форма ВМД, у 36 % (123 пациента, 174 глаза) – влажная. У 56 пациентов (58 глаз) была выявлена активная ХНВ 1-го типа.

Критериями исключения были отслойка сетчатки в анамнезе, витрэктомия *pars plana*, панретинальная лазеркоагуляция, фокальная лазеркоагуляция в макуле, задний увеит и внутриглазные инфекции, помутнения оптических сред, значительно снижающие качество снимков ОКТ-ангио. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические осмотры. Изображения оптической когерентной томографии-ангиографии были получены с помощью Avanti SD-OCT (Optovue, США). Учитывались протоколы Cross Line, HD Angio Retina 6x6, качество – 7/10 и выше.

У 9 пациентов (9 глаз) были проанализированы ОКТ-ангиограммы с активными ХНВ до лечения и с неактивными ХНВ – после лечения. Все пациенты получили 3 загрузочных дозы анти-VEGF препарата интравитреально. Анализ изображения слоя хориокапилляров включал выделение ХНВ, расчёт её площади, Df, сложности сосудистой сети (ССС). 10 пациентов (10 глаз) без признаков ВМД составили группу контроля.

Под активной ХНВ понимались мелкие ветвящиеся сосуды, анастомозы, периферические сосудистые аркады неоваскулярной мембраны, гипointенсивное свечение хориокапилляров, наличие суб- и интратретинального отёка. Под неактивной ХНВ понимались одиночные крупные сосуды по типу «мёртвого дерева», отсутствие суб- и интратретинального отёка.

Площадь ХНВ рассчитывалась с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США) (рис. 16), всё изображение было принято за 160 000 пикселей. Df была рассчитана с помощью пакета box-counting на базе программного обеспечения MatLab R2014 (The MathWorks Inc., США), изображения были предварительно обработаны – выделена ХНВ, удалены чёрные фоновые пиксели с помощью программного обеспечения Adobe Photoshop CC (Adobe, США) (рис. 1а–г).

Сложность ХНВ была рассчитана с помощью разделения площади ХНВ на квадранты размером 25 × 25 пикселей, каждый из которых оценивался следующим образом: А – нормальный сосудистый рисунок слоя хориокапилляров, В – одиночные крупные сосуды, С – мелкие ветвящиеся сосуды, анастомозы, гипоинтенсивное свечение хориокапилляров. Значение А оценивалось как 1, В – как 2, С – как 3. Сложность сосудистой сети – сумма значений каждого квадранта делённая на количество задействованных квадрантов (рис. 1д).

Статистический анализ проводился с помощью программ Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc., США): нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова, корреляция – по критерию Спирмена, сравнение выборок – по U-критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены результаты обследования 19 пациентов (19 глаз). Группу 1 составили 9 пациентов (9 глаз) с ХНВ 1-го типа: группа 1а – с активной ХНВ, группа 1б – с неактивной ХНВ; группу контроля составили 10 пациентов (10 глаз) без признаков ВМД (табл. 1).

Согласно данным ручной морфометрии 19 изображений слоя хориокапилляров, было обнаружено, что в группе 1 значения Df и CCC ХНВ статистически различались с группой контроля. Между подгруппами активной и неактивной ХНВ статистически значимые различия были выявлены только для CCC ($p = 0,0003$). Несмотря на имеющуюся тенденцию к увеличению Df при снижении активности ХНВ, данный показатель не является специфичным для определения активности. Вероят-

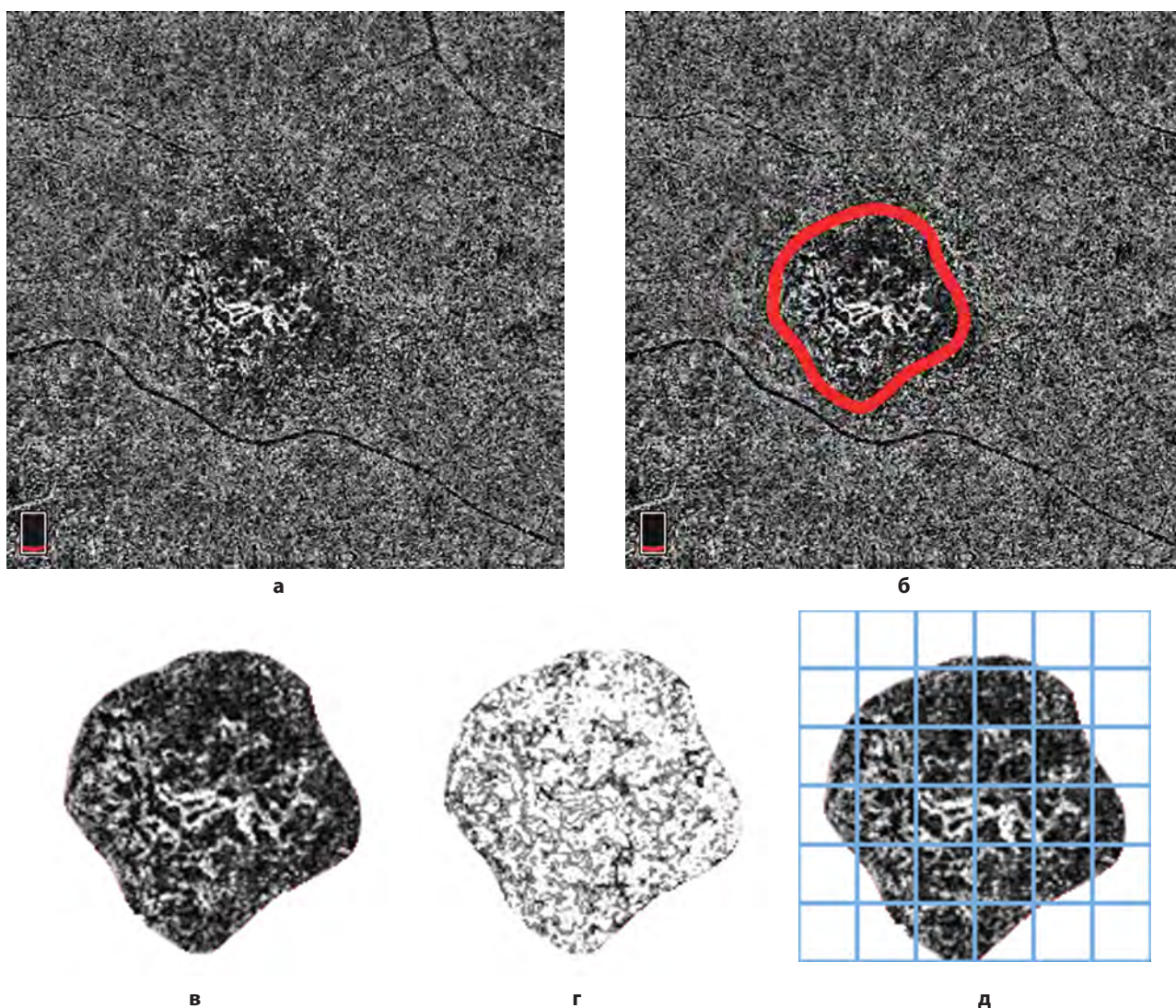


РИС. 1. Алгоритм анализа хориоидальной неоваскулярной мембраны: **а** – исходное изображение; **б** – выделение зоны патологических изменений; **в** – выделенная область; **г** – выделенная сосудистая сеть для расчёта фрактальной размерности; **д** – наложение сетки из квадрантов 25 × 25 пикселей для расчёта сложности макулярной неоваскулярной мембраны

FIG. 1. Algorithm for the analysis of the choroidal neovascularization: **a** – the original image; **b** – the selection of the zone of pathological changes; **в** – the selected area; **г** – the selected vascular network for fractal dimension counting; **д** – overlaying grid (25 × 25 pixels quadrants) to the complexity of vascular system counting

ТАБЛИЦА 1
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ 1-ГО ТИПА И ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

Клинический признак	Группа	
	Неоваскулярная ВМД (n = 9)	Контроль (n = 10)
Возраст, лет	72 ± 6,3	69 ± 5,8
Пол	мужчины	30 % (n = 3)
	женщины	70 % (n = 7)

TABLE 1
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 1 CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CONTROL GROUP

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОЙ И НЕАКТИВНОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ 1-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Характеристики	Неоваскулярная ВМД (n = 9)		Контроль (n = 10)
	Активная ХНВ	Неактивная ХНВ	
Площадь патологического очага, пиксели	11734 ± 4866	6797 ± 3818	0*
Фрактальная размерность	1,5871 ± 0,05	1,6462 ± 0,08	1,9167 ± 0,06*
Сложность сосудистой сети	2,29 ± 0,29*	1,65 ± 0,18*	1*

TABLE 2
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS ACTIVE AND NON-ACTIVE TYPE 1 CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Примечание. p – U-критерий Манна – Уитни (статистически значимое различие – $p \leq 0,05$); * – статистически значимые различия.

но, низкое значение различия ($p = 0,13$) между подгруппами при анализе Df связано с неполной визуализацией ХНВ: при активной ХНВ имеются ложноположительные гипорефлективные очаги [13], которые могут экранировать сосудистые ветви. Выпадение участков ХНВ из анализируемой зоны может значительно влиять на качество анализа Df, так как этот показатель прямо коррелирует с площадью патологического очага ($p = 0,7$). Данное предположение подтверждает и наличие корреляции ССС активной ХНВ с Df неактивной, когда ХНВ чаще визуализируется полностью за счёт отсутствия зон гипорефлективного свечения хориокапилляров ($p = 0,4$) (табл. 2).

«Ключ к диагнозу II». Данные показатели количественной оценки состояния сосудистых сетей потенциально применимы и к другим видам неоваскулярных изменений поверхностного сосудистого сплетения при диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССС является актуальным количественным биомаркером для определения активности ХНВ 1-го типа у пациентов с ВМД по данным ОКТ-ангиографии. ССС $2,29 \pm 0,29$ характерно для активной ХНВ, что является показателем для начала и продолжения анти-VEGF терапии, значения ССС $1,65 \pm 0,18$ характеризуют неактивную ХНВ. Df $1,5871 \pm 0,05$ при активной и $1,6462 \pm 0,08$ при неактивной ХНВ является потенциально значимым фактором при условии повышения качества сканирования и уменьшения объёма артефактов. ССС может быть параметром, подходящим для разметки изображений ОКТ-ангио, как материалов для обучения свёрточных нейронных сетей для автоматизированного анализа изображений ОКТ-ангио на базе платформы

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Kovalevskaya MA, Pererva OA. Multilateral analysis of retinal vascular system. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2018; 1: 02-05.
3. Ковалевская М.А., Аванесова Т.А., Перерва О.А. Локализация макулы для последующей фотограммометрии при ретинопатии недоношенных и других заболеваниях сетчатки. *Невские горизонты – 2020: Материалы научной конференции*. 2020; 278-279.

4. Ковалевская М.А., Перерва О.А. Роль макулярно-интерфейса в диагностике ретинопатии недоношенных и диабетической ангиоретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 3(38): 363-366. doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-363-366

5. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: Optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7): 1259-1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4

6. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français C, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography during follow-up: Qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therap. *Ophthalmic Res*. 2015; 54(2): 57-63. doi: 10.1159/000433547

7. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Зайцева О.В., Лисочкина А.Б., и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». *Вестник офтальмологии*. 2020; 6-2(136): 251-263. doi: 10.17116/oftalma2020136062251

8. Avakian A, Kalina RE, Sage EH, Rambhia AH, Elliott KE, Chuang EL, et al. Fractal analysis of region based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res*. 2002; 24(4): 274-280. doi: 10.1076/ceyr.24.4.274.8411

9. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 427-452. doi: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100

10. Kovalevskaiia MA, Ponomareva NI, Pererva OA. Algorithm of improving image quality, diagnosis and morphometry at retinopathy of prematurity. *EC Ophthalmology*. 2019; 10(6): 471-475.

11. Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. Quantitative optical coherence tomography angiography features of inactive macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2021; 1(41): 93-102. doi: 10.1097/IAE.0000000000002807

12. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(2): 220-230. doi: 10.1097/IAE.0000000000001628

13. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye*. 2019; 33(9): 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8

REFERENCES

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and dis-

ease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1

2. Kovalevskaya MA, Pererva OA. Multilateral analysis of retinal vascular system. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2018; 1: 02-05.

3. Kovalevskaya MA, Avanesova TA, Pererva OA. Localization of the macula for subsequent photogrammetry in retinopathy of prematurity and other retinal diseases. *Nevskie gorizonty – 2020: Materialy nauchnoy konferentsii*. 2020; 278-279. (In Russ.).

4. Kovalevskaya MA, Pererva OA. The role of the macular interface in the diagnosis of retinopathy of prematurity and diabetic angioretinopathy. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2021; 3(38): 363-366. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-363-366

5. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: Optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7): 1259-1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4

6. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français C, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography during follow-up: Qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therap. *Ophthalmic Res*. 2015; 54(2): 57-63. doi: 10.1159/000433547

7. Neroyev VV, Astakhov YuS, Korotkikh SA, Bobykin EV, Zaitseva OV, Lisochkina AB, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Vestnik oftalmologii*. 2020; 6-2(136): 251-263. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136062251

8. Avakian A, Kalina RE, Sage EH, Rambhia AH, Elliott KE, Chuang EL, et al. Fractal analysis of region based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res*. 2002; 24(4): 274-280. doi: 10.1076/ceyr.24.4.274.8411

9. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 427-452. doi: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100

10. Kovalevskaiia MA, Ponomareva NI, Pererva OA. Algorithm of improving image quality, diagnosis and morphometry at retinopathy of prematurity. *EC Ophthalmology*. 2019; 10(6): 471-475.

11. Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. Quantitative optical coherence tomography angiography features of inactive macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2021; 1(41): 93-102. doi: 10.1097/IAE.0000000000002807

12. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(2): 220-230. doi: 10.1097/IAE.0000000000001628

13. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye*. 2019; 33(9): 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8

Сведения об авторах

Ковалевская Мария Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, e-mail: ipkovalevskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

Перерва Оксана Александровна – аспирант кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; врач-офтальмолог, ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: oxana.pererva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

Information about the authors

Maria A. Kovalevskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, e-mail: ipkovalevskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

Оксана А. Перерва – Postgraduate at the Ophthalmology Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Ophthalmologist, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, e-mail: oxana.pererva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

Вклад авторов

Ковалевская М.А. – концепция, дизайн исследований, написание статьи, научное редактирование статьи.

Перерва О.А. – анализ литературы, дизайн исследований, сбор и анализ клинических данных, написание статьи, статистическая обработка и анализ результатов.

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИЭНДОКРИННЫЙ СИНДРОМ ТИПА 1 И ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

РЕЗЮМЕ

Хамнуева Л.Ю.¹,
Юрьева Т.Н.^{1,2},
Андреева Л.С.¹,
Чугунова Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ

«МНТК «Микрохирургия глаза»

имени академика С.Н. Фёдорова»

Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Хамнуева Лариса Юрьевна,

e-mail: hamnueval@mail.ru

Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 (АПС типа 1) – заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, возникающими в результате вовлечения в патологический процесс множества эндокринных и неэндокринных органов. АПС типа 1 является редким генетически обусловленным заболеванием с аутосомно-рецессивным путём наследования. Мутации в гене аутоиммунного регулятора (AIRE) приводят к нарушению механизма нормальной экспрессии антигенов и возникновению патологических клонов иммунных клеток и могут вызвать развитие аутоиммунного поражения различных органов. В рамках АПС типа 1 наиболее распространёнными нарушениями являются первичная надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, хронический кандидоз. Одними из недостаточно изученных клинических проявлений АПС типа 1 являются аутоиммунные патологические процессы в глазах: кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, иридоциклит, ретинопатия, отслоение сетчатки и атрофия зрительного нерва. В обзоре представлены накопленные экспериментальные и клинические данные о развитии поражения глаз аутоиммунной природы при АПС типа 1, а также лабораторные и инструментальные методы, применяемые для диагностики заболевания. Изменения со стороны органов зрения в сочетании с клиническими проявлениями гипопаратиреоза, надпочечниковой недостаточностью и кандидозом должны заставить врача-клинициста предположить у пациента наличие АПС типа 1 и всесторонне обследовать его. Своевременное генетическое консультирование позволит на ранних этапах выявлять данное заболевание, своевременно назначить необходимое лечение и предотвратить тяжёлые осложнения.

Ключевые слова: аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 (АПС-1), надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, кератоконъюнктивит, блефарит, лимбальные стволовые клетки, катаракта, мутации гена AIRE

Статья получена: 29.09.2021

Статья принята: 12.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Хамнуева Л.Ю., Юрьева Т.Н., Андреева Л.С., Чугунова Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 и поражение глаз. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 19-30. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.3

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 AND EYE DAMAGE

ABSTRACT

Khamnueva L.Yu.¹,
Iureva T.N.^{1,2},
Andreeva L.S.¹,
Chugunova E.V.¹

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Lermontova str. 337, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa Yu. Khamnueva,
e-mail: khamnueval@mail.ru

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS type 1) is a disease characterized by a variety of clinical manifestations resulting from the involvement of multiple endocrine and non-endocrine organs in the pathological process. APS type 1 is a rare genetically determined disease with autosomal recessive inheritance. Mutations in the autoimmune regulator gene (AIRE) lead to a disruption of the mechanism of normal antigen expression and the formation of abnormal clones of immune cells, and can cause autoimmune damage to organs. Within APS type 1, the most common disorders are primary adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, and chronic candidiasis. Some understudied clinical manifestations of APS type 1 are autoimmune pathological processes in the eye: keratoconjunctivitis, dry eye syndrome, iridocyclitis, retinopathy, retinal detachment, and optic atrophy. This review presents the accumulated experimental and clinical data on the development of eye damage of autoimmune nature in APS type 1, as well as the laboratory and instrumental methods used for diagnosing the disease. Changes in the visual organs in combination with clinical manifestations of hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and candidiasis should lead the clinical doctor to suspect the presence of APS type 1 and to examine the patient comprehensively. Timely genetic counselling will allow early identification of the disease, timely prescription of appropriate treatment and prevention of severe complications.

Key words: autoimmune polyendocrine syndrome type 1, adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, keratoconjunctivitis, blepharitis, limbal stem cells, cataracts, mutations, AIRE gene mutations

Received: 29.09.2021
Accepted: 12.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Khamnueva L.Yu., Iureva T.N., Andreeva L.S., Chugunova E.V. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and eye damage. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 19-30. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.3

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (АПС типа 1) – клинически варибельное заболевание, проявляющееся аутоиммунным поражением эндокринных (паращитовидные железы, надпочечники, щитовидная железа, гонады, гипофиз) и неэндокринных органов (кожа, печень, почки, лёгкие, глаза, кишечник) [1, 2]. АПС типа 1, часто называемый аутоиммунной полиэндокринопатией-кандидозом-эктодермальной дистрофией, представляет собой моногенное заболевание с ауто-сомно-рецессивным наследованием [3, 4].

АПС типа 1 генетически детерминирован и обусловлен мутациями в гене «аутоиммунного регулятора» (*AIRE*), расположенным в области хромосомы 21 q22.3 [3, 5]. *AIRE* играет решающую роль в регуляции неупорядоченной экспрессии генов в тимусе. *AIRE* приводит в действие эктопическую экспрессию генов, которые кодируют ферменты, гормоны, рецепторы, структурные белки и другие молекулы, синтезирующиеся в различных тканях организма [6–9]. Их представление тимоцитам вызывает апоптоз и делецию самореактивных клонов, что предотвращает как распространение последних в виде зрелых Т-лимфоцитов, так и формирование аутоиммунных процессов в организме [10–13]. Такое уникальное представление антигена способствует отрицательному отбору аутореактивных лимфоцитов, а также самотолерантности, т. е. невозможности атаковать собственные ткани организма. Но, если какие-либо антигены не могут быть экспрессированы в тимусе, процесс отбора таких аутореактивных Т-клеточных клонов будет «слепым», и они могут избежать негативной селекции. Таким образом, мутации гена *AIRE* могут привести к развитию аутоиммунного мультипоражения эндокринных и неэндокринных органов – АПС типа 1 [14]. Недавние исследования показали, что *AIRE* контролирует иммунную толерантность также с помощью дополнительного механизма – индукции уникальной популяции FOXP3-позитивных Т-регуляторных клеток в тимусе, которые обладают способностью подавления аутореактивных клеток [15].

Общая распространённость АПС типа 1 – менее 10 на 1 млн населения, но более высокая распространённость регистрируется среди исторически изолированных групп населения, таких как иранские евреи (1/9000), сардинцы (1/14 000), финны (1/25 000), ниже – у норвежцев (1/80 000) и поляков (1/129 000), и очень мало в Восточной Азии [16, 17, 18].

К настоящему времени описано более 140 различных мутаций [19]. Наиболее распространённой является так называемая мажорная финская мутация (p.R257X). Она распространена у жителей Финляндии, России и Восточной Европы [20, 21]. В недавно опубликованном итальянском исследовании у пациентов мутация *AIRE* R139X была обнаружена в 21,3 % протестированных аллелей, R257X – в 11,8 %, W78R – в 11,4 %, C322fsX372 – в 8,8 %, T16M – в 6,2 %, R203X – в 4 % и A21V – в 2,9 %. Менее частые мутации присутствовали в 12,9 % случаев, очень редко – в 9,6 %, мутации отсутствовали в 11 % случаев [22]; среди венецианских больных 66 % были гомозиготны по R257X или составной гетерозиготной по 1094-

1106del13 [23]. Иммунологически отличительной чертой АПС типа 1 являются аутоантитела в высоком титре против большого количества тканеспецифических антигенов и цитокинов [24], особенную значимость имеют нейтрализующие аутоантитела против интерферонов; данные антитела были предложены в качестве чувствительного диагностического инструмента АПС типа 1 из-за раннего появления и высокой специфичности. Диагноз АПС типа 1 подтверждается путём обнаружения антител против интерферона-омега или интерферона-альфа или путём выявления мутаций в гене *AIRE* [25–30].

Основными компонентами АПС типа 1 для установления клинического диагноза являются идиопатический гипопаратиреоз и аутоиммунная надпочечниковая недостаточность [21, 31, 32]. Заболевание, как правило, проявляется в первую декаду жизни. Первый признак АПС типа 1 в большинстве случаев – хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (чаще в возрасте до двух лет), вслед за которым развивается гипопаратиреоз (чаще до 7–9 лет) и первичная надпочечниковая недостаточность (НН) (чаще до 12 лет) [33]. Аутоиммунный генез НН является самым распространённым этиологическим фактором, на долю которого приходится 85–90 % от общего числа случаев первичной НН в развитых странах [34]. Важно помнить, что аутоиммунная НН может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), которые включают в себя и другие аутоиммунные заболевания [35].

Стероидогенез, протекающий в коре надпочечников, представляет собой сложный каскад реакций с участием множества рецепторов и ферментов, нормальная работа которых кодируется различными генами. В середине 1980-х годов были идентифицированы гены *CYP*, кодирующие ферменты коры надпочечников и относящиеся к семейству цитохром P450 [36]. Вскоре фермент 21-гидроксилаза, которую кодирует *CYP21*, был идентифицирована как основная мишень-аутоантиген для спорадической АНН или связанной с АПС типа 2. В последующих работах обнаружена связь с *CYP17* (кодирует фермент 17 α -гидроксилазу), *CYP21* (кодирует фермент 21-гидроксилазу) и *CYP11A* (фермент расщепления боковой цепи холестерина) у пациентов с АПС типа 1 [37].

НН имеет многоликость и неспецифичность симптомов: артериальная гипотензия, сопровождаемая головомозгом, снижение массы тела, слабость, усиливающаяся к вечеру, гиперпигментация кожных покровов, желудочно-кишечные расстройства – тошнота, боль в животе неясной локализации, тяга к солёной пище. Симптомкомплекс описанных проявлений требует лабораторного подтверждения или исключения НН [38].

Диагноз первичной НН традиционно основывается на определении низкой утренней концентрации кортизола в сыворотке или плазме и подтверждается низким уровнем стимулированного кортикотропином кортизола. Если проведение теста со стимуляцией кортикотропином невозможно, предлагается использовать показатель утреннего кортизола < 140 нмоль/л в сочетании с уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ), или превышающим 2-кратный верхний предел рефе-

рентного интервала или выше 300 нг/л (66 пмоль/л), что обеспечивает максимальную стимуляцию синтеза глюкокортикоидов. Низкий уровень натрия плазмы регистрируется в 90–100 % случаев у пациентов с первичной НН независимо от степени выраженности, повышение калия фиксируется только у трети больных, поэтому любой пациент с низким уровнем натрия плазмы для исключения НН нуждается в дообследовании утреннего кортизола и АКГ. Аутоиммунный генез НН подтверждают позитивные антитела к CYP21A2 [38, 39].

Аутоиммунный генез гипопаратиреоза обусловлен иммуноопосредованным разрушением клеток околощитовидных желёз. Аутоиммунный гипопаратиреоз может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного АПС типа 1 [40]. Вопрос о роли специфических антигенов в развитии аутоиммунного поражения околощитовидных желёз остаётся открытым и требует дальнейшего изучения. Основные клинические проявления гипопаратиреоза проявляются в виде парестезий верхних и нижних конечностей, фибриллярными мышечными подёргиваниями, судорогами, вплоть до тонических, ларинго- и бронхоспазмом и обуславливаются гипокальциемией и гиперфосфатемией, приводящими к увеличению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности. Степень их клинической выраженности зависит от уровня кальция и тяжести гипокальциемии. Длительная гипокальциемия может привести к развитию катаракты, дефектам эмали зубов, сухости кожи, ломкости ногтей. Достаточно быстро развиваются изменения психики, проявляющиеся неврозом, снижением памяти, бессонницей, депрессией [41]. Хроническая гипокальциемия лежит в основе кальцификации мягких тканей, что, вероятнее всего, может быть следствием усиления реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах и хронической гиперфосфатемии. Наиболее типичная локализация кальцификации – головной мозг и почки (нефрокальциноз). В ряде случаев отмечается эктопическое отложение кальция в хрящевую ткань, глаза, кожу, сосуды и другие органы и системы. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови [40, 42, 43]. Отсутствие или неоправданно низкий уровень ПТГ на фоне гипокальциемии является диагностическим критерием гипопаратиреоза [44].

К другим проявлениям АПС типа 1 относят крапивницу, иммуноопосредованные желудочно-кишечные заболевания (мальабсорбция, диарея, аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия), гипоплазию эмали, тубулоинтерстициальный нефрит, алопецию, витилиго, первичную недостаточность яичников, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, гипертиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм, гипофизарную недостаточность, поражение глаз [45, 46]. С заболеванием связывают более 20 различных клинических проявлений; такая высокая вариабельность делает течение болезни непредсказуемым [47]. Офтальмологические проявления АПС типа 1 включают кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза,

иридоциклит, катаракту, отслоение сетчатки и атрофию зрительного нерва [48, 49].

Кератопатия была связана с АПС типа 1 с момента её первоначального описания и считается важным признаком синдрома. Впервые 1929 г. E. Thorpe и N. Handley описали случай заболевания 4-летней девочки с хронической тетанией и хронической трудноизлечимой грибковой инфекцией полости рта. Авторы также описали «небольшое помутнение обеих роговиц», что позже привело к «большим изъязвлениям роговицы» [50]. В 1962 г. J. Gass опубликовал первый обширный обзор кератоконъюнктивита, связанного с АПС типа 1. Он сообщил, что кератоконъюнктивит встречается у 50 % пациентов и часто является одним из самых ранних проявлений синдрома, и представил следующее описание – «периферические 75 % роговицы были мутными и сильно васкуляризированы. В средней периферической зоне присутствовало несколько неправильных, слегка приподнятых, сливных сероватых узловатых помутнений роговицы. Нижняя часть роговицы оставалась интактной» [51]. R.D. Wagman et al. в 1987 г. описали самоограничивающийся двусторонний кератит у четырёх из 16 пациентов с АПС типа 1. Возраст дебюта составил от 2 до 9 лет. У 2 из 4 пациентов кератит предшествовал развитию любой эндокринопатии. Авторы предположили, что причиной кератита может быть нарушение супрессорной функции Т-лимфоцитов, а не реакция гиперчувствительности к *Candida*. Однако лабораторные исследования того времени не показали аутоиммунной этиологии кератита [52].

В 2000 г. L. Merenmies и A. Tarkkanen опубликовали результаты длительного и крупного для редкой патологии наблюдения длительностью от 2 до 25 лет 69 пациентов с АПС типа 1. Пациенты были осмотрены в офтальмологической клинике университета Хельсинки в общей сложности 370 раз, у 25 % пациентов был диагностирован хронический двусторонний кератит с симптомами сильной светобоязни, блефароспазма и слезотечения. У 13 пациентов первые симптомы появились в возрасте до 4 лет. Кератит был первым признаком, указывающим на наличие системных заболеваний у трёх пациентов, и у всех пациентов кератит был одним из первых трёх проявлений АПС типа 1; описана клиническая картина от острой до хронической рубцовой стадии; лучшая скорректированная острота зрения в конце наблюдения только у шести пациентов была 0,6 и выше; у 12 из 69 пациентов наблюдалось помутнение хрусталика как проявление гипопаратиреоза. Авторы пришли к выводу, что хронический двусторонний кератит является проявлением АПС типа 1. Они рекомендовали офтальмологам при диагностике двустороннего хронического кератита с симптомами интенсивной светобоязни, блефароспазма, слезотечения в сочетании с кандидозом слизистой кожи либо с гипопаратиреозом направлять такого пациента на консультацию эндокринолога для исключения АПС типа 1 [48].

M. Shah et al. предположили, что кератопатия, связанная с АПС типа 1, является вторичной по отношению к дефициту лимбальных стволовых клеток [49]. По-

верхностная неоваскуляризация лимба часто начинается сверху и в итоге затрагивает весь лимб и распространяется по центру с утерей палисад Фогта. Регистрируется диффузное субэпителиальное рубцевание, которое в ряде случаев напоминает субэпителиальные узелки. Центральная или парацентральная роговица может оставаться прозрачной в течение многих лет, но со временем и эта область также становится васкуляризованной с развитием субэпителиального рубцевания. Авторы отмечали позднее окрашивание флуоресцеином, что характерно для дефицита стволовых клеток [49]. Установлению диагноза дефицита лимбальных стволовых клеток в значительной степени помогает характер окрашивания флуоресцеином эпителия конъюнктивы. В кобальтово-синем свете флуоресцеин позволяет обнаружить как наличие аномальных эпителиальных клеток, так и характер их распределения. В отличие от дефектов эпителия, которые немедленно окрашиваются флуоресцеином, краситель диффундирует в параклеточное пространство конъюнктивизированной поверхности, и аномальное замедленное окрашивание наблюдается через 10 или более минут после инстилляцией флуоресцеина при дефиците лимбальных стволовых клеток [53, 54]. Дефицит лимбальных стволовых клеток представляет собой заболевание поверхности глаза, вызванное уменьшением популяции и/или функции эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников роговицы, что приводит к неспособности поддерживать нормальный гомеостаз эпителия роговицы. Заболевание характеризуется конъюнктивализацией (т. е. замещением нормального эпителия роговицы эпителием конъюнктивы) и/или другими признаками эпителиальной дисфункции, такими как стойкие или повторяющиеся эпителиальные дефекты с реваскуляризацией или без неё, воспаление глазной поверхности и рубцевание. Частые последствия – ухудшение зрения и дискомфорт, ведущие к снижению качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Дефицит лимбальных стволовых клеток может проявляться отдельно или быть связан с аномалиями других компонентов глазной поверхности, прежде всего конъюнктивы. В качестве потенциального лечения пациентов с кератопатией АПС типа 1 обсуждается трансплантация стволовых клеток кератолиಂಬального аллотрансплантата [55]. В 2019 г. был опубликован консенсус «Global consensus on the definition, classification, diagnosis and staging of limbal stem cell deficiency», объединяющий основные дефиниции по вопросу дефицита лимбальных стволовых клеток. Представленная в нём классификация этиологических причин недостаточности лимбальных стволовых клеток отдельным пунктом включает аутоиммунную полиэндокринопатию, кандидоз, эктодермальную дистрофию или дисплазию – АПС типа 1 [55].

P.Y. Wu et al. представили клиническое наблюдение и, вероятно, впервые описали нейротрофический кератит у пациентки 27 лет с АПС типа 1, который включал гипотиреоз, гипопаратиреоз, алопецию, надпочечниковую недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм. У неё в течение 13 лет наблюдалось поражение

роговицы в виде кератита с эрозиями. При проведении конфокальной микроскопии *in vivo* была подтверждена значительная аномалия суббазальных и стромальных нервов роговицы в обоих глазах у пациентки. Плоские эпителиальные клетки в самом поверхностном слое роговицы имели удлинённую форму и тенденцию к лёгкому отслоению, что указывало на недостаточную дифференцировку эпителиального слоя роговицы. Суббазальное нервное сплетение было извилистым и узловатым; оно потеряло параллельность в правом глазу и стало коротким и сегментированным в левом глазу. В обоих глазах пучки стромальных нервов стали очень тонкими и извилистыми и значительно отличались от толстых стромальных нервных пучков в нормальной роговице. В эндотелиальном слое роговицы значительных изменений не фиксировалось. В результате было диагностировано поражение роговицы, вызванное сухим глазом с тяжёлой формой нейротрофического кератита [56].

Нервы роговицы имеют решающее значение для поддержания здоровья поверхности глаза [57]; в то же время мало что известно о механизме денервации или степени, в которой изменённая иннервация функционально связана с воспалением и/или изменённой дифференцировкой корнеолиಂಬального эпителия. Механизм повреждения роговицы при АПС типа 1, связанного с нарушением трофического действия нервов роговицы, достаточно убедительно показали F.Y. Chen et al. в своей экспериментальной работе. Так, у мышей с дефицитом гена *AIRE* развивалась спонтанная экзокринопатия, опосредованная CD4⁺ T-клетками, и синдром сухого глаза с дефицитом влаги, которые были связаны с потерей нервов, иннервирующих роговицу и слёзную железу. Изменения иннервации и секреции слёзной жидкости сопровождалась повышенной пролиферацией базальных клеток эпителия роговицы, лимбальным расширением клеток-предшественников, усилением васкуляризации периферической роговицы и снижением невральности функции в слёзной железе. Кроме того, была обнаружена значительная потеря секреторных ацинарных клеток в слёзной железе, что позволило авторам предположить, что ацинарные клетки являются также основной мишенью заболевания. Местное применение офтальмологических стероидов эффективно восстановило иннервацию роговицы у мышей с дефицитом *AIRE*, тем самым функционально связывая потерю невральности функции с местным воспалением в условиях сухого глаза с дефицитом влаги. Эти данные дали важную информацию о взаимосвязи между хроническим воспалением и нейропатическими изменениями при аутоиммунно-опосредованном сухом глазе [58]. Таким образом, можно предполагать, что в генезе повреждения роговицы у пациентов с АПС типа 1 играет значимую роль не только дефицит лимбальных клеток, но и повреждение нервов, иннервирующих роговицу, и слёзных желёз с формированием сухого глаза.

В Российской Федерации Е. Орловой и соавт. было проведено обследование большой когорты (112 пациентов) с АПС типа 1. По их данным, поражения глаз включали сухость глаз, кератит, хронический блефарит, потерю

ресниц и птоз. У девяти пациентов наблюдался приобретённый птоз без присутствия антител к рецепторам ацетилхолина; гипопаратиреоз был диагностирован у шести из девяти пациентов с птозом. Средний возраст установления диагноза составил 8 лет (от 1 до 15 лет). Выраженность птоза варьировала, но не требовала хирургической коррекции ни в одном случае; средний период наблюдения с момента появления птоза составил 8 лет (от 3 до 31 года). Авторы предполагают, что птоз связан с основным заболеванием у пациентов АПС типа 1. Пигментная дистрофия сетчатки выявлена у четырёх пациентов [21].

Ретинопатии аутоиммунного генеза представляют собой гетерогенную и часто недостаточно диагностируемую группу дегенеративных заболеваний сетчатки, вызывающих потерю зрения. В то же время они регистрируются у пациентов с АПС типа 1. Поскольку данное заболевание редкое, а ретинопатия наблюдается не у всех пациентов, отдельные наблюдения и серии случаев представляют несомненный интерес с позиции описания как клинических проявлений, так и оптимальных методов диагностики. Так, в 2015 г. были опубликованы результаты ретроспективной серии наблюдений пяти молекулярно-подтверждённых случаев АПС типа 1 с поражением глаз в возрасте от 19 месяцев до 44 лет; средний период наблюдения – 8 лет. Были проанализированы истории болезни, анамнез поражения глаз, оценка тестирования полей зрения, электроретинограммы и результаты исследования антиретиальных антител. Во всех случаях наблюдались периферические пигментные изменения сетчатки; атрофия жёлтого пятна отмечена в 80 % случаев. Наиболее частой особенностью при проведении оптической когерентной томографии в спектральной области было нарушение внешней ограничивающей мембраны и полосы эллипсоида внутреннего сегмента, а также сужение полей зрения ($n = 3$). Электроретинограмма была аномальной во всех случаях; но относительное вовлечение в патологический процесс палочек и колбочек различалось. У четырёх пациентов определялись антиретиальные антитела. Таким образом, S. Bourgault et al. пришли к выводу, что дегенерация фоторецепторов является частью фенотипа АПС типа 1, и наличие антиретиальных антител убедительно подтверждает этиологию аналогичную этиологии непаранеопластической аутоиммунной ретинопатии. Периодическая оценка и визуализация сетчатки, тестирование полей зрения и электроретинограммы могут помочь в мониторинге ретинопатии у пациентов, страдающих АПС типа 1 [59].

В 2021 г. H. Sakaguchi et al. описали клинический случай 2-летней японской пациентки, у которой первыми проявлениями генетически доказанного АПС типа 1 были аутоиммунный гепатит с острой печёночной недостаточностью, а также аутоиммунная ретинопатия, связанная с антителами против регенерина. У ребёнка отсутствовало восприятие света в правом глазу и 5/20 в левом глазу с эксцентрической фиксацией и экзотропией в правом глазу. Обследование глазного дна показало ослабление визуализации сосудов, бледность дис-

ка зрительного нерва и пигментные изменения сетчатки обоих глаз. Макулярная оптическая когерентная томография продемонстрировала заметное разрушение внешней ограничивающей мембраны с эллипсоидной зоной в обоих глазах и небольшие фовеальные кисты в левом глазу. Скотопические и фотопические электроретинограммы не показали ни в одном случае регистрируемых ответов. Исследование аутофлуоресценции глазного дна в сверхшироком поле показало тонкое кольцо чрезмерной аутофлуоресценции в парафовеальных областях обоих глаз, а оптическая когерентная томография в сверхшироком поле продемонстрировала диффузное истончение сетчатки в обоих глазах с потерей их внешних структур. Выявлялись положительные антитела против рековерина и отсутствовали антитела против альфа-энолазы. Комплексное обследование не выявило злокачественного новообразования. На основании вышеуказанных офтальмологических и серологических данных пациентке был установлен диагноз двусторонней аутоиммунной ретинопатии [60].

Действительно, кератопатия и ретинопатия могут быть тяжёлыми проявлениями АПС типа 1. Может наблюдаться неоднородное поражение роговицы, начиная от минимального окрашивания поверхностных участков и заканчивая тяжёлым рубцеванием стромы с глубокой неоваскуляризацией роговицы. Эта фенотипическая гетерогенность, наблюдаемая даже у пациентов с идентичными мутациями *AIRE*, свидетельствует о плохой корреляции генотип-фенотип. У пациентов с ретинопатией во всех случаях отмечаются периферические пигментные изменения, но с неоднородной степенью тяжести, от изолированной пятнистой атрофии пигментного эпителия сетчатки до пигментного ретинита глазного дна. В большинстве случаев обнаруживается атрофия жёлтого пятна с потерей зрения, причём тяжесть офтальмологических симптомов не коррелирует с тяжестью системных проявлений. Прогрессирующая кератопатия и/или ретинопатия могут привести к серьёзной потере зрения и выраженному болевому синдрому у пациентов с АПС типа 1, что обуславливает необходимость динамического наблюдения пациентов офтальмологом [61].

Одним из важных осложнений гипопаратиреоза, в том числе и при АПС типа 1, является развитие катаракты у пациентов. Русский офтальмолог С.Н. Ложечников, вероятно, был первым, кто сообщил в 1872 г. о 15 случаях двусторонней катаракты у пациентов от 16 до 37 лет; у 14 из них наблюдалась тетания на момент обследования, у некоторых пациентов в анамнезе имелись спазмы клонических мышц, предшествовавших ухудшению зрения. Он предположил связь развития катаракты с тетанией. В 1883 г. Schmidt-Rimpler сообщил о 27 случаях двусторонней катаракты у пациентов в возрасте от 16 до 48 лет, у шести из которых были мышечные судороги [62]. Катаракта – частое проявление хронического гипопаратиреоза, её диагностируют в 27–55 % случаев [63]. В датском когортном исследовании пациенты с гипопаратиреозом, причиной которого являлись нехирургические вмешательства, имели повы-

шенный риск ухудшения зрения вследствие катаракты (ОР – 4,21; 95% ДИ: 2,13–8,34) по сравнению с контрольной группой. В среднем у пациентов была диагностирована катаракта в возрасте 53 лет (95% ДИ: 45–61), тогда как средний возраст в контрольной группе составлял 60 лет (95% ДИ: 49–73 года) [64]. В норме ПТГ увеличивает выведение фосфатов почками. Вследствие дефицита ПТГ пациенты с гипопаратиреозом имеют повышенный уровень фосфата в плазме и повышенный уровень кальций-фосфатного продукта, что, вероятно, объясняет повышенный риск катаракты из-за отложений кристаллов фосфата кальция в хрусталике [64]. Лечение высокими дозами кальция и активного витамина D может увеличить кальций-фосфатный продукт, который может вызвать образование кристаллов фосфата кальция в хрусталике глаза [65]. В генезе формирования катаракты при гипокальциемических судорогах также обсуждается значение нарушений функции ионных каналов хрусталика, агрегации белков, клеточной структуры хрусталика, в большом колебании индекса рефракции, что увеличивает рассеивание света и уменьшает прозрачность хрусталика [66]. Вероятно, гиперфосфатемия играет основную роль в эктопической минерализации мягких тканей (сосудистой сети, головного мозга, почек и других органов) [67].

Таким образом, АПС типа 1 представляет собой гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся аутоиммунной активностью в отношении более чем одного эндокринного или неэндокринного органа. Фенотипическая экспрессия АПС типа 1 демонстрирует широкую вариабельность клинических проявлений. Ввиду этой неоднородности клинических проявлений ранняя диагностика АПС типа 1 может быть сложной задачей и часто приводит к значительной её задержке. Поэтому наличие даже одного компонента АПС типа 1, особенно у детей, должно побуждать к тщательному исследованию других признаков и симптомов заболевания, включая генетические и иммунологические тесты. Это позволит провести раннюю диагностику и предотвратить опасные для жизни пациента осложнения. Несмотря на проводимые исследования, в изучении патогенеза и назначении лечения при АПС типа 1 остаётся много нерешённых вопросов, что требует дальнейшего изучения проблемы. При проведении анализа литературы не было обнаружено единых критериев диагностики и оказания помощи больным аутоиммунной патологией глаз при АПС типа 1. В будущем необходимы дополнительные исследования для того, чтобы глубже понять специфические повреждения органов у *AIRE*-зависимой иммунной толерантности с целью разработки новых скрининговых, диагностических и прогностических инструментов, а также унифицированных подходов к лечению. Клиницисты различных специальностей должны владеть актуальной информацией о данном заболевании. Подозрение или установление диагноза АПС типа 1 требует пожизненного ведения и структурированного последующего наблюдения пациентов с привлечением многопрофильной команды врачей-специалистов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
2. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
3. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*. 1997; 17(4): 393-398. doi: 10.1038/ng1297-393
4. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*. 1997; 17(4): 399-403. doi: 10.1038/ng1297-399
5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(8): 2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
6. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol*. 2001; 2(11): 1032-1039. doi: 10.1038/ni723
7. Kyewski B, Derbinski J, Gotter J, Klein L. Promiscuous gene expression and central T-cell tolerance: More than meets the eye. *Trends Immunol*. 2002; 23(7): 364-371. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02248-2
8. Kyewski B, Derbinski J. Self-representation in the thymus: An extended view. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(9): 688-698. doi: 10.1038/nri1436
9. Kyewski B, Klein L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 571-606. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115601
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(4): 397-409. doi: 10.1093/hmg/11.4.397
11. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. *Science*. 2002; 298(5597): 1395-1401. doi: 10.1126/science.1075958
12. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol*. 2003; 4(4): 350-354. doi: 10.1038/ni906
13. Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, et al. Development of autoimmunity against transcriptionally unrepressed target antigen in the thymus of Aire-deficient mice. *J Immunol*. 2005; 174(4): 1862-1870. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.1862
14. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity*. 2005; 23(2): 227-239. doi: 10.1016/j.immuni.2005.07.005

15. Malchow S, Leventhal DS, Nishi S, Fischer BI, Shen L, Paner GP, et al. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science*. 2013; 339(6124): 1219-1224. doi: 10.1126/science.1233913
16. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: Known and novel aspects of the syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1246: 77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
17. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, et al. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: Case report and review of the literature in Japan. *Endocr J*. 2002; 49(6): 625-633. doi: 10.1507/endocrj.49.625
18. Yan Z, Gang X, Xie X, Gao Y, Li Z, Wang G. A case report and literature review: Identification of a novel AIRE gene mutation associated with Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1 in East Asians. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(18): e20000. doi: 10.1097/MD.00000000000020000
19. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev*. 2019; 287(1): 103-120. doi: 10.1111/imr.12714
20. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016; 43: 8-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.07.003
21. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff AB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9): 3546-3556. doi: 10.1210/jc.2017-00139
22. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(1): 2493-2510. doi: 10.1007/s40618-021-01585-6
23. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(3): 421-428. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
24. Larosa MDP, Mackenzie R, Burne P, Garelli S, Barollo S, Masiero S, et al. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Using a new immunoprecipitation assay. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(7): 1003-1012. doi: 10.1515/cclm-2016-0615
25. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
26. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med*. 2006; 3(7): 1152-1164. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289
27. Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol*. 2008; 129(1): 163-169. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.002
28. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): 4389-4397. doi: 10.1210/jc.2008-0935
29. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Natarangelo LD, Weber G, et al. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol*. 2011; 139(1): 6-11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021
30. Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016; 1(13): e88782. doi: 10.1172/jci.insight.88782
31. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
32. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(4): 1049-1055. doi: 10.1210/jcem.83.4.4682
33. Трошина В.В., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е. Клинический случай поздней манифестации первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 1-го типа. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(2): 175-179. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-017
34. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 258-262. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258
35. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(3): 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008
36. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(3): 789-791. doi: 10.1210/jcem-63-3-789
37. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450sc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2): 323-328. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106620
38. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
39. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(1): 1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001
40. Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(4): 477-492. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
41. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628

42. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): 1722-1736. doi: 10.1210/clinem/dgaa113
43. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-766. doi: 10.12688/f1000research.22717.1
44. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
45. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
46. Chascsa DM, Ferré EMN, Hadjiyannis Y, Alao H, Nataraajan M, Quinones M, et al. APECED-associated hepatitis: clinical, biochemical, histological and treatment data from a large, predominantly American cohort. *Hepatology.* 2021; 73(3): 1088-1104. doi: 10.1002/hep.31421
47. Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, Laakso S. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): e2207-e2213. doi: 10.1210/clinem/dgaa140
48. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(5): 532-535. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005532.x
49. Shah M, Holland E, Chan CC. Resolution of autoimmune polyglandular syndrome-associated keratopathy with keratolimbal stem cell transplantation: Case report and historical literature review. *Cornea.* 2007; 26(5): 632-635. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180415d1a
50. Thorpe E, Handley H. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child.* 1929; 38(2): 328-338. doi: 10.1001/archpedi.1929.01930080104011
51. Gass JD. The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease. *Am J Ophthalmol.* 1962; 54(4): 660-674. doi: 10.1016/0002-9394(62)92198-0
52. Wagman RD, Kazdan JJ, Kooh SW, Fraser D. Keratitis associated with the multiple endocrine deficiency, autoimmune disease, and candidiasis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103(4): 569-575. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74281-3
53. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2002; 109(6): 1159-1166. doi: 10.1016/s0161-6420(02)00960-0
54. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78(5): 401-408. doi: 10.1136/bjo.78.5.401
55. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea.* 2019; 38(3): 364-375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820
56. Wu PY, Chang HW, Chen WL. Neurotrophic keratitis in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Ophthalmol.* 2021; 21(1): 17. doi: 10.1186/s12886-020-01770-w
57. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003; 76(5): 521-542. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
58. Chen FY, Lee A, Ge S, Nathan S, Knox SM, McNamara NA. Aire-deficient mice provide a model of corneal and lacrimal gland neuropathy in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0184916. doi: 10.1371/journal.pone.0184916
59. Baril C, Vincent A, Héon E, Ali A, MacDonald I, Lueder GT, et al. Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case series. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(11): 1536-1542. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305897
60. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, et al. AIRE gene mutation presenting at age 2 years with autoimmune retinopathy and steroid-responsive acute liver failure: A case report and literature review. *Front Immunol.* 2021; 12: 687280. doi: 10.3389/fimmu.2021.687280
61. Couturier A, Brézin AP. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(6): 505-513. doi: 10.1097/ICU.0000000000000306
62. O'Brien CS. The cataract of post-operative tetany with report of three cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1931; 29: 100-139.
63. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55
64. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501
65. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0232842. doi: 10.1371/journal.pone.0232842
66. Мальчугина А.А., Атарщиков Д.С., Липатов Д.В., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз и катаракта. *Клиническая и экспериментальная тиреология.* 2009; 5(4): 9-14. doi: 10.14341/ket2009549-14
67. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2300-2312. doi: 10.1210/jc.2015-3909

REFERENCES

- Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
- Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997; 17(4): 393-398. doi: 10.1038/ng1297-393
- Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet.* 1997; 17(4): 399-403. doi: 10.1038/ng1297-399

5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
6. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol.* 2001; 2(11): 1032-1039. doi: 10.1038/ni723
7. Kyewski B, Derbinski J, Gotter J, Klein L. Promiscuous gene expression and central T-cell tolerance: More than meets the eye. *Trends Immunol.* 2002; 23(7): 364-371. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02248-2
8. Kyewski B, Derbinski J. Self-representation in the thymus: An extended view. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(9): 688-698. doi: 10.1038/nri1436
9. Kyewski B, Klein L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 571-606. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115601
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(4): 397-409. doi: 10.1093/hmg/11.4.397
11. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. *Science.* 2002; 298(5597): 1395-1401. doi: 10.1126/science.1075958
12. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol.* 2003; 4(4): 350-354. doi: 10.1038/ni906
13. Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, et al. Development of autoimmunity against transcriptionally unrepressed target antigen in the thymus of Aire-deficient mice. *J Immunol.* 2005; 174(4): 1862-1870. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.1862
14. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity.* 2005; 23(2): 227-239. doi: 10.1016/j.immuni.2005.07.005
15. Malchow S, Leventhal DS, Nishi S, Fischer BI, Shen L, Paner GP, et al. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science.* 2013; 339(6124): 1219-1224. doi: 10.1126/science.1233913
16. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: Known and novel aspects of the syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1246: 77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
17. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, et al. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: Case report and review of the literature in Japan. *Endocr J.* 2002; 49(6): 625-633. doi: 10.1507/endocrj.49.625
18. Yan Z, Gang X, Xie X, Gao Y, Li Z, Wang G. A case report and literature review: Identification of a novel AIRE gene mutation associated with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in East Asians. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(18): e20000. doi: 10.1097/MD.00000000000020000
19. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev.* 2019; 287(1): 103-120. doi: 10.1111/imr.12714
20. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2016; 43: 8-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.07.003
21. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff AB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(9): 3546-3556. doi: 10.1210/jc.2017-00139
22. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(1): 2493-2510. doi: 10.1007/s40618-021-01585-6
23. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(3): 421-428. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
24. Larosa MDP, Mackenzie R, Burne P, Garelli S, Barollo S, Masiero S, et al. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Using a new immunoprecipitation assay. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(7): 1003-1012. doi: 10.1515/cclm-2016-0615
25. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
26. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006; 3(7): 1152-1164. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289
27. Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol.* 2008; 129(1): 163-169. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.002
28. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11): 4389-4397. doi: 10.1210/jc.2008-0935
29. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Natarangelo LD, Weber G, et al. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol.* 2011; 139(1): 6-11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021
30. Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016; 1(13): e88782. doi: 10.1172/jci.insight.88782
31. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
32. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(4): 1049-1055. doi: 10.1210/jcem.83.4.4682
33. Troshina VV, Grebennikova TA, Belaya ZhE. A case of late manifestation of primary adrenal insufficiency in the autoimmune

- polyglandular syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(2): 175-179. (In Russ.).
34. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 258-262. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258
 35. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(3): 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008
 36. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(3): 789-791. doi: 10.1210/jcem-63-3-789
 37. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2): 323-328. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106620
 38. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
 39. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(1): 1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001
 40. Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44(4): 477-492. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
 41. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628
 42. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6): 1722-1736. doi: 10.1210/clinem/dgaa113
 43. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-766. doi: 10.12688/f1000research.22717.1
 44. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(10): 2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
 45. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
 46. Chascsa DM, Ferré EMN, Hadjiyannis Y, Alao H, Nataraajan M, Quinones M, et al. APECED-associated hepatitis: clinical, biochemical, histological and treatment data from a large, predominantly American cohort. *Hepatology*. 2021; 73(3): 1088-1104. doi: 10.1002/hep.31421
 47. Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, Laakso S. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6): e2207-e2213. doi: 10.1210/clinem/dgaa140
 48. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78(5): 532-535. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005532.x
 49. Shah M, Holland E, Chan CC. Resolution of autoimmune polyglandular syndrome-associated keratopathy with keratolimbal stem cell transplantation: Case report and historical literature review. *Cornea*. 2007; 26(5): 632-635. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180415d1a
 50. Thorpe E, Handley H. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child*. 1929; 38(2): 328-338. doi: 10.1001/archpedi.1929.01930080104011
 51. Gass JD. The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease. *Am J Ophthalmol*. 1962; 54(4): 660-674. doi: 10.1016/0002-9394(62)92198-0
 52. Wagman RD, Kazdan JJ, Kooh SW, Fraser D. Keratitis associated with the multiple endocrine deficiency, autoimmune disease, and candidiasis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103(4): 569-575. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74281-3
 53. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2002; 109(6): 1159-1166. doi: 10.1016/s0161-6420(02)00960-0
 54. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(5): 401-408. doi: 10.1136/bjo.78.5.401
 55. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2019; 38(3): 364-375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820
 56. Wu PY, Chang HW, Chen WL. Neurotrophic keratitis in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21(1): 17. doi: 10.1186/s12886-020-01770-w
 57. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003; 76(5): 521-542. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
 58. Chen FY, Lee A, Ge S, Nathan S, Knox SM, McNamara NA. Aire-deficient mice provide a model of corneal and lacrimal gland neuropathy in Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184916. doi: 10.1371/journal.pone.0184916
 59. Baril C, Vincent A, Héon E, Ali A, MacDonald I, Lueder GT, et al. Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case series. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(11): 1536-1542. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305897
 60. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, et al. AIRE gene mutation presenting at age 2 years with autoimmune retinopathy and steroid-responsive acute liver failure: A case report and literature review. *Front Immunol*. 2021; 12: 687280. doi: 10.3389/fimmu.2021.687280
 61. Couturier A, Brézin AP. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27(6): 505-513. doi: 10.1097/ICU.0000000000000306
 62. O'Brien CS. The cataract of post-operative tetany with report of three cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1931; 29: 100-139.
 63. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55

64. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501

65. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0232842. doi: 10.1371/journal.pone.0232842

66. Malchugina AA, Atarshikov DS, Lipatov DV, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism and cataract. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2009; 5(4): 9-14. (In Russ.). doi: 10.14341/ket2009549-14

67. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2300-2312. doi: 10.1210/jc.2015-3909

Сведения об авторах

Хамнуева Лариса Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hamnueval@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Андреева Лариса Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: andreeva_larisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>

Чугунова Елена Владимировна – ассистент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: e.v_chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-6320>

Information about the authors

Larisa Yu. Khamnueva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: hamnueval@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Larisa S. Andreeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: andreeva_larisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>

Elena V. Chugunova – Teaching Assistant at the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: e.v_chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-6320>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

БРАХИТЕРАПИЯ В ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Быховский А.А.,
Панова И.Е.,
Самкович Е.В.**

Санкт-Петербургский филиал
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия
глаза» имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (192283,
г. Санкт-Петербург,
ул. Ярослава Гашека, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Быховский Арсений Андреевич,
e-mail: sbyh@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре был проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой брахитерапии меланомы хориоидеи с использованием рутениевых офтальмоаппликаторов. В обзоре освещены исторические аспекты лучевого лечения – от первого опыта использования ионизирующего излучения в лечении злокачественных новообразований до современных методик брахитерапии; представлены радиобиологические основы лучевой терапии; рассмотрены вопросы лучевого патоморфоза, отражающие характер патологических изменений в ткани меланомы хориоидеи при проведении брахитерапии; показана зависимость эффекта воздействия ионизирующего излучения от фазы цикла деления клеток; описано присутствие изменений, характерных для ответа на ионизирующее излучение, в необлучённых тканях. Довольно подробно проведён анализ различных постлучевых осложнений, как ранних, так и поздних, с акцентами на возможности их прогнозирования и предупреждения в реальной клинической практике. Приведено сравнение по частоте развития различных постлучевых осложнений в работах отечественных и зарубежных авторов, а также сравнение с воздействием ионизирующего излучения других радиоактивных изотопов. Приведены факторы риска развития постлучевых осложнений и даны рекомендации по снижению вероятности их развития на ранних этапах брахитерапии меланомы хориоидеи. Продемонстрированы риски развития таких поздних осложнений, как лучевая макулопатия и лучевая нейропатия, особенно при преэкуatorialной локализации опухоли. Показаны возможности современных методов инструментальной диагностики для изучения процессов, происходящих в зоне расположения опухоли, а также изменений в окружающих её тканях, что определяет целесообразность и важность дальнейшего углублённого изучения данного вопроса.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, брахитерапия, лучевые осложнения, макулопатия, нейропатия

Статья поступила: 01.09.2021

Статья принята: 25.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Быховский А.А., Панова И.Е., Самкович Е.В. Брахитерапия в органосохранном лечении меланомы хориоидеи: осложнения и возможности их прогнозирования (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 31-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.4

BRACHYTHERAPY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF CHOROIDAL MELANOMA: COMPLICATIONS AND THE POSSIBILITY OF THEIR PREDICTION

**Bykhovsky A.A.,
Panova I.E.,
Samkovich E.V.**

Saint Petersburg Branch
of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution (Yaroslava
Gasheka str. 21, Saint Petersburg
192283, Russian Federation)

Corresponding author:
Arseny A. Bykhovsky,
e-mail: sbyh@yandex.ru

ABSTRACT

This review analyzed the domestic and foreign literature on brachytherapy of choroidal melanoma using ruthenium ophthalmic applicators. The review highlights the historical aspects of radiation treatment, from the first experience of using ionizing radiation in the treatment of malignant neoplasms to modern methods of brachytherapy; presents the radiobiological foundations of radiation therapy; considers the issues of radiation pathomorphosis, reflecting the nature of pathological changes in the choroidal melanoma tissue during brachytherapy; shows the dependence of the effect of exposure ionizing radiation from the phase of the cycle of cell division; and also describes the presence of changes characteristic of the response to ionizing radiation in unirradiated tissues. The analysis of various post-radiation complications, both early and late, was carried out in some detail, with emphasis on the possibility of predicting and preventing them in real clinical practice. A comparison is made in terms of the frequency of development of various post-radiation complications in the works of domestic and foreign authors, as well as a comparison with the effect of ionizing radiation from other radioactive isotopes. Recommendations of experts are given regarding the correct calculation of the dose to the sclera and medication support, based on many years of experience in the use of ruthenium ophthalmic applicators for brachytherapy of choroidal melanoma. The risks of developing such late complications as radiation maculopathy and radiation neuropathy have been demonstrated, especially in pre-equatorial tumor localization. The possibilities of modern methods of instrumental diagnostics for studying the processes occurring in the area of the tumor, as well as changes in the surrounding tissues, are shown, which determines the feasibility and importance of further study of this issue.

Key words: choroidal melanoma, brachytherapy, radiation complications, maculopathy, neuropathy

Received: 01.09.2021
Accepted: 25.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Bykhovsky A.A., Panova I.E., Samkovich E.V. Brachytherapy in organ-preserving treatment of choroidal melanoma: complications and the possibility of their prediction. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 31-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.4

Брахитерапия в онкологии – это лучевая терапия (ЛТ), при которой источник излучения располагается как можно ближе к патологическому очагу (опухоль) или непосредственно в опухоли. Термин «брахитерапия» происходит от древнегреческого βραχύς, что переводится как «короткий».

Брахитерапия в лечении меланомы хориоидеи представляет собой контактное транссклеральное облучение опухоли закрытым источником (офтальмоаппликатором), содержащим в себе радиоактивный изотоп, который фиксируется на склере и в течение определённого времени осуществляет воздействие на опухоль [1, 2].

Впервые данная методика была применена в начале XX века Анри-Александром Данглосом. Всё началось с предложения Пьера Кюри наблюдать за состоянием злокачественной опухоли после введения в неё радиоактивного нуклида Ra^{226} . В результате воздействия ионизирующего излучения опухоль регрессировала, а методику назвали «кюри-терапия».

В последующем американские учёные Д. Пасто и П. Дегрэ в 1910 году разработали методику лечения опухолей предстательной железы капсулами с Ra^{226} , которые доставлялись в поражённую область через уретру.

В офтальмологию брахитерапия пришла в 1930-х годах, когда Р. Мооре и Н. Stallard впервые предложили использовать данную методику для лечения опухолей органа зрения [3].

На сегодняшний день брахитерапия является «золотым стандартом» лечения хориоидальной меланомы, эффективность которого доказана многочисленными исследованиями. В качестве радиоактивных источников используются стронций/итрий (Sr/Y^{90}), рутений/родий (Ru/Rh^{106}) и изотоп йода (I^{125}). Офтальмоаппликаторы с Ru/Rh^{106} являются излучателями β -частиц и имеют явное преимущество перед Sr/Y^{90} офтальмоаппликаторами, проявляющееся в большей проникающей способности ионизирующего излучения, что в свою очередь позволяет облучать опухоли с большей проминенцией (до 6,5 мм). Для достижения терапевтического эффекта офтальмоаппликаторам с рутением достаточно дозы 120–140 Грей на вершину опухоли, в то время как для офтальмоаппликаторов со стронцием необходимо 200–270 Грей. Офтальмоаппликаторы с I^{125} , в отличие от офтальмоаппликаторов с Ru/Rh^{106} , испускают γ -излучение, которое обладает большей проникающей способностью, но в то же время их использование сопряжено с большим риском развития осложнений и ограничивается быстрым распадом частиц, что в свою очередь повышает стоимость лечения.

В нашей стране пионерами применения брахитерапии с использованием офтальмоаппликаторов Ru/Rh^{106} являются академик А.Ф. Бровкина с соавторами, которые обосновали целесообразность применения данных радиоактивных источников для лечения меланомы хориоидеи малых и средних размеров [4, 5].

В то же время за рубежом довольно широко применяются офтальмоаппликаторы с I^{125} , что обусловлено большей проникающей способностью данного вида излучения, дающей возможность лечить крупные но-

вообразования [6, 7]. Однако в последние годы появляется всё больше зарубежных исследований, описывающих превосходство брахитерапии $Ru^{106} + Rh^{106}$ над I^{125} , в первую очередь по таким критериям, как суммарная очаговая доза, вероятность развития и степень выраженности постлучевых осложнений [8, 9].

Эффективность лучевого лечения в онкологической практике проводится в соответствии с классификацией RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), которая включает следующие критерии: 1) полный ответ (CR, complete response) – исчезновение всех измеримых очагов; 2) частичный ответ (PR, partial response) – уменьшение суммы диаметров измеримых очагов не менее чем на 30 %; 3) прогрессирование заболевания (PD, progression of the disease) – увеличение на 20 % суммы диаметров измеримых очагов, которая составляет > 5 мм, появление одного или нескольких новых очагов; 4) стабилизация заболевания (SD, stable disease) – несоответствие критериям CR и PR при отсутствии PD [10].

В офтальмологической практике, как правило, критерии регресса меланомы хориоидеи определяются офтальмоскопически и эхографически через 18–24 месяцев после облучения. К ним относятся полный регресс опухоли или регресс более чем на 50 % при условии стабилизации клинической картины в течение 9–12 месяцев, что подразумевает под собой выравнивание поверхности новообразования, наличие запустевших сосудов на поверхности, стабильную проминенцию [11].

1.1. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В процессе облучения биологических тканей происходят поглощение энергии излучения и её дальнейшее взаимодействие с биологическим веществом (ионизация). Данный процесс приводит к морфологическим и функциональным изменениям, которые являются результатом биохимических, физико-химических и биофизических процессов [12].

В результате ионизации атомов и молекул происходит образование двух типов ионов – положительно и отрицательно заряженных. Этот процесс называется прямым действием ионизирующего излучения и является началом химической перестройки облучённых молекул, результатом которой является не прямое действие ионизирующего излучения: образовавшиеся ионы начинают вступать в реакции с другими молекулами, что приводит к их возбуждению и разрыву прежних молекулярных связей. Продукты расщепления молекул начинают вступать в химические реакции с нейтральными молекулами, происходит образование радикалов, поражающих структуры клеток [12]. Другим механизмом непрямого действия ионизирующего излучения является воспалительный процесс. Сразу после прямого воздействия в окружающей ткани начинается провоспалительная реакция, следствием которой является образование большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Результатом прямого и непрямого действия облучения является замедление клеточного деления, образование хроматидных и хромосомных aberrаций, возникновение микроядер. Со стороны молекулы ДНК происходят одно- или двунитевые разрывы. В конечном итоге все эти изменения приводят к гибели клетки [12].

В свою очередь гибель клеток может быть обусловлена программированными механизмами, к которым относятся апоптоз, аутофагия, некроз и старение, или непрограммированными механизмами, такими как митотическая катастрофа и байстендер-эффект [13].

В основе пусковых механизмов первой группы лежат нарушение репарации ДНК клетки (апоптоз) или воздействие внешних факторов, запускающее процессы уничтожения клетки, не связанные с циклом деления (аутофагия, некроз), либо постепенно снижающие её способность к репродукции (старение).

При митотической катастрофе, наоборот, сама попытка клетки начать процесс деления или начало очередного цикла деления является пусковым механизмом процесса гибели клетки. Часто данный вид гибели наблюдается у облучённых клеток, вступающих в митоз с большим количеством хромосомных aberrаций [13].

Наименее изученным на сегодняшний день, но в то же время однозначно доказанным является байстендер-эффект. Механизм этого процесса заключается в гибели клеток, не подвергавшихся прямому воздействию радиации, но находившихся в непосредственной близости к клеткам, которые подверглись облучению. Доказательством присутствия данного эффекта явилась регистрация большей доли погибших клеток, чем ожидалось при прямом воздействии излучения на клетки. Такие же результаты были получены при облучении отдельных клеток или их ядер микропучками α -частиц или мягким рентгеновским излучением. Помимо непосредственной гибели необлучённых клеток, существование байстендер-эффекта подтверждали такие эффекты, как повреждение ДНК, хромосомные aberrации, мутации, экспрессия генов и трансформация клеток. В некоторых исследованиях байстендер-эффект наблюдался даже при переносе питательной среды от облучённых клеток к необлучённым [13].

К сожалению, на сегодняшний день механизм и значение феномена байстендер-эффекта остаются до конца не исследованными.

1.2. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Основной задачей лучевой терапии является подведение к опухоли оптимальной суммарной дозы, при которой ожидается максимальный терапевтический эффект. Под суммарной очаговой дозой излучения понимают количество энергии, переданное опухоли за весь курс лучевой терапии [12].

Из классической радиобиологии известно, что кривая «доза – эффект» характеризуется двумя параметра-

ми: D_0 – определяет наклон линейного участка кривой и характеризуется дозой, необходимой для снижения числа жизнеспособных клеток в e раз на линейном участке кривой (доля выживших клеток – 0,37); D_q – определяет размеры плеча этой кривой, – и отражает зависимость репродуктивной гибели клеток от дозы облучения [14]. Меланома является одной из наименее радиочувствительных опухолей [15, 16]. Резистентность к лучевой терапии обуславливается её широким плечом D_0 на кривой выживаемости клеток, что определяется высокой способностью к репарации повреждений [14].

В 2001 г. группа зарубежных учёных (Pak B.J. et al., 2001) обнаружила причину устойчивости ДНК клеток меланомы к воздействию химио- и лучевой терапии. Этой причиной является экспрессия фермента (TYRP2, тирозиназ-связанный протеин 2), участвующего в синтезе меланина [17].

На радиочувствительность злокачественных клеток оказывает влияние несколько факторов. С 1906 г. считалось, что определить радиочувствительность опухоли можно по закону J. Bergonie и L. Tribondeau, который гласит: «биологическое действие рентгеновских лучей тем больше, чем выше репродуктивная активность клеток, чем длиннее период митоза и чем меньше морфологическая и функциональная дифференцировка клеток». Этот закон важен и сегодня, но современные учёные более точно определили четыре основных фактора, которые определяют реакцию опухоли на облучение: реоксигенация; репарация радиационных повреждений; репопуляция; перераспределение клеток по фазам цикла [18].

В опухоли присутствуют клетки, участвующие в цикле деления, но также могут присутствовать клетки в состоянии покоя, то есть не участвующие в цикле. Они активируются после гибели всех или части активных клеток и являются основой репопуляции, возобновляя активный рост опухоли.

Помимо самого митоза, выделяют три фазы клеточного цикла, зависящие от синтеза ДНК в интеркинезе: G1 – период от митоза до начала синтеза ДНК; S – период синтеза ДНК; G2 – период после окончания биосинтеза до начала акта митотического деления. Исследования показали чувствительность опухолевых клеток не только в период митоза, но и в периоды G1 и G2 [19].

Чувствительность тканей к радиации прямо зависит от парциального давления кислорода в них. Исходя из этого можно сделать вывод, что гипоксические клетки более радиорезистентны и даже после облучения могут являться источником роста опухоли. Доказано, что если в опухоли присутствует даже небольшое количество гипоксических и жизнеспособных клеток, дозу облучения придётся увеличить в 1,5–2 раза [20].

Следует отметить, что наличие собственной сосудистой сети в опухоли также может являться прогностическим критерием эффективности лучевого лечения. Чем более васкуляризирована опухоль, тем эффективнее воздействие ионизирующего излучения.

Выраженность процессов репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений напрямую влияет на ответную реакцию опухоли на облучение.

В радиотерапии существуют различные методики изменения радиочувствительности опухолей, в частности меланомы. К современным методикам повышения эффективности результатов лучевого лечения злокачественных опухолей, в том числе меланомы хориоидеи, относятся гипербарическая оксигенация, радиомодифицирующие фармацевтические препараты (цисплатин и его аналоги), гипо- и гипертермия (в том числе термотерапия), а также СВЧ-терапия [21–25].

1.3. ЛУЧЕВОЙ ПАТОМОРФОЗ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Под лучевым патоморфозом понимают стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под действием ионизирующего излучения [26]. Как было показано выше, излучение нарушает функции структур организма на всех уровнях: молекулярном, уровне органелл, клеточном, тканевом, органном и организменном [27]. В результате ионизации на молекулярном уровне происходят необратимые изменения в нуклеиновых кислотах, работе окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов, липидов, полисахаридов, а также денатурация белков цитоплазмы. На клеточном уровне нарушаются процессы репродукции, дифференцировки, роста, обмена, происходит разрыв межклеточных соединений, что и приводит к гибели клеток [2].

В 1989 году В.В. Вит на основании исследований энуклеированных глаз пациентов, которые получали β-аппликационное облучение по поводу меланомы хориоидеи, описал четыре типа морфологических изменений ткани опухоли: вакуольная дегенерация, сухой некроз, повреждение ядер и кариопикноз. Для меланомы хориоидеи самым выраженным изменением является вакуольная дегенерация, которая проявляется резким увеличением объёма клеток меланомы, просветлением цитоплазмы, отёком и деструкцией клеточных органелл. Наиболее выражены данные изменения в центре облучаемой зоны опухоли. Фокальный сухой некроз может развиваться как в основании опухоли, так и на её периферии. На фоне облучения происходят серьёзные изменения ядер: увеличивается полиморфизм, появляются выпячивания кариоплазмы, многоядерность и гиперхромия, изменения ядрышка и вакуолизация ядра [28].

Многолетние исследования показали, что ионизирующее излучение воздействует на различные органы и ткани примерно одинаково [29]. Однако доказано, что клетки эндотелия мезенхимы являются наиболее чувствительными к радиации, поэтому капилляры и синусы, выстланные эндотелиальными клетками, подвержены разрушающему воздействию ионизирующего излучения больше других [30].

Происходят фокальное разрушение, вакуолизация, беспорядочное излитие цитоплазмы с перераспределением органелл, что приводит к интрацеллюлярному отёку. Затем происходит набухание эндотелиальных клеток, что в результате ведёт к окклюзии сосуда. В результате отделения клеток эндотелия от базальной мембра-

ны происходит перфорация, сопровождающаяся постоянной потерей сегментов микрососуда вдоль линии некроза эндотелиальных клеток [31].

К менее серьёзным повреждениям можно отнести постоянную дилатацию и телеангиоэктазии, которые приводят к пролиферации эндотелия. В зависимости от масштабов повреждения пролиферация эндотелия либо восстанавливает повреждённые участки сосудов, либо оказывается недостаточной [31]. Также происходит пролиферация клеток интимы артериол как ответ на повреждение.

Происходит миграция срединных гладкомышечных клеток через внутреннюю эластическую мембрану и их пролиферация в интиме сосуда. Степень пролиферации прямо пропорциональна степени повреждения сосуда и может иметь слабую, среднюю или тяжёлую степень выраженности, а также различную направленность роста (концентрическую или эксцентрическую). В данной пролиферации могут принимать участие пенистые макрофаги – гистиоциты, которые фагоцитируют липиды. Также в интиме или меди артериол, подвергшихся облучению, может образовываться фибрин, который способен замещать некротизированные участки меди, что приводит к фибриноидному некрозу. Но помимо замещения фибрином может происходить гиалинизация меди артериол – процесс восстановления с образованием плотной ткани, которая богата коллагеном и лишена ядер, дающих появление васкулярной стенки [32].

В итоге исследователи (Fajardo L.F. et al.) пришли к выводу, что первичное повреждение сосудов после облучения – это единый начальный механизм патоморфоза для всех тканей, который определяет дальнейшие изменения [31].

Исследования зарубежных авторов (Garcia-Barros M. et al.), проведённые в 2003 году, подтвердили, что ответную реакцию на облучение клеток меланомы B16F1 и фибросаркомы регулирует апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов. В результате повреждений в микроциркуляторном русле возникает ишемия, но это не единственный фактор патоморфоза опухоли. Другим важным фактором является выделение медиаторов, которые способствуют атрофии и фиброзу в облучённых тканях [33].

2.1. ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ И ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БРАХИТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

С точки зрения клинических проявлений изменения, возникшие в результате воздействия ионизирующего излучения, принято разделять на лучевые реакции (ЛР) и постлучевые осложнения. К лучевым реакциям можно отнести изменения, полностью регрессирующие в первые 2–3 недели после завершения лучевой терапии.

Лучевые осложнения – это изменения органов и тканей, требующие специального лечения [34]. Они разделяются на ранние, развивающиеся в течение первых 3 месяцев после ионизирующего воздействия, и поздние осложнения, развивающиеся в дальнейшем.

Ранние осложнения обусловлены повреждением более радиочувствительных и обладающих высокой регенеративной способностью структур [35].

Поздние осложнения проявляются в виде нарушения микроциркуляции и трофики, развития гипоксии, формирования фиброза и склероза облучённых тканей, что является следствием воздействия на более радиорезистентные структуры.

К сожалению, брахитерапия как метод органосохранного лечения увеальной меланомы (УМ) не исключает развития лучевых реакций и постлучевых осложнений.

На основании исследований отечественных учёных установлено, что лучевая реакция при брахитерапии УМ развивается уже через 3–5 дней с момента установки офтальмоаппликатора [11]. Первым проявлением является отёк сетчатки в области опухоли, что создаёт впечатление её увеличения в размерах. На 5–7-й день могут появиться локальные и дистантные кровоизлияния, а на 14–21-й день – фрагментация сосудов сетчатки. В последующем в течение 1–2 месяцев интенсивность проявлений увеличивается [4]. Следствием ЛР может являться отслойка сетчатки, возникновение которой связано с развитием распространённой экссудации, возникающей при облучении крупных УМ (15 мм и более); её регресс наблюдается в течение 4–8 недель. Пропорционально снижению выраженности ЛР уменьшается отёк сетчатки, достигая почти полного регресса к 4–5-му месяцу, однако с учётом продолжительности данного процесса отёк сетчатки принято относить к постлучевым осложнениям [4, 11].

Постлучевые осложнения брахитерапии УМ обычно проявляются в виде ретинопатии, нейроретинопатии (НРП), гемофтальма, неоваскулярной глаукомы и катаракты. Частота их возникновения очень вариабельна: от 10,8 до 89,5 % [4, 36]. По мнению А.Ф. Бровкиной (1997), такой широкий диапазон можно объяснить тремя причинами: использованием офтальмоаппликаторов с жёстким излучением (I^{125}), необоснованно высокими дозами облучения и применением офтальмоаппликаторов большого диаметра.

В исследованиях Я.Н. Хиониди (2004) определены факторы риска развития поздних осложнений, к которым относятся размеры опухоли, доза облучения склеры, диаметр облучённой склеры, преэкваatorialная локализация опухоли, а также дополнительное лечение (повторная брахитерапия и/или транспупиллярная термотерапия, хирургические вмешательства). Доказано, что наличие хотя бы двух факторов риска позволяет сразу оценить прогноз возникновения поздних осложнений как неблагоприятный.

Исследования зарубежных авторов (Shields C.L. et al., 2002), использовавших офтальмоаппликаторы с изотопами I^{125} и Ru/Rh 106 в лечении УМ высотой от 8 мм и выше, показали определённую частоту возникновения постлучевых осложнений в первые 5 лет после брахитерапии. По их данным, первое место занимает катаракта, развивающаяся в 66 % случаев, затем следует пролиферативная ретинопатия – 25 %, макулопатия – 24 %, кровоизлияния в стекловидное тело (СТ) – 23 %, нейроретинопатия – 22 %, неоваскулярная глаукома – 21 %, некроз склеры – 7 % [37].

По данным ряда авторов, брахитерапия с использованием офтальмоаппликаторов с изотопом I^{125} сопряжена с риском развития различных осложнений: лучевая катаракта (3,4–42 %); неоваскулярная глаукома (6,8–21 %); ретинопатия (20–42 %) кровоизлияния в стекловидное тело (11–26 %); задний склерит (2 %); эндофтальмит (2 %) [7, 38–40].

В 1996 г. группой авторов (Summanen P. et al.) было завершено исследование осложнений брахитерапии меланомы хориоидеи Ru/Rh 106 офтальмоаппликаторами при трёх- и пятилетней выживаемости. По их наблюдениям, лучевая катаракта обнаруживалась у 27 % и 37 % пациентов соответственно, лучевая макулопатия – у 15 % и 30 %, витреальные кровоизлияния – у 17 % и 26 %, неоваскулярная глаукома – у 9 % и 19 %, лучевая нейроретинопатия – у 10 % и 12 % [41].

Похожее исследование было проведено в 2002 г. Авторы (Robert M.H. et al.) также использовали Ru/Rh 106 офтальмоаппликаторы, но при этом констатировали, что ретинопатия имела место у 30 % пациентов, и лучевая дегенерация с рубцеванием также возникла у 30 % пациентов [42].

В 2004 г. завершилось масштабное исследование осложнений брахитерапии Ru/Rh 106 офтальмоаппликаторами при пяти- и десятилетней выживаемости. Авторы отметили, что самым частым осложнением являлась макулопатия (29 %), на втором месте была окклюзия сосудов сетчатки (17 %), затем катаракта (12 %), нейроретинопатия (8,5 %) и неоваскулярная глаукома (7 %) [43].

В 2014 г. была опубликована статья, в которой описывались результаты брахитерапии меланомы хориоидеи с юкстапапиллярным расположением в 650 глазах и возможные осложнения в пяти- и десятилетний период. Исследование проводили в течение 30 лет. В результате исследования было определено, что лучевая катаракта развилась у 66 % и 80 % пациентов соответственно, непролиферативная ретинопатия – у 66 % и 75 %, нейроретинопатия – у 61 % и 77 %, макулопатия – у 56 % и 65 %, неоваскулярная глаукома – у 15 % и 22 %. Также следует отметить, что вторичная энуклеация была произведена у 16 % пациентов в первые 5 лет и у 26 % – в течение десяти лет после брахитерапии [44].

В работе отечественных авторов нейроретинопатия описывается у 5,2 % пациентов при использовании Ru/Rh 106 офтальмоаппликаторов [45].

В 2018 г. А.Ф. Бровкина и Я.Н. Хиониди опубликовали статью, в которой представили результаты наблюдения 200 пациентов, находящихся под наблюдением от 2 до 39 лет (в среднем – $9,84 \pm 6,16$ года) после брахитерапии Ru/Rh 106 офтальмоаппликаторами по поводу меланомы хориоидеи. В ходе исследования осложнения были выявлены у 68,5 % пациентов. Интересен тот факт, что преобладающее количество осложнений было выявлено у пациентов с преэкваatorialным расположением опухоли, при этом частота появления такого осложнения, как лучевая нейроретинопатия, была почти в 3 раза меньше, чем для лучевой катаракты. В конечном результате частота возникновения лучевой катаракты составила 18,5 %, а также было доказано, что данное осложнение развивается в 2,5 раза чаще при преэкваatorialном расположении опухоли. Вторичная глаукома была обнаружена у 6,5 %

обследуемых; чаще и быстрее она развивалась у пациентов с постэкваториальным расположением меланомы хориоидеи. Лучевая ретинопатия возникла в 34 % случаев и также, как и вторичная глаукома, чаще встречалась у пациентов с постэкваториальным расположением опухоли. Оптическая нейропатия возникла в 8 % обследуемых глаз, но большее внимание привлекает тот факт, что развивается она почти в 1,5 раза быстрее при возрасте пациентов до 60 лет. В заключение авторы на основании анализа собственных результатов и данных литературы подтверждают, что осложнения брахитерапии Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторами возникают реже, чем при использовании офтальмоаппликаторов с изотопом I¹²⁵, но всё же имеют место. Также обращают внимание на то, что снизить риск возникновения постлучевых осложнений можно, используя дозу склерального облучения до 800 Гр и адекватно прогнозируя возможные осложнения, методы их выявления и коррекции на ранних стадиях [46].

Другой группой авторов (Зарубей Г.Д., Вальский В.В., Бородин Ю.И., 2000) были изучены клинические особенности течения нейроретинопатии за десятилетний период наблюдения. Они отметили, что при юкста- и перипапиллярная локализация УМ, нейроретинопатия наблюдались в 79,5 % случаев. При использовании Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов нейроретинопатия развивалась со 2-го до 18-го месяца. Отмечено, что при использовании аппликаторов с вырезом для зрительного нерва нейроретинопатия развивалась чаще и быстрее. Также было доказано, что повышение поверхностной дозы облучения уменьшает сроки возникновения НРП. С точки зрения клинических проявлений отмечают отёк диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки, расширение крупных вен, появление штрихообразных кровоизлияний на ДЗН и вдоль венозных сосудов и отдалённых точечных кровоизлияний. Причиной НРП, по мнению авторов, может являться лучевое воздействие, но также не исключается и механическое воздействие. В результате нарушается кровоток сосудов сетчатки и хориоидеи и их тромбоз, повышается проницаемость, что приводит к транссудации жидкости в окружающие ткани с формированием отёка. Также могут развиваться дистантные изменения, обусловленные токсическим воздействием продуктов радиолиза во время облучения и продуктов распада опухоли в постлучевом периоде на структуры глаза и зрительного нерва. Для лечения НРП применяются нейро- и ангиопротекторы, глюкокортикостероиды и симптоматическая терапия [45].

На сегодняшний день лучевая нейроретинопатия стала прогнозируемым осложнением при центральном расположении опухоли. На основании многочисленных исследований появились профилактические методики, целью которых является снижение частоты возникновения данного осложнения. К ним можно отнести назначение ангиопротекторов за 3–4 дня до операции, обоснованный подбор офтальмоаппликатора (вид, тип, размер), точный расчёт дозы, а также аккуратную и максимально точную фиксацию офтальмоаппликатора [45].

В работе И.Н. Ефименко (2004) выявляется зависимость развития нейроретинопатии (13,2 %) и ретино-

патии (7,5 %) при использовании Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов от таких факторов, как лучевая реакция II и III степени (80 %) и центральное расположение опухоли (75 %). Также авторы предлагают использовать формулы развития ранних и поздних осложнений для расчёта риска их возникновений.

Продолжительные зарубежные исследования брахитерапии с использованием Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов подтвердили, что вероятность возникновения лучевой катаракты напрямую связана с крупными размерами опухоли (высотой более 5 мм и диаметром основания более 15 мм) и локализацией переднего края опухоли за экватором. Вероятность возникновения неоваскулярной глаукомы также связана с крупными размерами опухоли, а расположение края УМ ближе 1,5 мм к зрительному нерву и фовеа повышает риск развития нейропатии и макулопатии [41].

Другая группа зарубежных авторов (Gunduz K. et al., 1999) предлагает разделять лучевую ретинопатию на две формы – пролиферативную и непролиферативную. По их мнению, при дозе облучения более 260 Гр на основание опухоли и расстоянии между краем опухоли и фовеолой менее 4 мм развивается непролиферативная ретинопатия. К факторам, обуславливающим развитие пролиферативной ретинопатии, относят сахарный диабет, применение офтальмоаппликаторов с Ir¹⁹², ширину основания опухоли более 10 мм [38].

В своём исследовании P.T. Finger (2000) уделил внимание связи топографии опухоли и вероятности возникновения тех или иных осложнений. Он отмечает, что при контактном транссклеральном облучении экваториальных меланом снижение зрения чаще происходит вследствие развития лучевой катаракты (86 %), а не ретинопатии (4 %). Но использование этого метода при лечении УМ, локализующихся в заднем полюсе глазного яблока, повышает риск развития ретинопатии до 52 % и снижает риск возникновения катаракты до 17 %. При назальной локализации УМ лучевая катаракта и лучевая ретинопатия приводили к снижению зрения почти с одинаковой частотой [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнения, что в органосохранном лечении меланомы хориоидеи малых и средних размеров брахитерапия с применением радиоактивных Ru/Rh¹⁰⁶ изотопов является «золотым стандартом» лечения. Однако применение данного метода сопряжено с риском возникновения лучевых реакций и постлучевых осложнений.

В целом ряде зарубежных и отечественных исследований установлены различные предикторы развития постлучевых осложнений, что позволило определить оптимальные дозы на основание и вершину опухоли, определить локализацию меланомы хориоидеи с максимальным риском развития осложнений. Развитие таких осложнений, как макулопатия и нейропатия, в позднем постлучевом периоде может значительно снижать функциональный результат проведённого лечения не только в случае центрально расположенных опухолей.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых данной проблеме, ряд вопросов требуют детального изучения. В современных условиях возможности комплексной инструментальной диагностики позволяют исследовать на микроструктурном уровне процессы, происходящие при лучевом лечении не только в опухоли, но и в окружающие ткани. Это открывает перспективы для дополнительного изучения рисков развития осложнений и разработки способов их профилактики.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н., Нечеснюк С.Ю. Постлучевые изменения склеры после брахитерапии меланом хориоидеи. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4(3): 78-82.
2. Бровкина А.Ф. Актуальные вопросы офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(1): 5-7.
3. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия*. 2016; (1): 52-58.
4. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д., Вальский В.В. Критерии эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения, их профилактика. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(3): 14-16.
5. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах. *Офтальмологический журнал*. 1993; 48(1): 1-4.
6. Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 31(1): 8-13. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00611.x
7. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009; 23(6): 1254-1268. doi: 10.1038/eye.2009.43
8. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (#5 mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol*. 2008; 81(970): 784-789. doi: 10.1259/bjr/76813976
9. Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(3): 358-364. doi: 10.5114/jcb.2021.106191
10. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
11. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002.
12. Аветисов С.Э. *Офтальмология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
13. Джойнер М.С. *Основы клинической радиобиологии*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.
14. Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С. *Прогнозирование реакций опухолей на лучевую и лекарственную терапию*. М.: Медицина; 1987.
15. Краевский Н.А., Смоляников А.В., Саркисов Д.С. (ред.). *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека*. М.: Медицина; 1993.
16. Важенин А.В., Панова И.Е. *Избранные вопросы офтальмоонкологии*. М.: Изд-во РАМН; 2006.
17. Pak BJ, Chu W, Lu SJ, Kerbel RS, Ben-David Y. Lineage-specific mechanism of drug and radiation resistance in melanoma mediated by tyrosinase-related protein. *Cancer Metastasis Rev*. 2001; 20(1-2): 27-32. doi: 10.1023/a:1013175516793
18. Apte RS, Niederkorn JY, Mayhew E, Alizadeh H. Angiostatin produced by certain primary uveal melanoma cell lines impedes the development of liver metastases. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(12): 1805-1809. doi: 10.1001/archophth.119.12.1805
19. Ярмоненко С.П. *Радиобиология человека и животных*. М.: Высшая школа; 1988.
20. Зедгенидзе Г.А., Алиев Б.М. *Лучевая терапия амбулаторных больных*. Ташкент: Медицина; 1988.
21. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В. Результат сочетанной лучевой терапии хориоидальных меланом. *Вестник офтальмологии*. 2001; 117(3): 3-5.
22. Терентьева Л.С., Вит В.В., Шамбра В.В., Котова В.А., Гуца Г.П. Новые возможности органосохранного лечения меланом иридоцилиарной зоны. *Офтальмологический журнал*. 1993; 1: 11-15.
23. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В., Фридман Ф.Е., Фишкин Ю.Г. Сочетанная лучевая терапия увеальных меланом. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(2): 10-12.
24. Терентьева Л.С., Фокин В.П. Возможность органосохранного лечения увеальных меланом больших размеров. *Офтальмологический журнал*. 1989; 6: 338-341.
25. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Crema H, Materin M, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 933-940. doi: 10.1001/archophth.120.7.933
26. Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Магарамов Д.А., Булгакова Е.С. Брахитерапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией и самостоятельная брахитерапия в лечении меланом хориоидеи: сравнительный анализ. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005; 1: 18.
27. Лушников Е.Ф. *Лучевой патоморфоз опухолей человека*. М.: Медицина; 1977.
28. Вит В.В. Лучевой патоморфоз злокачественных меланом увеального тракта глаза человека. *Офтальмологический журнал*. 1989; 6: 321-325.
29. Reinhold HS, Fajardo LF, Hopewell JW. The vascular system. In: Altman KI, Lett JT. *Advances in radiation biology. Relative radiation sensitivities of human organ systems. Part II*. San Diego: Academic Press; 1990; 14: 177-226.
30. Fajardo LF, Steward JR. Pathogenesis radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest*. 1973; 29: 244-257.
31. Fajardo LF, King SB, Croce IR, Mould RF. *Radiation injury to blood vessels. Vascular brachytherapy*. 1996.
32. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Patol Ann*. 1988; 23(Pt 1): 297-330.
33. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003; 300(5622): 1155-1159. doi: 10.1126/science.1082504
34. Привалов А.В., Важенин А.В. *Осложнения комбинированного лечения в предоперационном облучении. 99 вопросов и ответов*. Челябинск; 2002.

35. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. *Местные лучевые повреждения*. М.: Медицина; 1985.

36. Lofler KU, Simon JC, Wutting C. Antigen musterbeim Aderhaut melanom in Korrelationzum Immuns zinttigraphie. *Ophthalmologie*. 1995; 95(5): 723-727.

37. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (= 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1838-1849. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01181-8

38. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(5): 609-614. doi: 10.1001/archophth.117.5.609

39. Caminal M, Casany M, Fabregas J, Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77(1): 29-38.

40. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(2): 170-177. doi: 10.1001/archophth.117.2.170

41. Summanen P, Immonen I, Kiveld T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(8): 732-739. doi: 10.1136/bjo.80.8.732

42. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in radiation of posterior choroidal melanomas with Ru-106 plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1360-1367. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02763-8

43. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(5): 893-900. doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.032

44. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 697-702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111

45. Зарубей Г.Д., Вальский В.В., Бородин Ю.И. Нейроплетинопатия после брахитерапии увеальных меланом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2000; 3(1): 71.

46. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н. Поздние осложнения брахитерапии меланом хориоидеи и возможности их профилактики. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(1): 4-11.

47. Finger PT. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(9): 1068-1070. doi: 10.1136/bjo.84.9.1068

REFERENCES

1. Brovkina AF, Khionidi YaN, Nechesnyuk SYu. Sclera necrosis after brachytherapy of choroidal melanoma. *Ophthalmology Journal*. 2011; 4(3): 78-82. (In Russ.).

2. Brovkina AF. Topical issues of ophthalmic oncology. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(1): 5-7. (In Russ.).

3. Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivovoyaz OS, Ushakova TL, Polyakov VG. The efficiency of plaque radiotherapy in the manage-

ment of retinoblastoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016; (1): 52-58. (In Russ.).

4. Brovkina AF, Zarubei GD, Valsky VV. Criteria for the effectiveness of brachytherapy of uveal melanomas, complications, and their prevention. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(3): 14-16. (In Russ.).

5. Brovkina AF, Zarubei GD. On the effectiveness of brachytherapy in uveal melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1993; 48(1): 1-4. (In Russ.).

6. Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 31(1): 8-13. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00611.x

7. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009; 23(6): 1254-1268. doi: 10.1038/eye.2009.43

8. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (#5 mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol*. 2008; 81(970): 784-789. doi: 10.1259/bjr/76813976

9. Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(3): 358-364. doi: 10.5114/jcb.2021.106191

10. Kaprin AD, Mardynsky YuS. *Therapeutic radiology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).

11. Brovkina AF. *Ophthalmic oncology*. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.).

12. Avetisov SE. *Ophthalmology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).

13. Joyner MS. *Fundamentals of clinical radiobiology*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2013. (In Russ.).

14. Dedenkov AN, Pelevina II, Saenko AS. *Predicting tumor responses to radiation and drug therapy*. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.).

15. Kraevsky NA, Smolyannikov AV, Sarkisov DS. (eds). *Pathological diagnosis of human tumors*. Moscow: Meditsina, 1993. (In Russ.).

16. Vazhenin AV, Panova IE. *Selected issues of ophthalmic oncology*. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2006. (In Russ.).

17. Pak BJ, Chu W, Lu SJ, Kerbel RS, Ben-David Y. Lineage-specific mechanism of drug and radiation resistance in melanoma mediated by tyrosinase-related protein. *Cancer Metastasis Rev*. 2001; 20(1-2): 27-32. doi: 10.1023/a:1013175516793

18. Apte RS, Niederkorn JY, Mayhew E, Alizadeh H. Angiostatin produced by certain primary uveal melanoma cell lines impedes the development of liver metastases. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(12): 1805-1809. doi: 10.1001/archophth.119.12.1805

19. Yarmonenko SP. *Radiobiology of humans and animals*. Moscow: Vysshaya shkola; 1988. (In Russ.).

20. Zedgenidze GA, Aliev BM. *Radiotherapy for outpatients*. Tashkent: Meditsina; 1988. (In Russ.).

21. Brovkina AF, Keshelava VV. The result of combined radiation therapy for choroidal melanomas. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2001; 117(3): 3-5. (In Russ.).

22. Terentyeva LS, Vit VV, Shambra VV, Kotova VA, Gushcha GP. New possibilities of organ-preserving treatment of iridociliary zone melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1993; 1: 11-15. (In Russ.).

23. Brovkina AF, Keshelava VV, Fridman FE, Fishkin YuG. Combined radiation therapy for uveal melanomas. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(2): 10-12. (In Russ.).

24. Terentyeva LS, Fokin VP. Possibility of organ-preserving treatment of large uveal melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1989; 6: 338-341. (In Russ.).
25. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 933-940. doi: 10.1001/archophth.120.7.933
26. Yarovoi AA, Linnik LF, Semikova TS, Magaramov DA, Bulgakova ES. Brachytherapy with simultaneous transpupillary diode-laser thermotherapy and independent brachytherapy in treatment of choroidal melanoma: comparative analysis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2005; 1: 18. (In Russ.).
27. Lushnikov EF. *Radiation pathomorphosis of human tumors*. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.).
28. Vit VV. Radiation pathomorphosis of malignant melanomas of the human uveal tract. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1989; 6: 321-325. (In Russ.).
29. Reinhold HS, Fajardo LF, Hopewell JW. The vascular system. In: Altman KI, Lett JT. *Advances in radiation biology. Relative radiation sensitivities of human organ systems. Part II*. San Diego: Academic Press; 1990; 14: 177-226.
30. Fajardo LF, Steward JR. Pathogenesis radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest*. 1973; 29: 244-257.
31. Fajardo LF, King SB, Crocev IR, Mould RF. *Radiation injury to blood vessels. Vascular brachytherapy*. 1996.
32. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Patol Ann*. 1988; 23(Pt 1): 297-330.
33. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003; 300(5622): 1155-1159. doi: 10.1126/science.1082504
34. Privalov AV, Vazhenin AV. *Complications of combined treatment in preoperative radiation. 99 questions and answers*. Chelyabinsk; 2002. (In Russ.).
35. Bardychev MS, Tsyb AF. *Local radiation damage*. Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ.).
36. Lofler KU, Simon JC, Wutting C. Antigen muster beim Aderhaut melanom in Korrelation zum Immuns zinttographie. *Ophthalmologie*. 1995; 95(5): 723-727.
37. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (= 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1838-1849. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01181-8
38. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(5): 609-614. doi: 10.1001/archophth.117.5.609
39. Caminal M, Casany M, Fabregas J, Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77(1): 29-38.
40. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(2): 170-177. doi: 10.1001/archophth.117.2.170
41. Summanen P, Immonen I, Kiveld T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(8): 732-739. doi: 10.1136/bjo.80.8.732
42. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in radiation of posterior choroidal melanomas with Ru-106 plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1360-1367. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02763-8
43. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(5): 893-900. doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.032
44. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 697-702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111
45. Zarubei GD, Valsky VV, Borodin Yul. Neuroretinopathy after brachytherapy of uveal melanomas. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2000; 3(1): 71. (In Russ.).
46. Brovkina AF, Khionidi YaN. Late complications of choroidal melanoma brachytherapy and possibility of their prevention. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(1): 4-11. (In Russ.).
47. Finger PT. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(9): 1068-1070. doi: 10.1136/bjo.84.9.1068

Сведения об авторах

Быховский Арсений Андреевич – младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sbyh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>

Панова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: eyeren@yandex.ru

Самкович Елена Владиславовна – врач-офтальмолог 3-го хирургического отделения, младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: e.samkovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Information about the authors

Arseny A. Bykhovskiy – Junior Research Officer, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sbyh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>

Irina E. Panova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: eyeren@yandex.ru

Elena V. Samkovich – Ophthalmologist at the 3rd Surgical Unit, Junior Research Officer, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: e.samkovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОККЛЮЗИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ СЕТЧАТКИ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2 (COVID-19)

РЕЗЮМЕ

Латиган К.Л.¹,
Латиган Д.А.¹,
Дубнов К.Э.^{1,2},
Быкова Е.В.¹,
Нефедов Д.А.¹

¹ Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, Россия)

² ООО «Центр высоких технологий «Суперзрение» имени академика С.Н. Фёдорова» (352932, г. Армавир, ул. Поветкина, 25, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Латиган Даниэль Александрович,
e-mail: ld1991@mail.ru

В отечественной и зарубежной медицинской периодической литературе, освещающей проблему офтальмопатологии на фоне коронавирусной инфекции, наиболее часто описывается поражение переднего отрезка глаза. Крайне редко можно встретить сообщения о патологиях сетчатки, зрительного нерва или центральных отделов зрительного анализатора. Тем не менее, общеизвестно, что на фоне инфекции COVID-19 имеет место высокий риск развития коагулопатии, которая в первую очередь приводит к возникновению окклюзий и тромбозов ретинальных сосудов, ишемических нейропатий. Проблема безвозвратной потери зрения вследствие нарушения кровообращения в сосудах сетчатки стояла остро и до широкого распространения коронавирусной инфекции в связи с высоким распространением в популяции атеросклероза, гипертонической болезни и сахарного диабета первого и второго типов. Кроме того, известно, что окклюзии и тромбозы сосудов сетчатки являются грозными предвестниками возможности развития угрожающих жизни состояний. Информированность офтальмологов первичного звена о высоком риске офтальмопатологии сосудистого генеза на фоне перенесённой инфекции COVID-19, своевременная диагностика и лечение ишемических состояний заднего отрезка глаза позволят снизить частоту безвозвратной утраты зрения вследствие этих заболеваний, сократить частоту возникновения вторичной неоваскулярной глаукомы, а также помогут своевременно направить пациента в многопрофильное учреждение для профилактики смертельных осложнений коагулопатии. В статье представлен краткий обзор иностранных литературных источников относительно истории вспышек коронавирусной инфекции в мире, а также о возможных путях поражения органа зрения коронавирусом. Приведён клинический случай поражения сосудистого русла сетчатки обоих глаз вследствие коагулопатии на фоне перенесённой пневмонии, вызванной COVID-19, что актуально в связи с малой освещённостью подобных случаев.

Ключевые слова: COVID-19, окклюзия центральной артерии сетчатки, оптическая когерентная томография

Статья получена: 01.09.2021

Статья принята: 12.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Латиган К.Л., Латиган Д.А., Дубнов К.Э., Быкова Е.В., Нефедов Д.А. Клинический случай окклюзии центральной артерии сетчатки на фоне перенесённой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 41-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.5

A CLINICAL CASE OF CENTRAL RETINAL ARTERY OCCLUSION AFTER PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2 (COVID-19)

Latigan K.L.¹,
 Latigan D.A.¹,
 Dubnov K.E.^{1,2},
 Bykova E.V.¹,
 Nefedov D.A.¹

¹ Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Krasnykh Partisan str. 6, Krasnodar 350012, Russian Federation)

² S. Fyodorov High Technologies Centre "Superzreniye" (Povetkina str. 25, Armavir 352932, Russian Federation)

Corresponding author:
Daniel A. Latigan,
 e-mail: ld1991@mail.ru

ABSTRACT

In domestic and foreign medical periodical literature, highlighting the problem of ophthalmopathology against the background of coronavirus infection, the lesion of the anterior segment of the eye is most often described. It is extremely hard to find reports about pathology of the retina, optic nerve or central parts of the visual analyzer. However, it is widely acknowledged that there is a high risk of developing coagulopathy against the background of COVID-19 infection, which leads to occlusion and thrombosis of retinal vessels, ischemic neuropathies. The problem of irreversible loss of vision due to circulatory disorders of the retinal vessels was urgent even before the wide spread of coronavirus infection due to the high prevalence of atherosclerosis, hypertension and type 1 and 2 diabetes in the population. Also, it is widely known that occlusions and thrombosis of retinal vessels can be formidable harbingers of the developing life-threatening conditions. Knowledge about the high risk of vascular ophthalmopathology against the background of a previous COVID-19 infection by the primary echelon ophthalmologists, early diagnostics and treatment of ischemic conditions of the posterior segment of the eye will reduce the frequency of irreversible vision loss due to these diseases, secondary neovascular glaucoma cases, and will also help to send patients to the multidisciplinary hospitals in a timely manner for the prevention of fatal complications of coagulopathy. The article provides a brief overview of foreign literary sources regarding the history of outbreaks of coronavirus infection in the world, as well as possible ways of damage to the organ of vision by the coronavirus. A clinical case of damage to the vascular bed of the retina in both eyes due to coagulopathy against the background of pneumonia caused by COVID-19 is presented, which is actual due to the low illumination of similarly cases.

Key words: COVID-19, central retinal artery occlusion, optical coherence tomography

Received: 01.09.2021
 Accepted: 12.11.2021
 Published: 28.12.2021

For citation: Latigan K.L., Latigan D.A., Dubnov K.E., Bykova E.V., Nefedov D.A. A clinical case of central retinal artery occlusion after pneumonia caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 41-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коронавирусы (CoV) – это группа вирусов, способная, как известно, поражать птиц и млекопитающих. Она приобрела широкую известность после вспышки острого тяжёлого респираторного синдрома (SARS-CoV) в 2003 г. Сообщалось о поражении SARS-CoV более 8000 человек, что привело к 774 смертельным случаям во всём мире [1]. В декабре 2019 г. началась новая эпидемия, обусловленная CoV, обозначенного как SARS-CoV-2 (COVID-19), вызывающего острые тяжёлые респираторные нарушения [2]. Известно семь типов CoV, которые поражают людей: 229E (альфа-коронавирус), NL63 (альфа-коронавирус), OC43 (бета-коронавирус), HKU1 (бета-коронавирус), MERS-CoV (бета-коронавирус), SARS-CoV (бета-коронавирус) и самый последний – SARS-CoV-2. Широко признано, что эти вирусы вызывают, главным образом, инфекции дыхательных путей, сопровождающиеся обширным спектром клинических проявлений. Вирусы 229E, NL63, OC43 и HKU1, в основном, локально поражают верхние дыхательные пути, и клинически заболевание проявляется такими симптомами, как насморк, боль в горле, лихорадка и кашель [3]. Однако в случаях наличия иммунодефицита или сопутствующих сердечно-лёгочных заболеваний могут развиваться пневмония или бронхит [4]. Известно, что CoV также проявляется в других системах органов, помимо дыхательных путей, включая желудочно-кишечный тракт и ткани глаза [5, 6].

Относительно поражения коронавирусами органа зрения известно немного. В 2004 г. был выявлен новый человеческий коронавирус – HCoV-NL63. Вирус был впервые выделен у 7-месячного ребёнка, а затем обнаружен ещё у семи человек. Во время инфекции у ребёнка наблюдались симптомы бронхоиолита и конъюнктивита [7]. В 2005 г. во Франции было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого проанализированы мазки из носа на наличие HCoV-NL63 у детей с респираторными заболеваниями с 2000 по 2003 г. В этом исследовании было обнаружено, что у 17 % ($n = 3$) пациентов с HCoV-NL63 ($n = 18$) развился конъюнктивит. Однако на сегодняшний день не опубликовано никаких дальнейших исследований, детализирующих патогенетические механизмы HCoV-NL63 в инфицировании тканей глаза [8]. P. Wu et al. исследовали конъюнктиву 38 пациентов, госпитализированных в провинции Хубэй, Китай, с предполагаемым COVID-19. Клиника конъюнктивита присутствовала у 12 (32 %) человек и была наиболее яркой и активной у самых тяжёлых соматически пациентов [9]. Опубликованы серии случаев, в которых подчёркивается присутствие РНК SARS-CoV в слезах. До сих пор неясно, как SARS-CoV может оказаться в слезной жидкости. Предлагаемые теории включают в себя первичность поражения коронавирусом конъюнктивы, миграцию инфекции из верхних дыхательных путей через носослезный канал, а также гематогенное инфицирование слезной железы. Следует помнить, что одним из первых, кто забил тревогу по поводу опасности и высокой контагиозности COVID-19,

был доктор Ли Вэньлян, китайский офтальмолог, который лечил пациентов в Ухане. Он умер в возрасте 34 лет от коронавирусной инфекции [10]. Обнаружение нуклеотидов SARS-CoV-2 в тканях конъюнктивы и слезной жидкости позволяет предположить возможность инфицирования при контакте с ними. Эта информация должна учитываться при разработке противоэпидемических мероприятий.

Подводя итог относительно описанных поражений органа зрения при коронавирусной инфекции, можно сделать вывод, что наиболее частыми проявлениями заболевания, вызываемого SARS-CoV-2 (COVID-19), являются конъюнктивит, эпифора, появление или усиление синдрома сухого глаза [11]. Однако необходимо учитывать, что патологическое воздействие коронавируса на глаз может быть опосредованным. Анализ сообщений о поражениях внутренних органов при COVID-19 показал, что при этой инфекции высока частота нарушений коагуляции и распространённость тромбоэмболических осложнений [12]. Было задокументировано множество случаев тромбозов глубоких вен нижних конечностей, тромбозов лёгочной артерии и ишемических инсультов на фоне регистрируемых при COVID-19 системной гиперкоагуляции и гиперфибриногенемии. В литературе также имеются данные о развитии тромбоза кавернозного синуса на фоне COVID-19 – ассоциированной коагулопатии более чем в 10 клинических случаях [13]. Не стоит забывать, что возможны тромботические поражения и мелких сосудистых ветвей, таких, как ретинальные сосуды. В настоящий момент имеются единичные сообщения о развитии при коронавирусной инфекции таких состояний, как окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС), тромбоз центральной вены сетчатки, а также парацентральной острой срединной макулопатии и острой макулярной нейроретинопатии. Более того, в одном из случаев монокулярная потеря зрения из-за окклюзии ЦАС стала начальным проявлением COVID-19 [14]. В двух исследованиях, посвящённых состоянию сетчатки у пациентов с коронавирусной инфекцией, сообщалось о локальных зонах повышения рефлективности на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки по данным оптической когерентной томографии, которые являются маркерами нарушения кровообращения в ретинальных сосудах [15]. Поражение сосудистого русла сетчатки может привести к необратимой потере зрения и инвалидизации. Кроме того, дисциркуляторные нарушения в органе зрения являются предикторами угрожающих жизни состояний. Мы представляем клинический случай, демонстрирующий поражение органа зрения вследствие коагулопатии после перенесённой инфекции COVID-19.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ клинического случая окклюзии центральной артерии сетчатки после перенесённой пневмонии, вызванной COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали пациентку 60 лет, перенёвшую коронавирусную инфекцию, осложнившуюся двусторонней полисегментарной пневмонией средней степени тяжести. Со слов пациентки, до заболевания COVID-19 каких-либо общесоматических нарушений не было, на постоянной основе лекарственные препараты не принимала. Обратилась в связи с внезапной полной потерей зрения левого глаза, кроме этого, обратила внимание на появление «затуманенности» зрения правого глаза. Жалоб относительно состояния переднего отрезка не предъявляла. Указанные жалобы появились через 3 недели после выписки из стационара, где она получала лечение по поводу пневмонии на фоне инфекции COVID-19. Visus OD = 0,7 н/к, OS = 0. Офтальмоскопия правого глаза: диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, его границы чёткие. Обращают на себя внимание ватообразные очаги по сосудистым аркадам. При офтальмоскопии левого глаза определяются облаковидный отёк и бледность сетчатки, ватообразные очаги, симптом «вишнёвой косточки». Артерии сужены, выявляется ярко выраженная прерывистость кровотока в них (признак «следов повозки»), ДЗН деколорирован, его границы ступенчаты.

При ОКТ макулярной зоны OD выявляются локальные зоны повышения рефлексивности на уровне слоя нервных волокон в проекции ватообразных очагов. На ОКТ-сканах OS выявлены отёк и гиперрефлексивность внутренних слоёв ретиальной ткани, экраниру-

ющие фоторецепторные слои. Данные изменения являются ОКТ-признаками нарушения кровообращения в артериальном русле сетчатки.

Клинические и анамнестические данные позволили предположить возможность наличия у пациентки коагулопатии. Это подтвердилось данными коагулограммы, в которой были выявлены признаки гиперкоагуляции и гиперфибриногенемия. Нами было рекомендовано срочное обращение в многопрофильный стационар с целью прохождения курса антикоагулянтной терапии. Повторный офтальмологический осмотр проведён через 8 недель после выписки, на фоне нормализации показателей коагулограммы. Сохраняются жалобы на отсутствие зрения левого глаза. Субъективно отмечает улучшение зрения правого глаза. Visus OD = 0,9 н/к, OS = 0. Офтальмоскопически в макулярной зоне правого глаза выявлено уменьшение количества и объёма ватообразных очагов. Глазное дно OS за флёрном, тем не менее чётко видны запустевшие артерии сетчатки, бледный ДЗН.

ОКТ-картина OD не демонстрирует каких-либо структурных изменений сетчатки макулярной зоны. На ОКТ-сканах OS видно резкое истончение сетчатки, главным образом, за счёт внутренних слоёв, разрушение фоторецепторных слоёв в зонах фовеа, парафовеа.

В настоящий момент пациентка продолжает приём ривароксабана 20 мг, под наблюдением терапевта и контролем коагулограммы. Также рекомендовано продолжить наблюдение у офтальмолога.



a

РИС. 1.

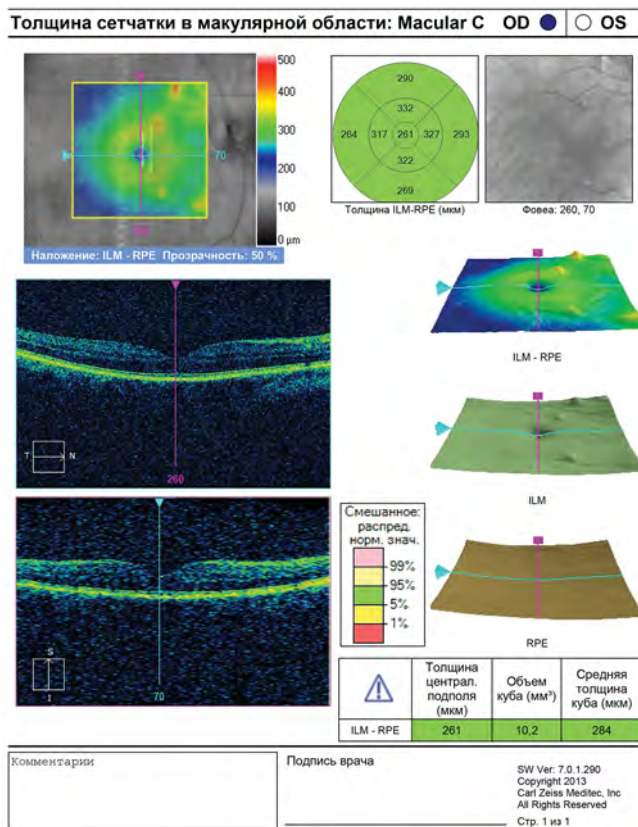
Офтальмоскопическая картина при первой явке: OD (**a**) – видны ватообразные очаги по сосудистым аркадам; OS (**б**) – бледность ДЗН, ступенчатость его границ; облаковидный отёк сетчатки, прерывистость кровотока в сосудах сетчатки, симптом «вишнёвой косточки», ватообразные очаги по нижневисочной сосудистой аркаде



б

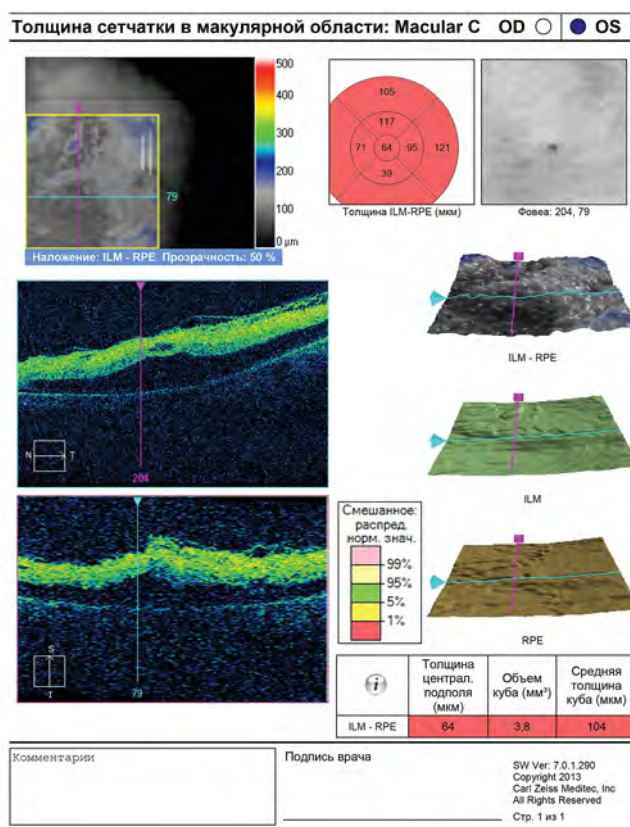
FIG. 1.

Fundus image at the first visit: OD (**a**) – cotton wool spots along retinal blood vessel arcades; OS (**b**) – pale and blurry-bordered optic nerve, retinal edema, cherry red spot, cotton wool spots at the temporal inferior retinal arcade



а

РИС. 2.
ОКТ-картина при первом обращении: OD (а) – локальные зоны повышения рефлективности на уровне слоя нервных волокон, соответствующие ватообразным очагам; OS (б) – выраженный отёк и гиперрефлективность внутренних слоёв сетчатки



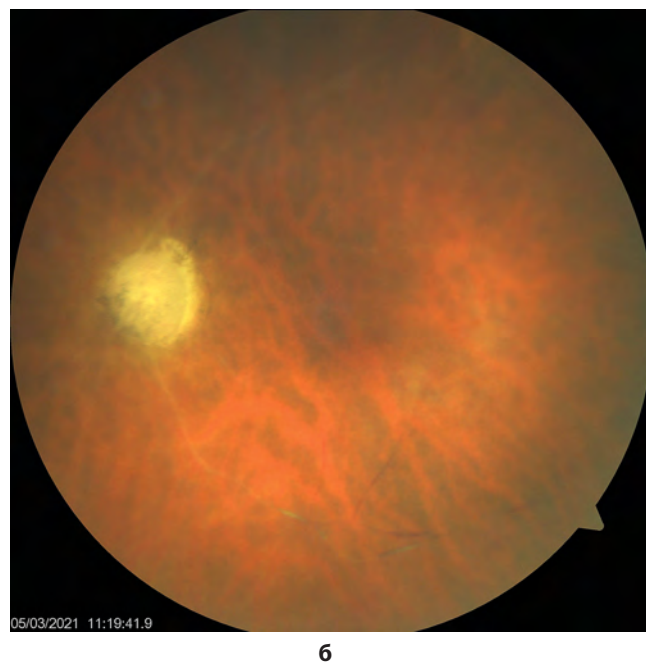
б

FIG. 2.
Optical coherence tomography image at the first visit: OD (а) – local hyperreflective zones in the nerve fiber layer matching cotton wool spots; OS (б) – manifest edema and hyperreflectivity of the inner layers of retina



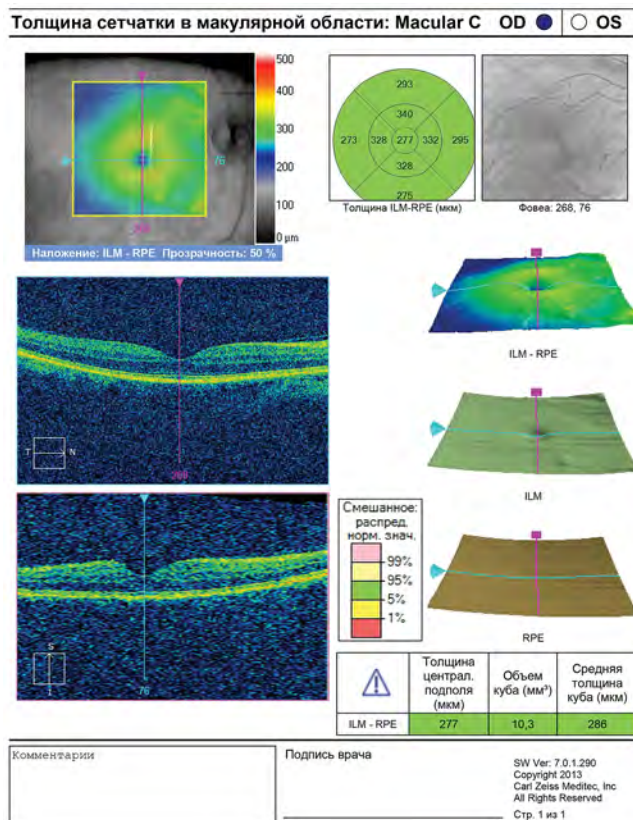
а

РИС. 3.
Офтальмоскопическая картина при повторной явке: OD (а) – уменьшение количества и объёма ватообразных очагов по сосудистым аркадам; OS (б) – глазное дно за флёром. ДЗН бледный, границы его чёткие; множество запустевших сосудов



б

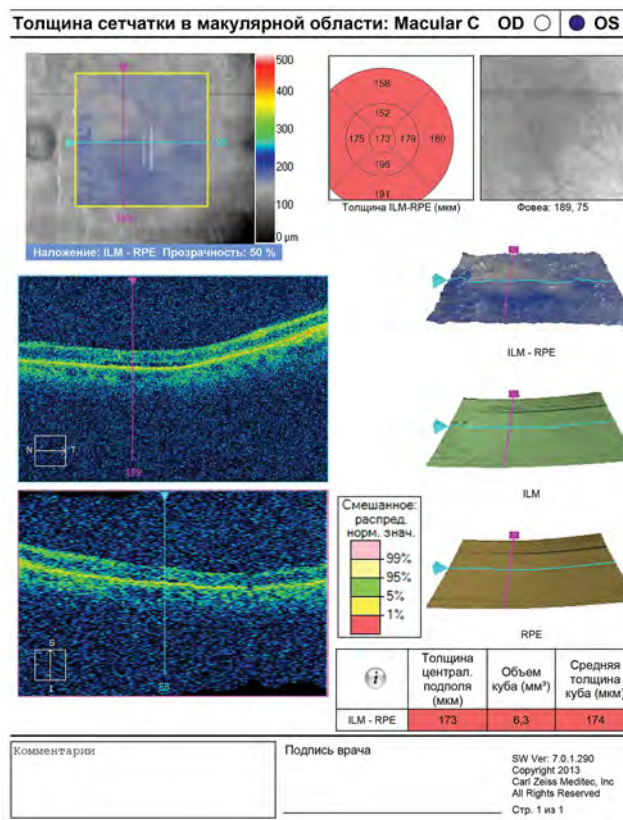
FIG. 3.
Fundus image at the second visit: OD (а) – decreased number and size of cotton wool spots along retinal blood vessels arcades; OS (б) – retina is under fleur; pale optic nerve with well-defined border; many desolate blood vessels



а

РИС. 4.

ОКТ-картина через 8 недель после выписки из многопрофильного стационара: OD (а) – какие-либо структурные изменения не определяются; OS (б) – сетчатка резко истончена за счёт наружных и внутренних слоёв, фоторецепторные слои разрушены



б

FIG. 4.

Optical coherence tomography image 8 weeks after discharge from multidisciplinary hospital: OD (а) – no pathological changes; OS (б) – manifest thinning of the retina due to outer and inner retinal layers; the photoreceptor layer is destroyed

ВЫВОДЫ

Офтальмологический осмотр позволил выявить опасные не только для зрения, но и для жизни постинфекционные осложнения, потребовавшие повторного терапевтического вмешательства специалистов широкого профиля. По нашему мнению, осмотр офтальмолога целесообразно рекомендовать пациентам, перенёвшим коронавирусную инфекцию в тяжёлой и среднетяжёлой формах для своевременного выявления и возможной коррекции подобных состояний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003*. Geneva (Switzerland): World Health Organisation (WHO); 2003.
2. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 1*. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330760/nCoVsitrep21Jan2020-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y> [date of access: 20.08.2021].

3. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018; 100: 163-188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001
4. Vassilara F, Spyridaki A, Pothitos G, Deliveliotou A, Papadopoulos A. A rare case of human coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult. *Case Rep Infect Dis.* 2018; 2018: 6796839. doi: 10.1155/2018/6796839
5. Loon SC, Teoh SCB, Oon LLE, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(7): 861-863. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
6. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(4): 335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
7. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10(4): 368-373. doi: 10.1038/nm1024
8. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(8): 1225-1229. doi: 10.3201/eid1108.050110

9. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5): 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
10. Zhou C. *Coronavirus: Whistle-blower Dr Li Wenliang confirmed dead of the disease at 34, after hours of chaotic messaging from hospital.* URL: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3049411/coronavirus-li-wenliang-doctor-who-alerted-authorities-outbreak> [date of access: 14.03.2020].
11. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmology.* 2020; 138(5): 575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
12. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *Eur Heart J.* 2020; 41(19): 1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254
13. Oripov OI, Bilalov EN. COVID-19-associated cavernous sinus thrombosis: A case report. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2021; 2: 69-71.
14. Murchison AP, Sweid A, Dharia R, Theofanis TN, Tjoumakaris SI, Jabbour PM, et al. Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 201: 106440. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106440
15. Lecler A, Cotton F, Lersy F, Kremer S, Héran F. SFNR's COVID Study Group. Ocular MRI findings in patients with severe COVID-19: A retrospective multicenter observational study. *Radiology.* 2021; 299(2): E226-E229. doi: 10.1148/radiol.2021204394

Сведения об авторах

Латиган Ксения Леонидовна – врач-офтальмолог диагностического отделения, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: marina-iosifova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1765-5831>

Латиган Даниэль Александрович – врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 2 стационара, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: ld1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6369-4191>

Дубнов Константин Эдуардович – врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 3, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; директор, ООО «Центр высоких технологий «Суперзрение» имени академика С.Н. Фёдорова», e-mail: dubnov.konstantin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0461-2330>

Быкова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: bikova_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Нефедов Денис Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением № 2 стационара, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: viraxle@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9113-6111>

Information about the authors

Kseniya L. Latigan – Ophthalmologist at the Diagnostic Department, Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: marina-iosifova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1765-5831>

Daniel A. Latigan – Ophthalmologist at the Ophthalmological Department No. 2, Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: ld1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6369-4191>

Konstantin E. Dubnov – Ophthalmologist at the Ophthalmological Department No. 3, Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Director, S.N. Fyodorov High Technologies Centre "Superzreniye", e-mail: dubnov.konstantin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0461-2330>

Elena V. Bykova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: bikova_lena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Denis A. Nefedov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Ophthalmological Department No. 2, Krasnodar Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: viraxle@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9113-6111>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

КОРРЕКЦИЯ ПОСТКЕРАТОПЛАСТИЧЕСКОГО АСТИГМАТИЗМА МЕТОДОМ ИМПЛАНТАЦИИ ИНТРАСТРОМАЛЬНЫХ РОГОВИЧНЫХ СЕГМЕНТОВ С ФЕМТОСОПРОВОЖДЕНИЕМ

Поздеева Н.А.,
Синицын М.В.,
Терентьева А.Е.,
Шленская О.В.

Чебоксарский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (428028, г. Чебоксары,
пр. Тракторостроителей, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Терентьева Анна Евгеньевна,
e-mail: anyaterentieva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. После сквозной кератопластики (СКП) в каждом случае отмечен индуцированный роговичный астигматизм от лёгкой до высокой степени. Существующий выбор коррекции посткератопластического астигматизма направлен на поиск индивидуального подхода для того, чтобы компенсировать его и не ослабить при этом биомеханические свойства роговичного трансплантата.

Цель исследования: анализ клинико-функциональных и морфологических результатов коррекции посткератопластического астигматизма методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) с фемтосопровождением.

Методы. Обследованы 22 пациента до и через 1 год после операции. Операция проводилась под местной анестезией в два этапа: I этап – формировали интрастромальный туннель с использованием фемтосекундного лазера «Фемто Визум» 1 МГц («Оптосистемы», Россия); II этап – имплантировали ИРС. Оценка результатов проводилась стандартными и специальными методами исследования с помощью оптической когерентной томографии Visante OCT (Zeiss, Германия), кератотопографии (Томеу-5, Япония), оптического анализатора роговицы ORA (Reichert, США), лазерной тундалеметрии FC-2000 (Kowa, Япония) и конфокального микроскопа Confoscan-4 (Nidek, Япония).

Результаты. До операции некорригированная острота зрения в среднем составила $0,09 \pm 0,05$, через 1 год – $0,50 \pm 0,16$; корригированная острота зрения – $0,30 \pm 0,12$ и $0,60 \pm 0,05$ соответственно; величина цилиндрического компонента рефракции – $-10,29 \pm 3,12$ и $-2,20 \pm 0,64$ дптр соответственно; среднее значение кератометрии – $43,59 \pm 2,14$ и $38,56 \pm 1,75$ дптр соответственно; корнеальный гистерезис – $7,92 \pm 1,22$ и $8,95 \pm 1,05$ мм рт. ст. соответственно; фактор резистентности роговицы – $7,01 \pm 1,81$ и $8,44 \pm 1,44$ мм рт. ст. соответственно; поток белка во влаге передней камеры – $2,97 \pm 0,28$ и $3,04 \pm 0,24$ ф/мс соответственно; плотность эндотелиальных клеток – 1521 ± 327 и 1475 ± 419 кл./мм² соответственно.

Заключение. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера является эффективным и безопасным методом при коррекции посткератопластического астигматизма.

Ключевые слова: индуцированный астигматизм, интрароговичные сегменты, фемтосекундный лазер, кератопластика

Статья поступила: 14.07.2021
Статья принята: 27.10.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Поздеева Н.А., Синицын М.В., Терентьева А.Е., Шленская О.В. Коррекция посткератопластического астигматизма методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов с фемтосопровождением. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 48-55. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.6

CORRECTION OF POSTKERATOPLASTIC ASTIGMATISM BY INTRASTROMAL CORNEAL SEGMENTS IMPLANTATION USING A FEMTOSECOND LASER

Pozdeyeva N.A.,
Sinitsyn M.V.,
Terentieva A.E.,
Shlenskaya O.V.

Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Traktorostroiteley ave. 10,
Cheboksary 428028,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna E. Terentieva,
e-mail: anyaterentieva@yandex.ru

ABSTRACT

Background. After penetrating keratoplasty, mild to high induced corneal astigmatism was observed in each case. The existing choice of correction of postkeratoplastic astigmatism is aimed at finding an individual approach in order to compensate for it and not weaken the biomechanical properties of the corneal graft.

The aim: to analyze the clinical, functional, and morphological results of postkeratoplastic astigmatism correction by implantation of intrastromal corneal segments using a femtosecond laser.

Methods. 22 patients were examined before and 1 year after surgery. The operation was performed under local anesthesia: stage I – an intrastromal tunnel was formed using a femtosecond laser “Femto Visum” 1 MHz (Optosystems, Russia); stage II – the intrastromal corneal segments were implanted. The results were assessed using standard and special research methods using optical coherence tomography Visante OCT (Zeiss, Germany), keratotopography (Tomey-5, Japan), optical corneal analyzer ORA (Reichert, USA), laser tinalometry FC-2000 (Kowa, Japan) and confocal microscope Confoscan-4 (Nidek, Japan).

Results. Before the operation, uncorrected visual acuity averaged 0.09 ± 0.05 , after a year – 0.50 ± 0.16 ; best corrected visual acuity – 0.30 ± 0.12 and 0.60 ± 0.05 respectively; cylindrical component of refraction – -10.29 ± 3.12 and -2.20 ± 0.64 D respectively; mean keratometry value – 43.59 ± 2.14 and 38.56 ± 1.75 D respectively; corneal hysteresis – 7.92 ± 1.22 and 8.95 ± 1.05 mm Hg respectively; corneal resistance factor – 7.01 ± 1.81 and 8.44 ± 1.44 mm Hg respectively; protein flux in the moisture of the anterior chamber – 2.97 ± 0.28 and 3.04 ± 0.24 f/ms respectively; endothelial cell density – 1521 ± 327 and 1475 ± 419 cells/mm² respectively.

Conclusion. Intrastromal corneal segments implantation into a corneal graft using a femtosecond laser has efficiency and safety method in correcting postkeratoplastic astigmatism.

Key words: induced astigmatism, intracorneal segments, femtosecond laser, keratoplasty

Received: 14.07.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Pozdeyeva N.A., Sinitsyn M.V., Terentieva A.E., Shlenskaya O.V. Correction of postkeratoplastic astigmatism by intrastromal corneal segments implantation using a femtosecond laser. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 48-55. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.6

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, после сквозной кератопластики (СКП) в каждом случае отмечен индуцированный роговичный астигматизм от лёгкой до высокой степени [1]. При индуцированном роговичном астигматизме высокой степени зрение пациента значительно снижается, что в итоге приводит к неудовлетворённости послеоперационным результатом [2].

На сегодняшний день имеется большой выбор как нехирургических, так и хирургических методов коррекции астигматизма после СКП [3]. Каждый метод имеет свои положительные и отрицательные стороны. Посткератопластический астигматизм слабой и средней степени поддаётся коррекции очками и контактными линзами [4]. Однако очки не позволяют скорректировать посткератопластический астигматизм высокой степени. Даже посткератопластический астигматизм средней степени, скомпенсированный при помощи очков, является в ряде случаев непереносимым для пациентов. Применение контактной коррекции помогает решить многие вопросы очковой коррекции. Однако контактная коррекция также не лишена недостатков, таких как сложность подбора контактных линз, непереносимость контактной коррекции, а также риск возникновения неоваскуляризации роговицы [5].

Кроме очковой и контактной коррекции, имеется большой выбор различных методов хирургической коррекции посткератопластического астигматизма: клиновидная резекция; различные варианты кератотомии; имплантация торических интраокулярных линз, факичных торических линз; рефракционные операции – фоторефракционная кератэктомия, лазерный *in situ* кератомилез и операция ReLEx SMILE [6]. Эти методы имеют свои плюсы и минусы. В качестве основного плюса можно назвать коррекцию высокой степени посткератопластического астигматизма до 10 дптр [7]. Среди основных минусов при клиновидной резекции и кератотомии – риск перфораций, невысокая предсказуемость, регресс функционального результата; при рефракционных лазерных операциях – регресс достигнутого рефракционного результата в течение 1–2 лет после операции; при имплантации торических интраокулярных и факичных торических линз – необходимость регулярного астигматизма после СКП [8–10].

В последние годы для коррекции посткератопластического астигматизма широкое распространение получила операция интрастромальной кератопластики с имплантацией интрастромальных роговичных сегментов (ИРС). Имплантация ИРС позволяет получить высокий послеоперационный результат коррекции посткератопластического астигматизма только при симметричном типе кератотопограммы [11]. Данная операция является безопасной и обратимой. При формировании интрастромального тоннеля для имплантации ИРС срез не затрагивает центральную оптическую зону пациента и позволяет в течение 6 месяцев после операции достичь высоких клинико-функциональных результатов за счёт равномерного растяжения роговицы между имплантируемыми ИРС, приводящего к повышению сферичности и регулярности роговичного трансплантата [12]. Метод импланта-

ции ИРС повышает биомеханические свойства роговичного трансплантата за счёт формирования «ребра жёсткости» в нём [13]. Поиск индивидуального подхода к коррекции индуцированного астигматизма у пациентов после СКП является достаточно актуальным, так как важно не только скомпенсировать его, но и не ослабить при этом биомеханические свойства роговичного трансплантата.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинико-функциональных и морфологических результатов коррекции посткератопластического астигматизма методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов с фемтосопровождением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 22 пациента (22 глаза) – 10 женщин и 12 мужчин – до и через 1 год после выполнения имплантации ИРС с применением фемтосекундного лазера (ФСЛ) для коррекции посткератопластического астигматизма. У всех пациентов в анамнезе СКП с применением ФСЛ была проведена по поводу помутнения роговицы. В среднем после СКП прошло $3,7 \pm 2,2$ года (от 2,9 до 6,4 года). Возраст пациентов составил в среднем $34,6 \pm 4,5$ года (от 25 до 40 лет).

По данным биомикроскопического исследования, у всех пациентов роговичный трансплантат был прозрачен. Диаметр роговичного трансплантата составил 8,0 мм.

Имплантация ИРС с применением ФСЛ проводилась под местной анестезией в два этапа. I этапом в пределах роговичного трансплантата формировали интрастромальный тоннель с внутренним диаметром резекции 5,0 мм и наружным диаметром от 6,0 до 6,2 мм в зависимости от высоты имплантируемого ИРС с целью профилактики его миграции в послеоперационном периоде. Интрастромальный тоннель формировали с использованием ФСЛ «Фемто Визум» 1 МГц («Оптосистемы», Россия) на глубине 80 % от толщины роговичного трансплантата в проекции формирования тоннеля. II этапом в сформированный интрастромальный тоннель с помощью пинцета имплантировали по два ИРС одинаковой высоты и с одинаковой длиной дуги. Параметры ИРС рассчитывались по разрабатываемой нами номограмме в зависимости от величины сферозэквивалента рефракции и данных кератотопограммы, учитывая огромный опыт проведения имплантаций ИРС при кератэктазиях роговицы [13].

До и после операции всем пациентам, кроме стандартных, были выполнены специальные методы исследования переднего отрезка глаза: оптическая когерентная томография роговичного трансплантата с помощью томографа Visante OCT (Zeiss, Германия) для определения пахиметрических данных роговичного трансплантата; кератотопография роговичного трансплантата (Tomey-5, Япония) для определения формы кривизны роговичного трансплантата, кератотопографических индексов, среднего значения кератометрии, величина-

ны роговичного астигматизма; анализ вязкоэластических свойств роговичного трансплантата (фактора резистентности роговицы и корнеального гистерезиса) с помощью аппарата ORA (Reichert, США); конфокальная микроскопия с подсчётом эндотелиальных клеток на аппарате Confoscan-4 (Nidek, Япония), количественный подсчёт клеток и потока белка во влаге передней камеры при помощи лазерной тиндалеметрии на аппарате FC-2000 (Kowa, Япония). Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Статистический анализ был выполнен на ноутбуке с установленным на нём программным обеспечением по статистической обработке данных Statistica 7.1 (StatSoft Inc., США). Статистическая обработка вариационных рядов включала описательный анализ числовых характеристик: число глаз (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий вариационных рядов, связанных попарно, в выборках оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Статистическая значимость различий изучаемых параметров на 1-й день и через 6 и 12 мес. после операции оценивалась по сравнению с дооперационными значениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Индекс эффективности высчитывался по отношению некорректированной остроты зрения (НКОЗ) после операции к корригированной остроте зрения (КОЗ) до операции, индекс безопасности – по отношению КОЗ после операции к КОЗ до операции [9].

Осложнений не наблюдалось.

При биомикроскопии ИРС были в правильном положении, располагались симметрично в роговичном трансплантате (рис. 1).

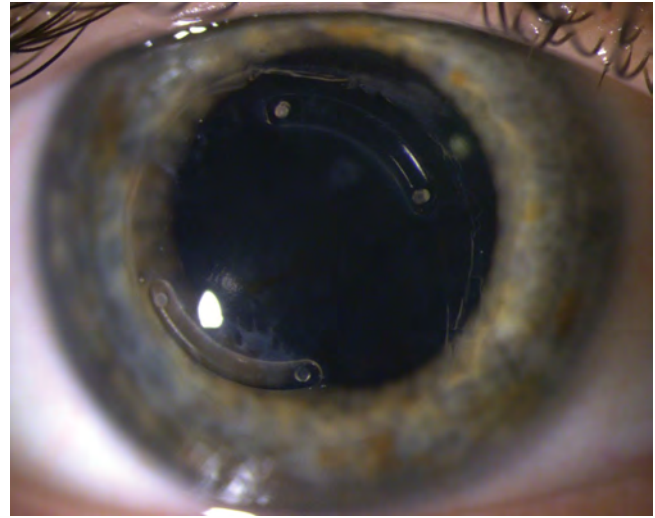


РИС. 1.

Глаз на следующий день после имплантации интрароговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера

FIG. 1.

The eye of a patient on the next day after implantation of intra-corneal segments into a corneal graft using a femtosecond laser

ТАБЛИЦА 1
ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ($n = 22$), $M \pm SD$

Параметры	До операции		1-й день после операции		Через 6 мес. после операции		Через 12 мес. после операции	
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	
НКОЗ	0,09 ± 0,05	0,20 ± 0,09	0,0245	0,50 ± 0,16	0,0212	0,50 ± 0,16	0,0212	
КОЗ	0,30 ± 0,12	0,42 ± 0,05	0,0122	0,60 ± 0,05	0,0175	0,60 ± 0,05	0,0175	
СКР, дптр	+1,16 ± 2,1	+1,13 ± 2,0	0,0278	+1,05 ± 2,11	0,0142	+1,05 ± 2,11	0,0188	
ЦКР, дптр	-10,29 ± 3,12	-4,34 ± 0,94	0,0375	-2,24 ± 0,64	0,0298	-2,24 ± 0,64	0,0298	
Кср., дптр	43,59 ± 2,1	39,77 ± 2,0	0,0023	38,55 ± 1,75	0,0056	38,55 ± 1,75	0,0056	
SRI	1,29 ± 0,23	0,96 ± 0,18	0,0219	0,89 ± 0,14	0,0236	0,89 ± 0,14	0,0236	
SAI	1,24 ± 0,14	1,11 ± 0,12	0,0351	1,02 ± 0,11	0,0362	1,02 ± 0,11	0,0362	
КГ, мм рт. ст.	7,92 ± 1,22	8,27 ± 1,17	0,0355	8,95 ± 1,05	0,0257	8,95 ± 1,05	0,0257	
ФРР, мм рт. ст.	7,01 ± 1,81	7,47 ± 1,67	0,0422	8,44 ± 1,44	0,0231	8,44 ± 1,44	0,0231	
Минимальное значение пахиметрии в центре, мкм	520,8 ± 35,1	558,5 ± 29,0	0,0394	527,0 ± 45,4	0,1521	527,0 ± 45,4	0,1521	
ПЭК, кл/мм ²	1521 ± 327	1440 ± 440	0,1384	1475 ± 419	0,2542	1475 ± 419	0,2542	
Поток белка, ф/мс	2,97 ± 0,28	3,65 ± 0,55	0,0154	3,04 ± 0,24	0,1325	3,04 ± 0,24	0,1325	
Количество клеток, кл./мм ³	1,25 ± 0,24	2,14 ± 0,35	0,0112	1,22 ± 0,14	0,1255	1,22 ± 0,14	0,1255	

Примечание. Кср. – среднее значение кератометрии; SRI – индекс регулярности поверхности роговицы (surface regularity index); SAI – индекс асимметрии поверхности роговицы (surface asymmetry index); КГ – корнеальный гистерезис; ФРР – фактор резистентности роговицы; ПЭК – плотность эндотелиальных клеток.

TABLE 1
DYNAMICS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS BEFORE AND AFTER THE SURGERY ($n = 22$), $M \pm SD$

На 1-й день после операции острота зрения без коррекции увеличилась на $0,11 \pm 0,05$, острота зрения с коррекцией – на $0,12 \pm 0,07$; сферический компонент рефракции (СКР) снизился на $0,03 \pm 0,10$ дптр, цилиндрический компонент рефракции (ЦКР) – на $5,95 \pm 1,16$ дптр, что связано с равномерным уплощением роговичного трансплантата между имплантируемыми ИРС. Через 6 мес. после операции острота зрения без коррекции увеличилась ещё на $0,28 \pm 0,05$, острота зрения с коррекцией – ещё на $0,21 \pm 0,11$; СКР снизился ещё на $0,08 \pm 0,03$ дптр, ЦКР – ещё на $2,1 \pm 0,42$ дптр. Данные показатели больше не менялись и оставались стабильными. Через 12 мес. после операции индекс безопасности составил 1,5, индекс эффективности – 1,25 (табл. 1).

По данным ОКТ роговицы, ИРС находились в правильном положении в глубоких слоях стромы роговичного трансплантата, согласно заданной предоперационной расчётной глубине (рис. 2). Минимальное значение пахиметрии в центральной зоне в первые сутки после операции увеличилось на $37,67 \pm 16,0$ мкм, что связано с незначительным отёком стромы роговичного трансплантата. Спустя 1 мес. этот показатель достиг дооперационных значений и больше не менялся (табл. 1).

Среднее значение кератометрии (Кср.) снизилось на следующий день после операции на $3,89 \pm 0,28$ дптр, через 6 мес. – ещё на $1,2 \pm 0,21$ дптр за счёт уплощения роговичного трансплантата между имплантированными ИРС. Индекс регулярности поверхности роговицы (SRI, surface regularity index) на 1-й день после операции понизился на $0,33 \pm 0,15$, затем ещё на $0,07 \pm 0,04$ спустя 6 мес. после операции и больше не менялся; индекс асимметрии поверхности роговицы (SAI, surface asymmetry index) снизился в среднем на $0,13 \pm 0,05$ на следующий день после операции, через 6 мес. после операции – ещё на $0,09 \pm 0,04$ и больше не менялся (табл. 1).

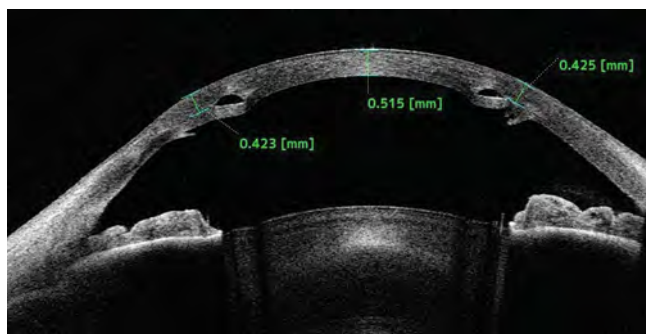


РИС. 2.

ОКТ роговицы на следующий день после имплантации интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с фемтосопровождением

FIG. 2.

OCT of the cornea the next day after implantation of intrastromal corneal segments into a corneal graft using a femtosecond laser

На следующий день после операции корнеальный гистерезис (КГ) увеличился на $0,3 \pm 0,17$ мм рт. ст., затем ещё на $0,7 \pm 0,24$ мм рт. ст. через 6 мес. после хирургического вмешательства и больше не менялся.

Фактор резистентности роговицы (ФРР) на следующий день после операции повысился на $0,4 \pm 0,24$ мм рт. ст., затем ещё на $1,0 \pm 0,23$ мм рт. ст. через 6 мес. после операции и больше не менялся. Повышение биомеханических свойств роговичного трансплантата связано с созданием в нём после имплантации ИРС дополнительного «ребра жёсткости», что позволило стабилизировать полученный рефракционный результат в течение всего периода наблюдения.

При проведении лазерной тиндалеметрии у всех пациентов на следующий день после операции было отмечено небольшое увеличение потока белка (в среднем на $0,68 \pm 0,27$ ф/мс) и клеток во влаге передней камеры (на $0,893 \pm 0,11$ кл./мм³). Несмотря на это, вышеуказанные показатели оставались в пределах нормы. На 3-й день после операции эти показатели достигли дооперационных значений и больше не менялись (табл. 1).

По данным конфокальной микроскопии, до операции роговичный трансплантат у всех пациентов был прозрачный. Спустя 1 мес. после операции во всех слоях роговичного трансплантата, особенно в проекции расположения тоннеля, было отмечено увеличение «активных» кератоцитов. В области импланта было отмечено появление участков с наличием гиперрефлектирующих включений различной формы и величины, разнонаправленных складок, а также незначительно утолщённых гиперрефлективных стромальных нервов, что свидетельствовало о реакции роговичного трансплантата на проведённую хирургию. В проекции интрастромального тоннеля визуализировался ИРС. Отражение световых лучей от ИРС затрудняло визуализацию под ними глубже лежащих отделов задней стромы роговичного трансплантата и эндотелия. Над ИРС определялось незначительное нарушение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса стромы роговичного трансплантата.

В период наблюдения от 6 до 12 мес. после операции отмечено уменьшение количества «активных» кератоцитов в проекции расположения интрастромального тоннеля, толщины стромального нерва и выраженности складок стромы вокруг ИРС. Субэпителиальные нервы визуализировались и оставались без изменений.

Ни у одного из пациентов не было отмечено статистически значимого снижения плотности эндотелиальных клеток в течение всего периода наблюдения (табл. 1).

Отсутствие снижения плотности эндотелиальных клеток роговицы и воспалительного процесса после операции по данным лазерной тиндалеметрии свидетельствует о безопасности имплантации ИРС в роговичный трансплантат с применением ФСЛ.

Ряд параметров – минимальное значение пахиметрии в центре, плотность эндотелиальных клеток, поток белка, количество клеток через 6 и 12 месяцев после операции – статистически значимо не различались по сравнению с исходными данными.

Проанализировано большое количество работ, посвящённых коррекции посткератопластического астигматизма методом имплантации роговичных сегментов.

Е. Coskunseven et al. (2007) впервые опубликовали результаты исследования по коррекции посткератопластического астигматизма методом имплантации ИРС, которое впоследствии внесло значительный вклад в развитие данной технологии. Авторами было отмечено повышение НКОЗ со счёта пальцев у лица до 0,2, КОЗ – с 0,3 до 0,6; СКР снизился с –3,5 до +0,25 дптр, ЦКР – с –5,5 до –3,25 дптр. Полученные данные оставались стабильными в течение 10 мес. наблюдения [14]. Данные настоящего исследования превосходят показатели, полученные в работе Е. Coskunseven et al., как по остроте зрения, так и по коррекции ЦКР, что связано с началом освоения данной технологии для коррекции посткератопластического астигматизма.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, сопоставимы с результатами, полученными С. Lisa et al. (2013) в коррекции астигматизма после сквозной кератопластики на 32 глазах у 30 пациентов после имплантации интрастромальных роговичных сегментов с фемтосекундным сопровождением. Острота зрения без коррекции повысилась в среднем с $0,16 \pm 0,15$ до $0,43 \pm 0,28$, острота зрения с коррекцией – с $0,67 \pm 0,22$ до $0,80 \pm 0,19$. Максимально скорректированная острота зрения после операции в 96,9 % случаев была выше 0,5, в 56,2 % случаев – 0,8 и выше [6].

Клинические исследования, проведённые А.Р. Григорян и соавт. (2015), показали высокую эффективность имплантации интрастромальных сегментов с длиной дуги 359° . Авторы сообщили о первых результатах имплантации разомкнутого интрастромального роговичного кольца (ИРК) у 3 пациентов с астигматизмом высокой степени в отдалённые сроки после СКП, выполненной по поводу кератоконуса. Имплантация разомкнутого ИРК позволила добиться уменьшения величины посткератопластического астигматизма у первого пациента на 5,25 дптр (60,9 %), у второго пациента – на 3,88 дптр (49,2 %), у третьего пациента – на 7,38 дптр (51,3 %) через 6 месяцев после операции [15].

З.И. Мороз и соавт. (2015) оценили клинико-функциональные результаты интрастромальной кератопластики (ИСКП) с имплантацией роговичных сегментов после СКП по поводу кератоконуса. Обследовано и прооперировано 28 глаз. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа выполнения имплантации сегментов. Механическая ИСКП была выполнена на 15 глазах (1-я группа), ИСКП с фемтосекундным сопровождением была выполнена на 13 глазах (2-я группа). Авторы пришли к выводу, что ИСКП с имплантацией роговичных сегментов является эффективной процедурой для коррекции астигматизма после СКП, а применение фемтосекундного сопровождения обеспечивает большую точность и безопасность операции [16].

Однако были отмечены и нежелательные явления после имплантации ИРС в роговичный трансплантат. Р. Arriola-Vilalobos et al. (2009) отметили 1 случай удаления ИРС в связи с глубокой васкуляризацией в проекции интрастромального тоннеля, а также значительные гало-эффекты ещё у 1 пациента [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод имплантации интрастромальных сегментов в роговичный трансплантат с фемтосопровождением является эффективным (повышение некорригированной остроты зрения в среднем на 3 строки, скорректированной остроты зрения – на 4 строки) и безопасным при коррекции посткератопластического астигматизма.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gu ZY, Ye MJ, Ji KK, Liao RF. Long-term follow-up of astigmatic keratotomy for corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(7): 7-77. doi: 10.1111/aos.13061
2. Asena L, Altınörs DD. Visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Exp Clin Transplant.* 2016; 14(3): 130-134.
3. Gutfreund S, Leon P, Busin M. Microkeratome-assisted anterior lamellar keratoplasty for the correction of high-degree postkeratoplasty astigmatism. *Cornea.* 2017; 36(7): 880-883. doi: 10.1097/ICO.0000000000001232
4. Kim BK, Mun SJ, Lee DG, Chung YT. Bilateral small incision lenticule extraction (SMILE) after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2016; 32(9): 644-647. doi: 10.3928/1081597X-20160526-01
5. Lee HS, Kim MS. Factors related to the correction of astigmatism by LASIK after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2010; 26(12): 960-965. doi: 10.3928/1081597X-20100212-07
6. Lisa C, García-Fernández M, Madrid-Costa D, Torquetti L, Merayo-Llloves J, Alfonso JF. Femtosecond laser-assisted intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism correction after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39(11): 1660-1667. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.04.038
7. Rashad KM. Laser in situ keratomileusis for correction of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg.* 2000; 16(6): 701-710.
8. Prazeres TM, Souza AC, Pereira NC, Ursulino F, Grupenmacher L, de Souza LB. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for the correction of residual astigmatism after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2011; 30(12): 1293-1297. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821821e1
9. Малюгин Б.Э., Токмакова А.Н., Каримова А.Н. Отдаленные результаты лазерной коррекции астигматизма после сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом. *Практическая медицина.* 2017; 2(9): 128-132.
10. Hashemi H, Aghamirsalim M, Asgari S. Stromal rejection after SMILE for the correction of astigmatism after graft. *J Refract Surg.* 2019; 35(11): 737-739. doi: 10.3928/1081597X-20191010-01
11. Elkadim M, Myerscough J, Bovone C, Busin M. Astigmatism orientation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and its correlation with preoperative peripheral corneal astigmatism. *Cornea.* 2020; 39(2): 192-195. doi: 10.1097/ICO.0000000000002175
12. Sinitsyn MV, Pozdeyeva NA, Pashtayev NP. Comparative analysis of the intrastromal MyoRing implantation performed

with the femtosecond laser. *Int J Keratoconus Ectatic Dis (Online)*. 2017; 6(2): 1-9.

13. Pozdeyeva NA, Sinitsyn MV. Femtosecond laser-assisted intrastromal MyoRing implantation for correction of irregular astigmatism after penetrating keratoplasty and high myopia. *Indian J Ophthalmol Case Rep*. 2021; 1(1): 88-90.

14. Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H, Aslan E, Diakonis VF, Bouzoukis DI, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33(10): 1808-1810. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.042

15. Григорян А.Р., Калинин Ю.Ю., Иошин И.Э. Первый опыт имплантации разомкнутых интрастромальных колец в коррекции астигматизма высокой степени после кератопластики. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; (3): 56.

16. Мороз З.И., Токмакова А.Н., Волкова О.С. Интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в коррекции астигматизма после сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. *Офтальмохирургия*. 2015; (4): 70-77.

17. Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Güell JL, Iradier-Urrutia MT, Jiménez-Alfaro I, Cuiña-Sardiña R, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35(11): 1878-1884. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.060

REFERENCES

1. Gu ZY, Ye MJ, Ji KK, Liao RF. Long-term follow-up of astigmatic keratotomy for corneal astigmatism after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94(7): 7-77. doi: 10.1111/aos.13061

2. Asena L, Altinörs DD. Visual rehabilitation after penetrating keratoplasty. *Exp Clin Transplant*. 2016; 14(3): 130-134.

3. Gutfreund S, Leon P, Busin M. Microkeratome-assisted anterior lamellar keratoplasty for the correction of high-degree postkeratoplasty astigmatism. *Cornea*. 2017; 36(7): 880-883. doi: 10.1097/ICO.0000000000001232

4. Kim BK, Mun SJ, Lee DG, Chung YT. Bilateral small incision lenticule extraction (SMILE) after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2016; 32(9): 644-647. doi: 10.3928/1081597X-20160526-01

5. Lee HS, Kim MS. Factors related to the correction of astigmatism by LASIK after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2010; 26(12): 960-965. doi: 10.3928/1081597X-20100212-07

6. Lisa C, García-Fernández M, Madrid-Costa D, Torquetti L, Merayo-Llodes J, Alfonso JF. Femtosecond laser-assisted intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism

correction after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39(11): 1660-1667. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.04.038

7. Rashad KM. Laser in situ keratomileusis for correction of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Refract Surg*. 2000; 16(6): 701-710.

8. Prazeres TM, Souza AC, Pereira NC, Ursulino F, Grupenmacher L, de Souza LB. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for the correction of residual astigmatism after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011; 30(12): 1293-1297. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821821e1

9. Malyugin BE, Tokmakova AN, Karimova AN. Long-term results of laser correction of astigmatism after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Practical medicine*. 2017; 2(9): 128-132. (In Russ.).

10. Hashemi H, Aghamirsalim M, Asgari S. Stromal rejection after SMILE for the correction of astigmatism after graft. *J Refract Surg*. 2019; 35(11): 737-739. doi: 10.3928/1081597X-20191010-01

11. Elkadim M, Myerscough J, Bovone C, Busin M. Astigmatism orientation after deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and its correlation with preoperative peripheral corneal astigmatism. *Cornea*. 2020; 39(2): 192-195. doi: 10.1097/ICO.0000000000002175

12. Sinitsyn MV, Pozdeyeva NA, Pashtayev NP. Comparative analysis of the intrastromal MyoRing implantation performed with the femtosecond laser. *Int J Keratoconus Ectatic Dis (Online)*. 2017; 6(2): 1-9.

13. Pozdeyeva NA, Sinitsyn MV. Femtosecond laser-assisted intrastromal MyoRing implantation for correction of irregular astigmatism after penetrating keratoplasty and high myopia. *Indian J Ophthalmol Case Rep*. 2021; 1(1): 88-90.

14. Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H, Aslan E, Diakonis VF, Bouzoukis DI, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33(10): 1808-1810. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.042

15. Grigoryan AR, Kalinnikov YuYu, Ioshin IE. The first experience of implantation of open intrastromal rings in the correction of high-degree astigmatism after keratoplasty. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2015; (3): 56. (In Russ.).

16. Moroz ZI, Tokmakova AN, Volkova OS. Intrastromal keratoplasty with intracorneal ring segments implantation for the astigmatism correction in post-PKP patients with keratoconus. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015; (4): 70-77. (In Russ.).

17. Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Güell JL, Iradier-Urrutia MT, Jiménez-Alfaro I, Cuiña-Sardiña R, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35(11): 1878-1884. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.060

Сведения об авторах

Поздеева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, доцент, директор, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: prozdeeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Синицын Максим Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий детским отделением, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mntksinicin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7285-1782b>

Терентьева Анна Евгеньевна – врач-офтальмолог рефракционно-лазерного отделения, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: anyaterentieva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7719-8778>

Шленская Ольга Вячеславовна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: oshlenskay@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8138-703X>

Information about the authors

Nadezhda A. Pozdeyeva – Dr. Sc. (Med.), Docent, Director, Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: npozdeeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Maksim V. Sinitsyn – Cand. Sc. (Med.), Head of the Children’s Unit, Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: mntksinicin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7285-1782b>

Anna E. Terentieva – Ophthalmologist at the Laser Refractive Surgery Unit, Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: anyaterentieva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7719-8778>

Olga V. Shlenskaya – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Cheboksary Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: oshlenskay@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8138-703X>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

МАКУЛЯРНЫЙ ОТЁК ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ – ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Бойко Э.В.^{1,2,3},
Хижняк И.В.¹

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (192283, г. Санкт-Петербург,

ул. Ярослава Гашека, 21, Россия)

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

(195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Хижняк Игорь Валерьевич,
e-mail: igor.khizhnyak126@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: разработать математическую модель прогнозирования макулярного отёка на основе информативности клинично-инструментальных предикторов его возникновения.

Материалы и методы. Для изучения факторов риска возникновения макулярного отёка были отобраны 64 пациента (64 глаза) с регматогенной отслойкой сетчатки (ОС), осложнённой пролиферативной витреоретинопатией (ПВР) степени Ср тип 1–2, проведён ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных. Возраст пациентов варьировал от 30 до 81 года, среди них – 28 женщин и 36 мужчин. Во всех случаях при первичном обращении отслойка сетчатки распространялась на макулярную зону.

Результаты. С помощью регрессионного анализа были выделены два значимых фактора: сумма 8 меридианов поля зрения до операции ($p = 0,015$) и количество отслоенных квадрантов ($p = 0,021$). На основе выделенных факторов была получена модель прогнозирования возникновения макулярного отёка в послеоперационном периоде при хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки.

Выводы. На основе анализа клинично-инструментальных показателей у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки разработана математическая модель, которая позволяет прогнозировать возникновение макулярного отёка в послеоперационном периоде.

Применение предложенной модели прогнозирования даёт возможность определить тактику лечения (пилинг внутренней пограничной мембраны) и прогнозировать появление макулярного отёка на дооперационном этапе.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия, макулярный отёк

Статья получена: 05.09.2021

Статья принята: 16.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Бойко Э.В., Хижняк И.В. Макулярный отёк после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки – возможности его прогнозирования. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 56-64. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.7

MACULAR EDEMA AFTER SURGICAL TREATMENT OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT – THE POSSIBILITIES OF ITS PREDICTION

Boiko E.V.^{1,2,3},
Khizhnyak I.V.¹

¹ Saint Petersburg Branch
of S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
(Yaroslava Gasheka str. 21,
Saint Petersburg 192283,
Russian Federation)

² North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov
(Piskarevsky ave. 47, Saint Petersburg
195067, Russian Federation)

³ S.M. Kirov Military Medical Academy
(Akademika Lebedeva str. 6, Saint
Petersburg 194044,
Russian Federation)

Corresponding author:

Igor V. Khizhnyak,

e-mail: igor.khizhnyak126@yandex.ru

ABSTRACT

The aim: to develop a mathematical model for predicting macular edema based on the informativeness of clinical and instrumental predictors of its occurrence.

Materials and methods. To determine the risk factors for macular edema 64 patients (64 eyes) with macula-off rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy (grade Cp 1–2) were selected. A retrospective analysis of the surgical treatment results was carried out. The age of the patients ranged from 30 to 81 years (28 women and 36 men).

Results. Using regression analysis, two significant factors were identified: the sum of 8 meridians of the visual field before surgery ($p = 0.015$) and the number of detached quadrants ($p = 0.021$). Based on the identified factors, a model was obtained for predicting the occurrence of macular edema in the postoperative period for the patients with rhegmatogenous retinal detachment.

Conclusion. Based on the analysis of clinical and instrumental indicators in patients with rhegmatogenous retinal detachment, a mathematical model has been developed that allows predicting the occurrence of macular edema in the postoperative period.

The application of the proposed prediction model makes it possible to determine the tactics of treatment (peeling of internal limiting membrane) and predict the appearance of macular edema at the preoperative stage.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, macular edema

Received: 05.09.2021
Accepted: 16.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Boiko E.V., Khizhnyak I.V. Macular edema after surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment – the possibilities of its prediction. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 56-64. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.7

АКТУАЛЬНОСТЬ

Не вызывает сомнения, что развитие макулярного отёка после успешной хирургии регматогенной отслойки сетчатки, как и при любой другой патологии, является негативным фактором для функционального результата. На данном этапе развития офтальмохирургии большинство хирургов предпочитают витрэктомию эписклеральному пломбированию, как метод лечения отслоившейся сетчатки, особенно в случаях, осложнённых пролиферативной витреоретинопатией. Несмотря на, казалось бы, полное удаление стекловидного тела вместе с гиалюидной мембраной, сохраняется определённая доля осложнений послеоперационного периода, одним из которых является макулярный отёк на фоне тампонады силиконовым маслом. По данным некоторых авторов, вероятность этого осложнения варьирует от 6 до 31 % в тех случаях, когда методом лечения отслойки сетчатки являлась витрэктомия [1–3].

Среди факторов риска макулярного отёка авторы выделяют количество, размеры разрывов и их локализацию, а также степень распространённости пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) [1, 4–8]. Однако, на наш взгляд, не все вероятные факторы были рассмотрены в качестве потенциальных предикторов появления макулярного отёка [9, 10]. Таким образом, дальнейшее изучение более широкого спектра предоперационных показателей для прогнозирования макулярного отёка является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать математическую модель прогнозирования макулярного отёка на основе информативности клинико-инструментальных предикторов его возникновения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения факторов риска возникновения макулярного отёка были отобраны 64 пациента (64 глаза) с регматогенной отслойкой сетчатки (ОС), осложнённой пролиферативной витреоретинопатией (ПВР) степени Ср тип 1–2, проведён ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных. Исследуемую когорту составили 32 больных с наличием макулярного отёка в послеоперационном периоде (основная группа) и 32 человека с отсутствием макулярного отёка (контрольная группа). Возраст пациентов варьировал от 30 до 81 года, среди них 28 женщин и 36 мужчин. Во всех случаях при первичном обращении отслойка сетчатки распространялась на макулярную зону.

Критериями исключения являлись сахарный диабет, афакия, увеит, посттравматические состояния, сочетание отслойки сетчатки с макулярным разрывом, наличие катаракты, возрастная макулярная дегенерация, вторичные ревизии витреальной полости с ретампонадой.

Помимо стандартного офтальмологического обследования всем пациентам проводили В-сканирование, оптическую когерентную томографию (ОКТ) в послеоперационном периоде с оценкой толщины и объёма макулярной области сетчатки на аппарате Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия).

Хирургическое вмешательство всем пациентам выполнено под масочным наркозом в объёме тотальной витрэктомии с использованием инструментов 25-го калибра в сочетании с круговым вдавлением склеры, лазерной коагуляцией в зоне разрывов, тампонады силиконовым маслом 1300 сСт. Все операции были выполнены одним хирургом. Силиконовое масло удаляли через 2,5–3,5 мес.

В послеоперационном периоде применяли местную терапию в виде инстилляций антибиотика (моксифлоксацин 0,5 %) 4 раза в день в течение 7 дней, дексаметазона 0,1 % 4 раза в день – 14 дней и бромфенака 0,09 % 2 раза в день до 1 месяца.

Клинико-инструментальный мониторинг осуществляли в первые трое суток после операции, перед удалением силиконового масла (СМ), в течение 1 месяца после удаления СМ, либо в другие сроки при появлении жалоб. Длительность наблюдения в послеоперационном периоде – от 6 до 18 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и Statistica (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки вероятности развития отёка у каждого пациента на основании дооперационных показателей и ряда послеоперационных показателей использовался метод бинарной логистической регрессии (БЛР). С целью изучения предикторов возникновения макулярного отёка были оценены следующие показатели: пол, возраст, время существования отслойки сетчатки, максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) до и после операции, длина передне-задней оси (ПЗО), наличие собственного хрусталика или ИОЛ, внутриглазное давление (ВГД, p_T), поле зрения по сумме 8 меридианов, распространённость ПВР по квадрантам, количество отслоенных квадрантов, максимальная высота ОС, преобладание ОС в верхних или нижних квадрантах, количество разрывов и их локализация. Значения вышеуказанных показателей представлены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов основной и контрольной групп положительный анатомический результат был достигнут после завершения однократной тампонады силиконовым маслом. Средняя продолжительность тампонады силиконовым маслом составила $97,4 \pm 11,1$ дня.

Анализ функциональных результатов лечения отслойки сетчатки в исследуемых группах показал, что статистически значимой разницы в показателях МКОЗ ($0,25 \pm 0,10$ в контрольной группе, $0,32 \pm 0,17$ – в основной; $p = 0,23$) и «поле зрения по сумме 8 меридианов» ($383,24 \pm 67,73$ – в контрольной группе,

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДУЕМЫХ ФАКТОРОВ
И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ
С РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ
В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

TABLE 1
PREOPERATIVE INDICATORS OF THE STUDIED FACTORS
AND THEIR SIGNIFICANCE IN GROUPS OF PATIENTS
WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT

Показатель	Контрольная группа (n = 32), среднее значение (M ± σ)	Основная группа (n = 32), среднее значение (M ± σ)
Возраст, лет	58,12 ± 13,26	60,52 ± 11,25
Пол, ж/м	15/17	13/19
Длительность отслойки сетчатки, дни	52,53 ± 57,57	62,04 ± 53,66
МКОЗ	0,08 ± 0,08	0,14 ± 0,18
ПЗО, мм	25,04 ± 1,96	24,66 ± 1,65
Глубина передней камеры	3,87 ± 0,83	3,71 ± 0,69
ВГД (p-), мм рт. ст.	14,18 ± 3,91	15,39 ± 3,66
Факичный глаз	15	14
Артифакичный глаз	17	18

Примечание. По предоперационным показателям основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий и были сопоставимы ($p > 0,05$).

378,26 ± 71,18 – в основной; $p = 0,61$) выявлено не было, и данные показатели значительно превышали значения до операции. Оценка уровня ВГД в послеоперационном периоде в исследуемых группах (контрольная группа – 15,12 ± 2,89 мм рт. ст., основная группа – 16,74 ± 3,20 мм рт. ст.) различий не выявила ($p = 0,11$).

Анализ морфометрических показателей по данным ОКТ показал, что высота макулярного отёка у пациентов основной группы составила 346,78 ± 71,73 мкм в центре, объём макулярной сетчатки – 9,75 ± 1,70 мм³, отёк характеризовался преимущественно диффузным типом (93,7%) и выявлялся в сроки 48,8 ± 26,2 дня. Исследуемые группы статистически значимо различаются как по объёму сетчатки в макулярной области ($p = 0,003$), так и по высоте сетчатки в центре фовеолярной зоны ($p < 0,0001$).

На рисунках 1–2 представлен клинический пример (пациент П., 72 года, отслойка сетчатки левого глаза 4 месяца, МКОЗ = 0,03).

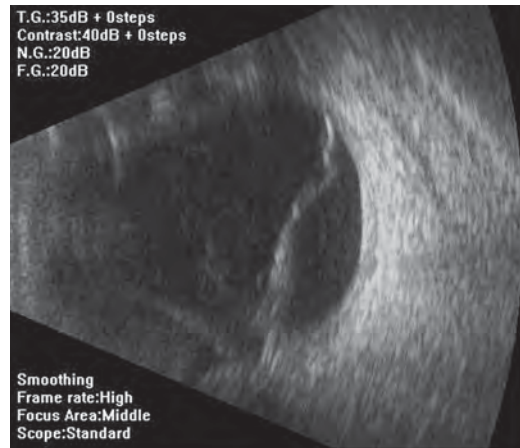


РИС. 1.
Ультразвуковая картина до операции

FIG. 1.
Ultrasound picture before surgery

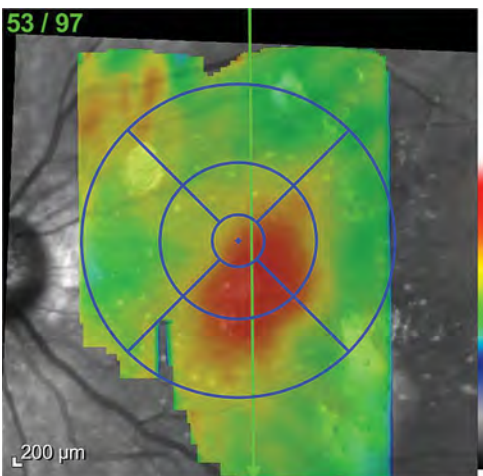


РИС. 2.
ОКТ-картина макулярной зоны через 54 дня после операции. Отмечается выраженный кистозный макулярный отёк

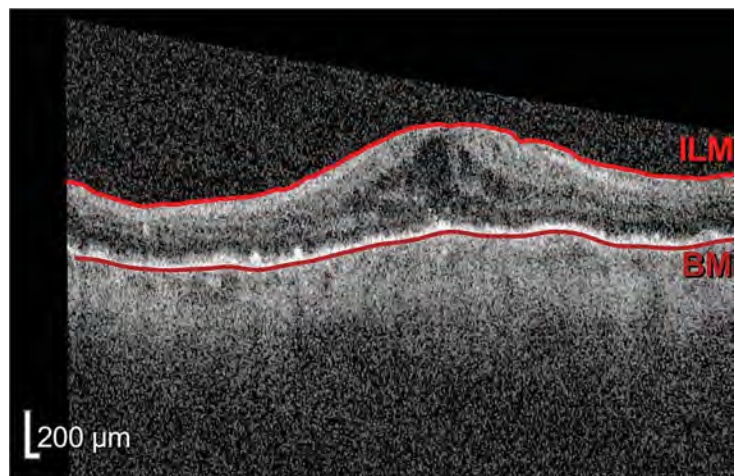


FIG. 2.
OCT of the macular area 54 days after surgery. Cystoid macular edema

Для разработки математической модели прогнозирования макулярного отёка был проведён поиск предикторов его возникновения на основе сравнительного анализа характеристик отслойки сетчатки в дооперационном периоде (табл. 2).

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, обнаружена значимая зависимость вероятности появления макулярного отёка от количества разрывов сетчатки ($p = 0,014$). Так, в контрольной группе наблюдали только единичные разрывы в 100 % случаев, в основной группе 10 пациентов (31,25 %) имели 2 или более разрывов. Преимущественная локализация отслойки сетчатки (верхние или нижние квадранты) и количество отслоенных квадрантов являются статистически не значимыми факторами ($p = 0,25$ и $p = 0,43$ соответственно). Анализ расположения периферических разрывов сетчатки (в верхних или нижних половинах) не выявил статистически значимой разницы ($p = 0,27$). Такие показатели как количество отслоенных квадрантов, максимальная высота отслойки сетчатки и распространённость ПВР по квадрантам также оказались незначимыми ($p > 0,05$ во всех случаях).

Проведённый регрессионный анализ выявил значимые показатели, которыми оказались сумма 8 меридианов поля зрения до операции ($p = 0,015$) и количество отслоенных квадрантов ($p = 0,021$) (табл. 2).

Таким образом, была получена математическая модель прогнозирования вероятности макулярного отёка (ВМО):

$$ВМО = 1 / (1 + 2,72^{-(-12,637 + 0,017 \times 8M + 2,978 \times N)}),$$

где: 8M – сумма 8 меридианов поля зрения до операции; N – количество отслоенных квадрантов.

Данная математическая модель прогнозирования вероятности развития МО у пациента позволяет оценить тяжесть его состояния на основании данных, которые возможно получить до операции. Модель имеет чувствительность 84,6 %, специфичность – 81,8 %, точность теста – 83,3 %, что говорит о её достаточной достоверности [11].

Для оценки прогностической ценности предложенной модели логистической регрессии был проведён ROC-анализ. Качество прогноза определяется по площади под характеристической кривой, в нашем случае площадь под графиком составила 0,86. При значениях от 0,8 до 0,9 качество модели определяется как «очень хорошее» [12].

ОБСУЖДЕНИЕ

Современный уровень эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки в первую очередь преследует цель

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

TABLE 2
PREOPERATIVE CHARACTERISTICS OF RETINAL DETACHMENT IN PATIENTS OF THE STUDIED GROUPS

Показатель	Контрольная группа (n = 32)	Основная группа (n = 32)	Статистическая значимость проверки гипотезы об однородности групп (p)	Уровень статистической значимости, полученный в рамках модели БЛР (p)
Количество отслоенных квадрантов (M ± σ)	2,94 ± 0,97	3,22 ± 0,74	0,43	0,021
Мах высота ОС, мм (M ± σ)	4,59 ± 2,02	4,30 ± 1,70	0,83	> 0,05
Распространённость ПВР, квадранты (M ± σ)	1,47 ± 0,87	1,43 ± 0,66	0,87	> 0,05
Поле зрения по сумме 8 меридианов, град. (M ± σ)	174,41 ± 154,64	232,26 ± 127,09	0,21	0,015
Преобладание отслойки сетчатки, n (%)	верхние квадранты	4 (12,50 %)	0,25	> 0,05
	нижние квадранты	23 (71,87 %)	0,25	> 0,05
Локализация разрыва (-ов), n (%)	верхние квадранты	26 (81,25 %)	0,27	> 0,05
	нижние квадранты	11 (34,38 %)	0,27	> 0,05
Количество разрывов сетчатки, n (%)	единичный	22 (68,75 %)	0,014	> 0,05
	2 и более	0 (0 %)	0,014	> 0,05

Примечание. БЛР – бинарная логистическая регрессия.

в виде функциональной реабилитации пациентов. Макулярный отёк, как наиболее частая причина низкого зрения после операции, является активно обсуждаемой проблемой, как и факторы риска его появления [1, 13–17].

Данное исследование, как и многочисленные публикации, показали, что такие факторы, как возраст, пол, МКОЗ, ПЗО, ВГД, наличие собственного или искусственного хрусталика, не являются статистически значимыми в возникновении макулярного отёка [1, 6, 16, 18, 19]. По данным N. Shiraki et al. (2018), а также R. Sella et al. (2019), расположение ретинальных разрывов и топография отслоенных квадрантов также не являются статистически значимыми факторами в развитии МО, что подтверждено в нашем исследовании [8, 19].

В своей работе H. Kunikata et al. (2010) показали, что вовлечение макулы в отслойку сетчатки уже является таким фактором [20]. Более того, в некоторых исследованиях было показано, что длительное время отслойки сетчатки, в том числе и центральных отделов, повышают риски возникновения макулярного отёка [1, 16, 19]. Однако данные M.J. Blanco-Teijeiro et al. (2018) показали обратную зависимость в группах с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и без него, время существования отслойки сетчатки являлось статистически не значимым фактором ($p = 0,141$) [6]. Результаты нашего исследования демонстрируют отсутствие зависимости риска МО от времени существования отслойки сетчатки ($p = 0,34$).

Анализ полученных данных с использованием регрессионного анализа установил высокую значимость такого показателя, как количество отслоенных квадрантов ($p = 0,021$). Вполне вероятно, что большая площадь отслоенной сетчатки приводит к более массивному высвобождению и миграции клеток пигментного эпителия из субретинального пространства, что обуславливает развитие макулярного отёка [21–23].

Другим значимым фактором риска формирования МО, по данным различных авторов, является количество периферических ретинальных разрывов [1, 19]. M.J. Blanco-Teijeiro et al. (2018) показали, что наличие двух и более разрывов являются фактором риска МО и ЭРМ [6]. R.C. Katira et al. (2008) в своей публикации объясняют механизм возникновения макулярного отёка и образования эпиретинальных мембран миграцией клеток пигментного эпителия и других клеток-предшественников из субретинального пространства через разрывы сетчатки [3]. В данном исследовании также была выявлена зависимость риска возникновения МО от количества периферических разрывов ($p = 0,014$), что, возможно, свидетельствует о более выраженной склонности к витреоретинальной пролиферации. Нельзя исключить, что наличие нескольких разрывов требует большего объёма лазерной коагуляции, что может определять более выраженную воспалительную реакцию, что было подтверждено отдельными отечественными исследованиями [14].

Оценка влияния распространённости пролиферативной витреоретинопатии на риск развития МО не выявила взаимосвязи между данными показателями ($p = 0,87$). В своём исследовании I. Chatziralli et al. (2019) установили, что наличие ПВР является значимым фак-

тором риска появления МО по сравнению с группой без ПВР [24]. Однако исследование не учитывало степень распространённости по квадрантам. Вместе с тем, такой критерий, как «количество отслоенных квадрантов», косвенно является значимым фактором развития ПВР, по данным других авторов [21, 25, 26].

Главной целью данного исследования было создание математической модели прогнозирования вероятности макулярного отёка на дооперационном этапе. С помощью регрессионного анализа были выделены два значимых фактора: сумма 8 меридианов поля зрения до операции ($p = 0,015$) и количество отслоенных квадрантов ($p = 0,021$). На основе выделенных факторов была получена модель прогнозирования возникновения макулярного отёка в послеоперационном периоде при хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки. Показатели чувствительности (84,6 %), специфичности (81,8 %) и точности (83,3 %) подтверждают достаточную достоверность данной прогностической модели. Проведённый ROC-анализ предложенной модели показал хорошее качество прогноза (0,86).

Казалось бы, поскольку количество отслоенных квадрантов и сумма полей зрения взаимосвязаны, можно было бы опираться только на один из факторов. Однако при создании модели логистической регрессии с принудительным включением только показателя «Поле зрения по сумме 8 меридианов» модель получается значимой ($p = 0,030$), но точность снижается до 68,6 %, при этом чувствительность составляет 80 %, а специфичность снижается до 53,3 %. При принудительном включении в модель только показателя «Количество отслоенных квадрантов» модель получается незначимой ($p = 0,343$). Следовательно, в первоначально полученной модели фактор «Количество отслоенных квадрантов» является дополняющим «Поле зрения по сумме 8 меридианов» и повышающим качество прогноза. В своей работе H. Noda et al. (2020) при сопоставлении данных микропериметрии и ОКТ-картины частично отслоенной макулярной области показали, что функции отслоенной сетчатки угасают постепенно [27]. Вероятно, это объясняет большую значимость показателя «Поле зрения по сумме 8 меридианов».

Таким образом, стало возможным на дооперационном этапе применять дифференцированный подход к удалению ВПМ как метод профилактики развития макулярного отёка в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки.

ВЫВОДЫ

На основе анализа клинико-инструментальных показателей у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки разработана математическая модель, которая позволяет прогнозировать возникновение макулярного отёка в послеоперационном периоде. Применение предложенной модели прогнозирования даёт возможность определить тактику лечения (пилинг ВПМ) и прогнозировать появление макулярного отёка на дооперационном этапе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martinez-Castillo V, Boixadera A, Distefano L, Zapata M, García-Arumí J. Epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary pseudophakic or aphakic rhegmatogenous retinal detachment: Incidence and outcomes. *Retina*. 2012; 32(7): 1350-1355. doi: 10.1097/IAE.0b013e318242b965
2. Poulsen CD, Petersen MP, Green A, Peto T, Grauslund J. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography as predictors for long-term functional outcome in rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(4): 715-723. doi: 10.1007/s00417-018-04222-w
3. Katira RC, Zamani M, Berinstein DM, Garfinkel RA. Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment repair by pars plana vitrectomy alone. *Retina*. 2008; 28(5): 744-748. doi: 10.1097/IAE.0b013e318162b031
4. Pichi F, Lembo A, Morara M, Veronese C, Alkabes M, Nucci P, et al. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *Int Ophthalmol*. 2014; 34(2): 437-446. doi: 10.1007/s10792-013-9831-6
5. Tsilimbaris MK, Chalkia A, Tsika C, Anastasakis A, Kontadakis GA. Clinical and spectral-domain optical coherence tomography findings of patients with incomplete visual recovery after anatomically successful retinal detachment surgery. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 420401. doi: 10.1155/2015/420401
6. Blanco-Teijeiro MJ, Bande Rodriguez M, Mansilla Cuñarro R, Paniagua Fernández L, Ruiz-Oliva Ruiz F, Piñeiro Ces A. Effects of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for macula-off primary rhegmatogenous retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28(6): 706-713. doi: 10.1177/1120672117750055
7. Steel DH, Jousseaume AM, Wong D. ILM peeling in rhegmatogenous retinal detachment; does it improve the outcome? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(2): 247-248. doi: 10.1007/s00417-017-3876-6
8. Shiraki N, Sakimoto S, Sakaguchi H, Nishida K, Nishida K, Kamei M. Vitrectomy without prone positioning for rhegmatogenous retinal detachments in eyes with inferior retinal breaks. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191531. doi: 10.1371/journal.pone.0191531
9. Theodosiadis PG, Theodosiadis GP, Charonis A, Emfietzoglou I, Grigoropoulos VG, Liarakos VS. The photoreceptor layer as a prognostic factor for visual acuity in the secondary epiretinal membrane after retinal detachment surgery: Imaging analysis by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(6): 973-980. doi: 10.1016/j.ajo.2010.12.014
10. Heo MS, Kim HW, Lee JE, Lee SJ, Yun IH. The clinical features of macular pucker formation after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Korean J Ophthalmol*. 2012; 26(5): 355-361. doi: 10.3341/kjo.2012.26.5.355
11. Хижняк И.В., Бойко Э.В., Байбородов Я.В. *Способ прогнозирования развития макулярного отёка после микроинвазивной витрэктомии по поводу отслойки сетчатки*: Патент № 2724009 Рос. Федерация; МПК А61В 5/00 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России. № 2019136968; заявл. 19.11.2019; опубл. 18.06.2020. 2020; (17).
12. Трухачёва Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
13. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Какунина С.А. Белоусова Е.В., Русановская А.В., Норман К.С. Анализ восстановления зрительных функций у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки после хирургического лечения методом однопортовой витрэктомии 25 G. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2014; 14(4): 51-54.
14. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Згоба М.И. Эндолазеркоагуляция в хирургии отслойки сетчатки как индуктор воспаления в аспекте изменения цитокинового профиля. *Практическая медицина*. 2017; 9(110), Т. 2: 117-121.
15. Nam KY, Kim JY. Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2015; 35(5): 880-885. doi: 10.1097/IAE.0000000000000421
16. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Tsunoda K, Noda T. Internal limiting membrane peeling to prevent post-vitrectomy epiretinal membrane development in retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2016; 171: 1-10. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.015
17. Borowicz D, Nowomiejska K, Nowakowska D, Brzozowska A, D Toro M, Avitabile T, et al. Functional and morphological results of treatment of macula-on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment with pars plana vitrectomy and sulfur hexafluoride gas tamponade. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19(1): 118. doi: 10.1186/s12886-019-1120-3
18. Foveau P, Leroy B, Berrod JP, Conart JB. Internal limiting membrane peeling in macula-off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2018; 191: 1-6. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.037
19. Sella R, Sternfeld A, Budnik I, Axer-Siegel R, Ehrlich R. Epiretinal membrane following pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment repair. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(12): 1872-1877. doi: 10.18240/ijo.2019.12.09
20. Kunikata H, Nishida K. Visual outcome and complications of 25-gauge vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment; 84 consecutive cases. *Eye (Lond)*. 2010; 24(6): 1071-1077. doi: 10.1038/eye.2010.41
21. Донцова Ю.А., Шишкин М.М. Оценка эффективности комбинированной хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложнённой пролиферативной витреоретинопатией, стадия С. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 1(32): 129-131. doi: 10.25276/2312-4911-2020-2-129-131
22. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, et al. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2012; 32(8): 1608-1613. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182437e86
23. Gupta RR, Iaboni DSM, Seamone ME, Sarraf D. Inner, outer, and full-thickness retinal folds after rhegmatogenous retinal detachment repair: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019; 64(2): 135-161. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.10.007
24. Chatziralli I, Theodosiadis G, Dimitriou E, Kazantzis D, Theodosiadis P. Macular edema after successful pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: Factors affecting edema development and considerations for treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021; 29(1): 187-192. doi: 10.1080/09273948.2019.1652330

25. Saber EE, Bayoumy ASM, Elmohamady MN, Faramawi HM. Macular microstructure and visual acuity after macula-off retinal detachment repair by 23-gauge vitrectomy plus silicone endotamponade. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 2005-2013. doi: 10.2147/OPHT. S181595

26. Jurišić D, Geber MZ, Čavar I, Utrobičić DK. Retinal layers measurements following silicone oil tamponade for retinal detachment surgery. *Semin Ophthalmol*. 2018; 33(5): 711-718. doi: 10.1080/08820538.2017.1417452

27. Noda H, Kimura S, Hosokawa MM, Shiode Y, Doi S, Takahashi K, et al. Effect of rhegmatogenous retinal detachment on preoperative and postoperative retinal sensitivities. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 21497. doi: 10.1038/s41598-020-78693-5

REFERENCES

1. Martinez-Castillo V, Boixadera A, Distefano L, Zapata M, García-Arumí J. Epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary pseudophakic or aphakic rhegmatogenous retinal detachment: Incidence and outcomes. *Retina*. 2012; 32(7): 1350-1355. doi: 10.1097/IAE.0b013e318242b965

2. Poulsen CD, Petersen MP, Green A, Peto T, Grauslund J. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography as predictors for long-term functional outcome in rhegmatogenous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(4): 715-723. doi: 10.1007/s00417-018-04222-w

3. Katira RC, Zamani M, Berinstein DM, Garfinkel RA. Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment repair by pars plana vitrectomy alone. *Retina*. 2008; 28(5): 744-748. doi: 10.1097/IAE.0b013e318162b031

4. Pichi F, Lembo A, Morara M, Veronese C, Alkabes M, Nucci P, et al. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *Int Ophthalmol*. 2014; 34(2): 437-446. doi: 10.1007/s10792-013-9831-6

5. Tsilimbaris MK, Chalkia A, Tsika C, Anastasakis A, Kontadakis GA. Clinical and spectral-domain optical coherence tomography findings of patients with incomplete visual recovery after anatomically successful retinal detachment surgery. *J Ophthalmol*. 2015; 2015: 420401. doi: 10.1155/2015/420401

6. Blanco-Teijeiro MJ, Bande Rodriguez M, Mansilla Cuñarro R, Paniagua Fernández L, Ruiz-Oliva Ruiz F, Piñero Ces A. Effects of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for macula-off primary rhegmatogenous retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28(6): 706-713. doi: 10.1177/1120672117750055

7. Steel DH, Jousseaume AM, Wong D. ILM peeling in rhegmatogenous retinal detachment; does it improve the outcome? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(2): 247-248. doi: 10.1007/s00417-017-3876-6

8. Shiraki N, Sakimoto S, Sakaguchi H, Nishida K, Nishida K, Kamei M. Vitrectomy without prone positioning for rhegmatogenous retinal detachments in eyes with inferior retinal breaks. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191531. doi: 10.1371/journal.pone.0191531

9. Theodossiadis PG, Theodossiadis GP, Charonis A, Emfietzoglou I, Grigoropoulos VG, Liarakos VS. The photoreceptor layer as a prognostic factor for visual acuity in the secondary epiretinal membrane after retinal detachment surgery: Imaging analysis by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(6): 973-980. doi: 10.1016/j.ajo.2010.12.014

10. Heo MS, Kim HW, Lee JE, Lee SJ, Yun IH. The clinical features of macular pucker formation after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Korean J Ophthalmol*. 2012; 26(5): 355-361. doi: 10.3341/kjo.2012.26.5.355

11. Khizhnyak IV, Boiko EV, Baiborodov YaV. A method for predicting macular edema after microinvasive vitrectomy for retinal detachment: Patent No. 2724009 of the Russian Federation. 2020; (17). (In Russ.).

12. Trukhacheva NV. *Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).

13. Shchvorchenco DO, Zakharov VD, Kakunina SA, Belousova EV, Rusanovskaya AV, Norman KS. Analysis of visual functions recovery in patients with rhegmatogenous retinal detachment after surgical treatment by the method of the single-port vitrectomy 25G. *Cataract and Refractive Surgery*. 2014; 14(4): 51-54. (In Russ.).

14. Lyskin PV, Zakharov VD, Zgoba MI. Endolaser photocoagulation in retinal detachment surgery, as an inducer of inflammation and changes in the cytokine profile. *Practical Medicine*. 2017; 9(110), Vol. 2: 117-121. (In Russ.).

15. Nam KY, Kim JY. Effect of internal limiting membrane peeling on the development of epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2015; 35(5): 880-885. doi: 10.1097/IAE.0000000000000421

16. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Tsunoda K, Noda T. Internal limiting membrane peeling to prevent post-vitrectomy epiretinal membrane development in retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2016; 171: 1-10. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.015

17. Borowicz D, Nowomiejska K, Nowakowska D, Brzozowska A, D Toro M, Avitabile T, et al. Functional and morphological results of treatment of macula-on and macula-off rhegmatogenous retinal detachment with pars plana vitrectomy and sulfur hexafluoride gas tamponade. *BMC Ophthalmol*. 2019; 19(1): 118. doi: 10.1186/s12886-019-1120-3

18. Foveau P, Leroy B, Berrod JP, Conart JB. Internal limiting membrane peeling in macula-off retinal detachment complicated by grade B proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2018; 191: 1-6. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.037

19. Sella R, Sternfeld A, Budnik I, Axer-Siegel R, Ehrlich R. Epiretinal membrane following pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment repair. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12(12): 1872-1877. doi: 10.18240/ijo.2019.12.09

20. Kunikata H, Nishida K. Visual outcome and complications of 25-gauge vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment; 84 consecutive cases. *Eye (Lond)*. 2010; 24(6): 1071-1077. doi: 10.1038/eye.2010.41

21. Dontsova YuA, Shishkin MM. Evaluation of the effectiveness of combined surgery for rhegmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy, stage C. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2020; 1(32): 129-131. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2020-2-129-131

22. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, et al. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2012; 32(8): 1608-1613. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182437e86

23. Gupta RR, Iaboni DSM, Seamone ME, Sarraf D. Inner, outer, and full-thickness retinal folds after rhegmatogenous retinal de-

tachment repair: A review. *Surv Ophthalmol.* 2019; 64(2): 135-161. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.10.007

24. Chatziralli I, Theodosiadis G, Dimitriou E, Kazantzis D, Theodosiadis P. Macular edema after successful pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: Factors affecting edema development and considerations for treatment. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29(1): 187-192. doi: 10.1080/09273948.2019.1652330

25. Saber EE, Bayoumy ASM, Elmohamady MN, Faramawi HM. Macular microstructure and visual acuity after macula-off retinal detachment repair by 23-gauge vitrectomy plus silicone endotam-

ponade. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 2005-2013. doi: 10.2147/OPHT. S181595

26. Jurišić D, Geber MZ, Čavar I, Utrobičić DK. Retinal layers measurements following silicone oil tamponade for retinal detachment surgery. *Semin Ophthalmol.* 2018; 33(5): 711-718. doi: 10.1080/08820538.2017.1417452

27. Noda H, Kimura S, Hosokawa MM, Shiode Y, Doi S, Takahashi K, et al. Effect of rhegmatogenous retinal detachment on preoperative and postoperative retinal sensitivities. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 21497. doi: 10.1038/s41598-020-78693-5

Сведения об авторах

Бойко Эрнест Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», e-mail: boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Хижняк Игорь Валерьевич – врач-офтальмолог, заведующий операционным отделением, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: Igor.khizhnyk126@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1785-7794>

Information about the authors

Ernest V. Boiko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Saint-Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Ophthalmology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Professor at the Ophthalmology Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, e-mail: boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Igor V. Khizhnyak – Ophthalmologist, Head of the Surgical Unit, Saint-Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: Igor.khizhnyk126@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1785-7794>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

МИКРОРНК В УТОЧНЁННОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

**Бровкина А.Ф.,
Цыбикова Н.Д.**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России (125993, г. Москва,
ул. Баррикадная, 2/1, Россия)
Московский городской
офтальмологический центр
ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ
(125284, г. Москва,
2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 19, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бровкина Алевтина Фёдоровна,
e-mail: anab@list.ru

РЕЗЮМЕ

Эпигенетические исследования уровня микроРНК в онкогенезе человека показывают, что они принимают участие практически во всех клеточных процессах, в том числе в развитии и росте опухолей разного генеза. Первые работы о роли микроРНК у больных увеальной меланомой появились в 2008 г.

Цель работы: проанализировать уровень экспрессии микро-126 и микро-223 в плазме крови больных и определить их значимость в уточнённой диагностике меланомы хориоидеи.

Материалы и методы исследования. Обследовано 84 больных монолатеральной меланомой хориоидеи (МХ), средний возраст – $63,4 \pm 1,2$ года (35–86 лет), проминенция МХ – $0,77–17,19$ мм. Контрольную группу составили 28 волонтеров в возрасте $62,9 \pm 1,42$ года (45–78 лет). Уровни экспрессии микроРНК в плазме крови определяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Подтверждено увеличение уровня экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126 в плазме крови у всех 84 больных МХ N_0M_0 (сравнение с контрольной группой). Доказано увеличение экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126, коррелирующих с проминенцией опухоли.

Заключение. Полученные результаты повышения экспрессии микроРНК-223 свидетельствуют не только об усилении клеточной пролиферации, но и об активизации опухолевого ангиогенеза по увеличению экспрессии микроРНК-126. Сказанное позволяет рекомендовать исследование уровня микроРНК-223 и микроРНК-126 для уточнённой диагностики начальных МХ в случаях сложности дифференциальной диагностики с другими опухолеподобными заболеваниями хориоидеи и предопределения возможности существования скрытых метастазов.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, увеальная меланома, ангиогенез, микроРНК-223, микроРНК-126, биомаркер

Статья получена: 10.09.2021
Статья принята: 27.10.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д. МикроРНК в уточнённой диагностике меланомы хориоидеи. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 65-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.8

MICRORNA IN REFINED DIAGNOSIS OF CHOROIDAL MELANOMA

**Brovkina A.F.,
Tsybikova N.D.**

Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
(Barrikadnaya str. 2/1, Moscow 123995,
Russian Federation)
Moscow Ophthalmological Centre,
Botkin Hospital (2nd Botkinsky dr.
5 build 19, Moscow 125284,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alevtina F. Brovkina,
e-mail: anab@list.ru

ABSTRACT

Epigenetic studies of the level of microRNAs in human oncogenesis indicate their significant role in the development and growth of malignant tumors of various origins. The first works on the role of microRNAs in patients with uveal melanoma appeared in 2008.

The aim: to analyze the expression level of miRNA-126 and miRNA-223 in the plasma blood of patients and to determine their significance in the refined diagnosis of choroidal melanoma.

Materials and methods. We examined 84 patients with choroidal melanoma (CM), mean age – 63.4 ± 1.2 (35–86 y.o.). Localization – a single CM node with a thickness of 0.77–17.19 mm. The control group consisted of 28 volunteers, age – 62.9 ± 1.42 (45–78 y.o.). Plasma miRNA expression levels were determined by real-time PCR.

Results. An increase in the level of expression of miRNA-223 and miRNA-126 in blood plasma was confirmed in all 84 patients with choroidal melanoma N_0M_0 compared with the control group. An increase in the expression of miRNA-223 and miRNA-126 was proved with an increase in tumor prominence.

Conclusion. The obtained results of an increase in the expression of miRNA-223 indicate an increase in cell proliferation, and an increase in the expression of miRNA-126 on the activation of angiogenesis in a growing tumor, which makes it possible to recommend a study of the level of miRNA-223 and miRNA-126 for a more accurate diagnosis of small CM in cases of difficulty of differential diagnosis with other tumor-like diseases of the choroid.

Key words: choroidal melanoma, uveal melanoma, angiogenesis, miRNA-223, miRNA-126, biomarker

Received: 10.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Brovkina A.F., Tsybikova N.D. MicroRNA in refined diagnosis of choroidal melanoma. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 65-73. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.8

В последние два десятилетия в литературе публикуются сведения о важной роли микроРНК в жизнедеятельности человека. Из зарегистрированных 38 589 микроРНК к 2020 г. изучено и полностью аннотировано в геноме человека 2654 микроРНК [1–3]. Они участвуют практически во всех клеточных процессах (от развития до дифференцировки и гомеостаза). Для микроРНК характерен плейотропизм: одна и та же микроРНК способна активизировать клеточную пролиферацию или подавлять её в зависимости от характера нарушения регуляции биологического процесса в конкретной ткани [4, 5]. Почти 50 % аннотированных микроРНК регулируют опухолевые участки генома, исполняя роль онкогенов или генов-супрессоров опухоли. Такие микроРНК распознают и связываются с молекулами-мишенями, действуя как посттранскрипционные регуляторы, блокируя синтез белков и/или индуцируя деградацию мРНК (матричной РНК). МикроРНК регулируют дифференцировку клеток, клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз [6]. О возможности использования микроРНК в качестве прогностического биомаркера метастатического риска увеальной меланомы (УМ) впервые сообщил L.A. Worley et al. в 2008 г. [7]. Из метастазов УМ в печень авторы выделили 11 микроРНК [8]. К 2021 г. в ткани метастатической УМ выделено 24 микроРНК, потенциально связанных с её прогрессированием и метастатическим риском [9]. МикроРНК попадают в жидкости организма, в том числе и в плазму крови, пассивным высвобождением или активной секрецией. Разрушенные и апоптотически изменённые клетки могут выделять микроРНК, пассивно попадают в жидкости организма, не являясь исключением и плазма крови [10, 11].

К 2016 г. в плазме крови больных УМ, подвергшихся энуклеации, было идентифицировано 8 дифференцированно экспрессируемых микроРНК: микроРНК-146а, микроРНК-523, микроРНК-19а, микроРНК-518f, микроРНК-127, микроРНК-1274В, микроРНК-30d и микроРНК-451 [12]. Часть из них принимали участие в активации онкогенеза, часть – в его подавлении. Несмотря на проведённые исследования, диагностическая и прогностическая роль микроРНК, связанных с меланомой хориоидеи (МХ), остаётся мало изученной. Публикаций, посвящённых ответственности микроРНК, их комбинаций у больных именно МХ, мало. Обсуждаются результаты по УМ в целом, однако МХ имеет свои особенности, не только клинические, но и метрические, и отличается по характеру течения. Всё это расценивают как факторы, определяющие витальный прогноз. Да и результа-

ты исследования по некоторым микроРНК противоречивы. Не исключено, что такие расхождения обусловлены разными классификациями, различными критериями по качеству образцов ткани опухоли, степени её распространения, используемыми в каждом исследовании разными вариациями обработки образцов, предшествующей цитотоксической терапии, неоднородностью опухоли и недооценкой гипоксии и инфекции в предоперационном периоде [13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать уровень экспрессии микро-126 и микро-223 в плазме крови больных и определить их значимость в уточнённой диагностике меланомы хориоидеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 84 больных монолатеральной МХ, средний возраст – 63,4 ± 1,2 года (35–86 лет), женщин – 41, мужчин – 43 человека. Локализация – одиночный узел МХ толщиной 0,77–17,19 мм. С учётом значительной вариации размеров опухоли и установившегося мнения об их роли в гематогенном метастазировании все МХ разделили на три группы: начальные, средние и большие (табл. 1). В основу деления принята метрическая характеристика J.A. Shields (1983), согласно которой МХ, имеющие проминенцию до 3 мм включительно, относят к начальным (маленьким), к средним относят меланомы с проминенцией более 3 мм, но до 5 мм включительно, к большим – меланомы с проминенцией более 5 мм.

Всем больным в процессе обследования проведены МРТ или КТ печени, органов грудной клетки. Это обусловлено тем, что именно для УМ таргетные органы гематогенного метастазирования – печень (92 %) и лёгкие (28 %) [14, 15]. Офтальмологическое обследование больных проводили по общепринятой схеме, проминенцию опухоли определяли эхобиометрически (ультразвуковой аппарат «A/B Scan Tomey UD 6000», Япония). Проминенцию начальных меланом дополнительно контролировали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (аппарат «Heidelberg Engineering», Германия). Описание офтальмоскопической картины дополняли цифровым фотографированием глазного дна и анализом ОКТ. Наи-

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С УЧЁТОМ ПРОМИНЕНЦИИ
МЕЛАОМЫ В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ

Группа	Проминенция МХ, мм	Количество больных
Начальные МХ	2,09 ± 0,15 (0,77–2,8)	16
Средние МХ	4,35 ± 0,19 (3,11–4,99)	13
Большие МХ	9,38 ± 0,41 (5,03–17,19)	55

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS TAKING INTO ACCOUNT
PROMINENCE OF MELANOMA IN THE STUDY GROUP

большие трудности в уточнённой диагностике представляли опухоли небольших размеров, особенно имеющие слабовыраженную пигментацию. После подтверждения локальности новообразования в хориоиде (N₀M₀) с целью выявления значимости экспрессии уровня микроРНК и роли её в уточнённой диагностике МХ у всех пациентов с их предварительного согласия проводили забор венозной крови (объёмом 4 мл). Образцы крови собирали в одноразовые вакутайнеры (4 мл), содержащие антикоагулянт этилендиаминуксусную кислоту (ЭДТА). Для получения плазмы и отделения клеточной фракции кровь центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об./мин. По окончании центрифугирования плазму объёмом 2 мл переносили в стерильные пробирки. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендованным протоколом. ПЦР в реальном времени проводили на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). В качестве экзогенного контроля эффективности выделения РНК, синтеза комплиментарной ДНК (кДНК) и количественной ПЦР в режиме реального времени использовали cel-miR-39-3p. Экспрессию микроРНК фиксировали в относительных единицах, равных $2^{-\Delta Ct}$, где ΔCt – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p [16].

Группа сравнения – 28 волонтеров в возрасте $62,9 \pm 1,42$ года (45–78 лет), не имеющих ни опухолевых, ни хронических аутоиммунных заболеваний. Энуклеация как метод лечения проведена у 55 больных. Диагноз МХ, её морфологическая структура подтверждены во всех случаях.

Обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США) и пакета прикладных программ Statistica v.13.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень значимости принимали равным 5 %, отвергая нулевую гипотезу при $p < 0,05$. Уровень экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126 рассчитывали в процентах по отношению к контролю для каждой микроРНК в каждом конкретном случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе анализа полученных результатов возникли вопросы, на которые предстояло ответить:

- меняется ли экспрессия микроРНК-126 и микроРНК-223 у больных МХ T₁₋₂N₀M₀;
- влияют ли размеры опухоли на уровень экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-223;
- существует ли корреляция уровня микроРНК-126 и микроРНК-223 с клеточным составом МХ.

Анализ характера изменения экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126 в плазме крови больных МХ свидетельствует об их увеличении. Но обращает на себя внимание резкий градиент подъёма уровня микроРНК-223 по сравнению с микроРНК-126 (рис. 1).



РИС. 1.

Уровни экспрессии микроРНК у больных МХ в процентном отношении по сравнению с контрольной группой

FIG. 1.

Levels of microRNA expression in patients with CM as a percentage compared with the control group

Уровень экспрессии микроРНК-223 в плазме крови всех обследуемых больных оказался выше более чем в 3 раза, в то время как экспрессия микроРНК-126 увеличилась чуть более чем в 1,25 раза. Имеющиеся в литературе сведения относительно значимости микроРНК-223 как биомаркера злокачественных опухолей достаточно разноречивы. Во многих работах представлены показатели, свидетельствующие об увеличении экспрессии микроРНК-223 в плазме крови у больных раком желудка [17, 18]. Показано, что высокие уровни микроРНК-223 усиливают пролиферацию и миграцию клеток рака желудка [19]; высокий уровень микроРНК-223 выявлен и у больных аденокарциномой пищевода [20]. В то же время на фоне гепатоцеллюлярного рака в плазме крови обнаружено снижение уровня микроРНК-223 [21–23]. Нарушение регуляции экспрессии и функции микроРНК-223 наблюдается при многих других типах рака (карцинома яичников, рак шейки матки, опухоли головы и шеи) [20, 24]. Считают, что в подобных случаях микроРНК-223 работает в противоположных направлениях: микроРНК-223 может играть роль активатора пролиферации или подавлять иммунный надзор за опухолью. Что касается УМ, то привлекает исследование S. Achberger et al., показавших увеличение уровня микроРНК-223 в плазме крови у 6 больных УМ и продолжающийся рост экспрессии микроРНК-223 на фоне её метастазирования. Все случаи метастазов в печень верифицированы [25]. Таким образом приведённые данные литературы и полученные нами результаты позволя-

ют высказать суждение о том, что сверхэкспрессия микроРНК в плазме крови у больных МХ $T_{1-3}M_0N_0$ – свидетельство скрытого метастазирования.

В последние годы появилась информация, что микроРНК могут быть биомаркерами формирующегося ангиогенеза опухоли [26]. В качестве примера можно рассматривать УМ. Так, Р. Triozzi et al. показали, что из 9 исследованных микроРНК идентифицирована именно микроРНК-126, ограниченная эндотелиальными клетками и регулирующая ряд генов-мишеней, вовлечённых в ангиогенез и ответственных за целостность сосудов [27]. Не исключено, что меньшая степень экспрессии микроРНК-126 в плазме крови больных МХ обследованной нами группы связана именно со стадией формирования ангиогенеза.

На рисунке 2 представлена офтальмоскопическая картина меланомы начальной, средней и большой.

На рисунке 3 представлен график распределения экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126 с учётом размеров опухоли (рис. 3).

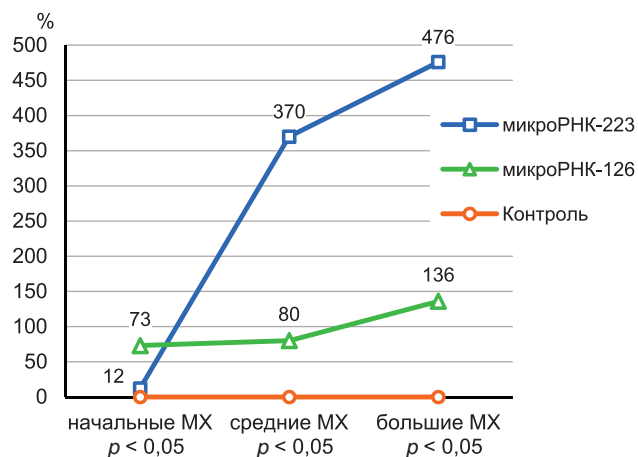


РИС. 3.

Уровень экспрессии микроРНК с учётом размеров МХ в процентном отношении в сравнении с контрольной группой

FIG. 3.

The level of expression of microRNAs taking into account the size of the CM as a percentage in comparison with the control group

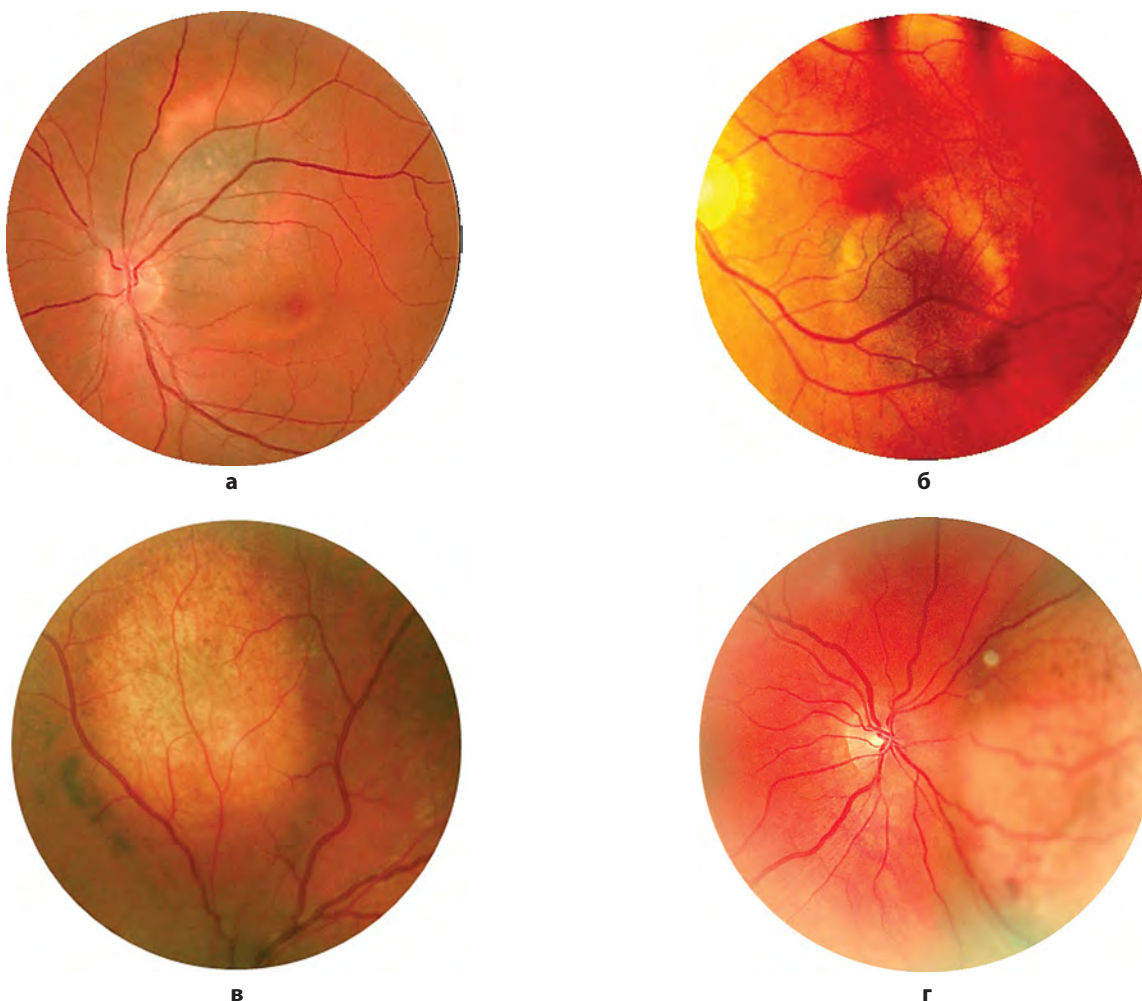


РИС. 2.

а – начальная МХ с проминенцией 1,2 мм; **б** – начальная МХ с проминенцией 1,4 мм; **в** – средняя МХ с проминенцией 4,1 мм; **г** – большая МХ с проминенцией 6,7 мм

FIG. 2.

а – small CM with 1.2 mm prominence; **б** – small CM with 1.4 mm prominence; **в** – medium CM with 4.1 mm prominence; **г** – large CM with 6.7 mm prominence

Как показывают расчёты, в группе больных с начальными МХ уровень микроРНК-223 характеризуется небольшим подъёмом – всего 12 % ($p < 0,05$), но он резко увеличивается при толщине опухоли от 5 мм и выше. Имеет право быть следующий вывод: микроРНК-223 в своём действии направлена на усиление пролиферации опухолевых клеток (активизацию онкогенеза). Об этом же свидетельствуют и данные литературы. Так J. Li et al. показали, что сверхэкспрессия микроРНК-223 чаще характерна для метастатического рака желудка, связана с плохой выживаемостью [28]. Экспрессия микроРНК-126, напротив, увеличивается на 73 % (по сравнению с контрольной группой) уже при маленьких МХ и, постепенно нарастая, увеличивается в группе больших МХ. По данным литературы известно, что визуализация новообразованных опухолевых сосудов МХ на фоне флюоресцентной ангиографии начинается при толщине МХ от 1,5–2,0 мм [29]. Скорее всего, подобное раннее быстрое увеличение экспрессии микроРНК-126 и связано с активизацией опухолевого ангиогенеза. В дальнейшем по мере активизации пролиферации опухолевых клеток увеличение толщины МХ всегда превалирует над ростом собственных сосудов, что может сопровождаться некрозом меланомы с соответствующими клиническими признаками.

В Московском регионе по морфологическим признакам МХ подразделяют на веретенноклеточную МХ (63 %), эпителиоидноклеточную МХ (5 %) и смешанно-клеточную МХ (27 %) [30]. Превалируют смешанные и веретенноклеточные МХ (75 %), а в смешанных преобладают веретеннообразные опухолевые клетки. Именно с этим связано большее количество больных веретенноклеточной и смешанной формами МХ (41 глаз). Эпителиоидноклеточная МХ диагностирована в 4 глазах. На рисунке 3 представлено распределение микроРНК-223 и микроРНК-126 с учётом их морфологического строения (рис. 4).

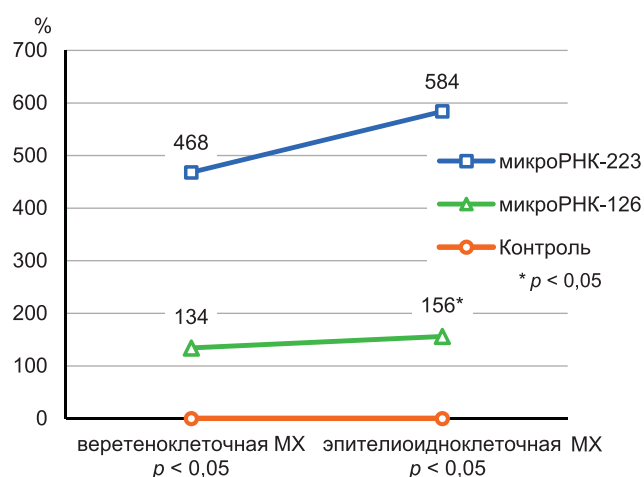


РИС. 4.
Экспрессия микроРНК с учётом морфологического типа меланомы (процентное соотношение к контрольной группе)

FIG. 4.
Expression of miRNAs considering the morphological type of melanoma (percentage to the control group)

Представленный график демонстрирует увеличение экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-126 в обеих группах, но зафиксирована тенденция к большей экспрессии микроРНК-223 в группе эпителиоидноклеточной МХ: разница в показателях этих морфологических форм опухоли МХ достигает 116 %. Известно, что эпителиоидноклеточная МХ характеризуется худшим витальным прогнозом на фоне раннего метастазирования. Есть основание полагать, что сверхэкспрессия микроРНК-223 – свидетельство более агрессивного прогрессирования и метастазирования МХ с наихудшим витальным прогнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетические исследования уровня микроРНК в онкогенезе человека свидетельствуют о значимой их роли в развитии и росте злокачественных опухолей разного генеза. Среди большого количества аннотированных в онкологической практике микроРНК в последние годы уделено внимание микроРНК-223, характеризующейся плеiotропным действием (онкогенез, иммуносупрессия). Речь идёт, как правило, об опухолях гематологического и эпителиального генеза. На достаточном количестве наблюдений (84 больных) показано участие микроРНК-223 в онкогенезе МХ, статистически подтверждено увеличение её экспрессии в процессе увеличения размеров опухолевого узла. С учётом имеющихся данных литературы о появлении сверхэкспрессии микроРНК-123 на фоне метастазирующих раков эпителиального генеза есть основания полагать, что сверхэкспрессия микроРНК в плазме крови у больных МХ $T_{1-3}M_0N_0$ – свидетельство скрытого метастазирования. Резкий подъём уровня экспрессии микроРНК-126 при начальных МХ (в 6 раз) по сравнению с микроРНК-223 можно расценивать как дополнительный объективный признак дифференциальной диагностики начальных МХ.

Финансирование

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34(Database issue): D140-D144. doi: 10.1093/nar/gkj112
- Shrivastava S, Steele R, Ray R, Ray RB. MicroRNAs: Role in hepatitis C virus pathogenesis. *Genes Dis.* 2015; 2(1): 35-45. doi: 10.1016/j.gendis.2015.01.001
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D155-D162. doi: 10.1093/nar/gky1141

4. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1: 15004. doi: 10.1038/sigtrans.2015.4
5. Favero A, Segatto I, Perin T, Belletti B. The many facets of miR-223 in cancer: Oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2021; 12(6): e1659. doi: 10.1002/wrna.1659
6. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(9): 2999-3004. doi: 10.1073/pnas.0307323101
7. Worley LA, Long MD, Onken MD, Harbour JW. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Res.* 2008; 18(3): 184-190. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282feeac6
8. Radhakrishnan A, Badhrinarayanan N, Biswas J, Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol Vis.* 2009; 15: 2146-2154.
9. Aughton K, Kalirai H, Coupland SE. MicroRNAs and uveal melanoma: Understanding the diverse role of these small molecular regulators. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5648. doi: 10.3390/ijms21165648
10. Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: The mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci.* 2012; 37(11): 460-465. doi: 10.1016/j.tibs.2012.08.003
11. Simons M, Raposo G. Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21(4): 575-581. doi: 10.1016/j.ceb.2009.03.007
12. Russo A, Caltabiano R, Longo A, Avitabile T, Franco LM, Bonfiglio V, et al. Increased levels of miRNA-146a in serum and histologic samples of patients with uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 424. doi: 10.3389/fphar.2016.00424
13. Rodríguez MFB, Fernandez MB, Baameiro LN, Santiago-Varela M, Silva-Rodríguez P, Blanco-Teijeiro MJ, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 157-169. doi: 10.2147/OPHTH.S199064
14. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(12): 1639-1643. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
15. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведённого лечения. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 5(2): 55-58.
16. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008; 3(6): 1101-1108. doi: 10.1038/nprot.2008.73
17. Li BS, Zhao YL, Guo G, Li W, Zhu ED, Luo X, et al. Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41629. doi: 10.1371/journal.pone.0041629.
18. Sierzega M, Kaczor M, Kolodziejczyk P, Kulig J, Sanak M, Richter P. Evaluation of serum microRNA biomarkers for gastric cancer based on blood and tissue pools profiling: The importance of miR-21 and miR-331. *Br J Cancer.* 2017; 117(2): 266-273. doi: 10.1038/bjc.2017.190
19. Yang F, Xu Y, Liu C, Ma C, Zou S, Xu X, et al. NF- κ B/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression. *Cell Death Dis.* 2018; 9(1): 12. doi: 10.1038/s41419-017-0020-9
20. Fassan M, Saraggi D, Balsamo L, Realdon S, Scarpa M, Castoro C, et al. Early miR-223 upregulation in gastroesophageal carcinogenesis. *Am J Clin Pathol.* 2017; 147(3): 301-308. doi: 10.1093/ajcp/aqx004
21. Bhattacharya S, Steele R, Shrivastava S, Chakraborty S, Di Bisceglie AM, Ray RB. Serum miR-30e and miR-223 as novel noninvasive biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol.* 2016; 186(2): 242-247. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.10.003
22. Khairy A, Hamza I, Shaker O, Yosry A. Serum miRNA panel in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(5): 2699-2703.
23. Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, et al. Serum microRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis. *Gut Liver.* 2017; 11(6): 860-869. doi: 10.5009/gnl16560
24. Wu L, Li H, Jia CY, Cheng W, Yu M, Peng M, et al. MicroRNA-223 regulates FOXO1 expression and cell proliferation. *FEBS Lett.* 2012; 586(7): 1038-1043. doi: 10.1016/j.febslet.2012.02.050
25. Achberger S, Aldrich W, Tubbs R, Crabb JW, Singh AD, Triozzi PL. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol Immunol.* 2014; 58(2): 182-186. doi: 10.1016/j.molimm.2013.11.018
26. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3(2): 140-155.
27. Triozzi PL, Achberger S, Aldrich W, Crabb JW, Sauntharajah Y, Singh AD. Association of tumor and plasma microRNA expression with tumor monosomy-3 in patients with uveal melanoma. *Clin Epigenetics.* 2016; 8: 80. doi: 10.1186/s13148-016-0243-0
28. Li J, Guo Y, Liang X, Sun M, Wang G, De W, et al. MicroRNA-223 functions as an oncogene in human gastric cancer by targeting FBXW7/hCdc4. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(5): 763-774. doi: 10.1007/s00432-012-1154-x
29. Бровкина А.Ф., Склярова Н.В., Юровская Н.Н. Флюоресцентная ангиография в диагностике беспигментных меланом хориоидеи. *Вестник офтальмологии.* 2004; 120(6): 8-11.
30. Гришина Е.Е., Давыдов Д.В., Стоюхина А.С. Энуклеации при увеальной меланоме (анализ архивного материала). *Вестник офтальмологии.* 2010; 126(2): 30-34.

REFERENCES

1. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34(Database issue): D140-D144. doi: 10.1093/nar/gkj112
2. Shrivastava S, Steele R, Ray R, Ray RB. MicroRNAs: Role in hepatitis C virus pathogenesis. *Genes Dis.* 2015; 2(1): 35-45. doi: 10.1016/j.gendis.2015.01.001
3. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D155-D162. doi: 10.1093/nar/gky1141

4. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1: 15004. doi: 10.1038/sigtrans.2015.4
5. Favero A, Segatto I, Perin T, Belletti B. The many facets of miR-223 in cancer: Oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2021; 12(6): e1659. doi: 10.1002/wrna.1659
6. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(9): 2999-3004. doi: 10.1073/pnas.0307323101
7. Worley LA, Long MD, Onken MD, Harbour JW. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Res.* 2008; 18(3): 184-190. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282feec6
8. Radhakrishnan A, Badhrinarayanan N, Biswas J, Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol Vis.* 2009; 15: 2146-2154.
9. Aughton K, Kalirai H, Coupland SE. MicroRNAs and uveal melanoma: Understanding the diverse role of these small molecular regulators. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5648. doi: 10.3390/ijms21165648
10. Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: The mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci.* 2012; 37(11): 460-465. doi: 10.1016/j.tibs.2012.08.003
11. Simons M, Raposo G. Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol.* 2009; 21(4): 575-581. doi: 10.1016/jceb.2009.03.007
12. Russo A, Caltabiano R, Longo A, Avitabile T, Franco LM, Bonfiglio V, et al. Increased levels of miRNA-146a in serum and histologic samples of patients with uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 424. doi: 10.3389/fphar.2016.00424
13. Rodríguez MFB, Fernandez MB, Baameiro LN, Santiago-Varela M, Silva-Rodríguez P, Blanco-Teijeiro MJ, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 157-169. doi: 10.2147/OPHTH.S199064
14. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliari DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(12): 1639-1643. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
15. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012; 5(2): 55-58. (In Russ.).
16. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc.* 2008; 3(6): 1101-1108. doi: 10.1038/nprot.2008.73
17. Li BS, Zhao YL, Guo G, Li W, Zhu ED, Luo X, et al. Plasma microRNAs, miR-223, miR-21 and miR-218, as novel potential biomarkers for gastric cancer detection. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41629. doi: 10.1371/journal.pone.0041629.
18. Sierzega M, Kaczor M, Kolodziejczyk P, Kulig J, Sanak M, Richter P. Evaluation of serum microRNA biomarkers for gastric cancer based on blood and tissue pools profiling: The importance of miR-21 and miR-331. *Br J Cancer.* 2017; 117(2): 266-273. doi: 10.1038/bjc.2017.190
19. Yang F, Xu Y, Liu C, Ma C, Zou S, Xu X, et al. NF-κB/miR-223-3p/ARID1A axis is involved in helicobacter pylori CagA-induced gastric carcinogenesis and progression. *Cell Death Dis.* 2018; 9(1): 12. doi: 10.1038/s41419-017-0020-9
20. Fassan M, Saraggi D, Balsamo L, Realdon S, Scarpa M, Castoro C, et al. Early miR-223 upregulation in gastroesophageal carcinogenesis. *Am J Clin Pathol.* 2017; 147(3): 301-308. doi: 10.1093/ajcp/aqx004
21. Bhattacharya S, Steele R, Shrivastava S, Chakraborty S, Di Bisceglie AM, Ray RB. Serum miR-30e and miR-223 as novel noninvasive biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol.* 2016; 186(2): 242-247. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.10.003
22. Khairy A, Hamza I, Shaker O, Yosry A. Serum miRNA panel in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(5): 2699-2703.
23. Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, et al. Serum microRNA levels as a noninvasive diagnostic biomarker for the early diagnosis of hepatitis B virus-related liver fibrosis. *Gut Liver.* 2017; 11(6): 860-869. doi: 10.5009/gnl16560
24. Wu L, Li H, Jia CY, Cheng W, Yu M, Peng M, et al. MicroRNA-223 regulates FOXO1 expression and cell proliferation. *FEBS Lett.* 2012; 586(7): 1038-1043. doi: 10.1016/j.febslet.2012.02.050
25. Achberger S, Aldrich W, Tubbs R, Crabb JW, Singh AD, Triozzi PL. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol Immunol.* 2014; 58(2): 182-186. doi: 10.1016/j.molimm.2013.11.018
26. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3(2): 140-155.
27. Triozzi PL, Achberger S, Aldrich W, Crabb JW, Sauntharajah Y, Singh AD. Association of tumor and plasma microRNA expression with tumor monosomy-3 in patients with uveal melanoma. *Clin Epigenetics.* 2016; 8: 80. doi: 10.1186/s13148-016-0243-0
28. Li J, Guo Y, Liang X, Sun M, Wang G, De W, et al. MicroRNA-223 functions as an oncogene in human gastric cancer by targeting FBXW7/hCdc4. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(5): 763-774. doi: 10.1007/s00432-012-1154-x
29. Brovkina AF, Sklyarova NV, Yurovskaya NN. Fluorescein angiography in the diagnosis of amelanotic choroidal melanomas. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2004; 120(6): 8-11. (In Russ.).
30. Grishina EE, Davydov DV, Stoyukhina AS. Eucleations in uveal melanoma (analysis of archival records). *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2010; 126(2): 30-34. (In Russ.).

Сведения об авторах

Бровкина Алеетина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-офтальмолог онкологического отделения, Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, e-mail: anab@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Цыбикова Наталья Дашаззбэевна – аспирант кафедры офтальмологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-офтальмолог поликлинического отделения № 2, Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, e-mail: natashatd@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2525-3082>

Information about the authors

Alevtina F. Brovkina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Professor at the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Ophthalmologist at the Oncology Department, Moscow Ophthalmological Centre, Botkin Hospital, e-mail: anab@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Natalia D. Tsybikova – Postgraduate at the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Ophthalmologist at the Polyclinic Department No. 2, Moscow Ophthalmological Centre, Botkin Hospital, e-mail: natashatd@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2525-3082>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

МИОПИЧЕСКАЯ ХОРИОИДАЛЬНАЯ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ: ВОПРОСЫ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ОСТАЮТСЯ

Макогон С.И.^{1,2},
Кузнецова Е.Н.¹

¹ КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» (656002, г. Барнаул, ул. Советская, 8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Макогон Светлана Ивановна,
e-mail: vvk_msi@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В современном мире миопия остаётся одной из распространённых аномалий рефракции и рассматривается как социально значимая проблема, так как является частой причиной снижения зрения. В связи с ростом миопии возрастает риск развития осложнений на глазном дне, приводящих к развитию дегенеративных изменений сетчатой оболочки и необратимому снижению зрительных функций у лиц молодого и среднего возраста. Одним из таких осложнений является миопическая хориоидальная неоваскуляризация, которая приводит к прогрессирующему, необратимому снижению остроты зрения и неблагоприятному прогнозу, и процесс часто имеет двусторонний характер. Тактика ведения пациентов с такими осложнениями определена: используется антиангиогенная терапия – интравитреальная терапия анти-VEGF-препаратами, – которая на сегодняшний день является терапией первого выбора при данной патологии. Но в ряде случаев антиангиогенная терапия противопоказана, и встаёт вопрос о тактике ведения таких пациентов.

Цель исследования: изучить варианты лечения миопической хориоидальной неоваскуляризацией у пациенток с миопией в разных ситуациях.

Материал и методы. В работе представлены два клинических наблюдения пациенток с МХНВ, рассмотрена тактика их ведения. Пациенткам было проведено стандартное офтальмологическое исследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-Ангио (OPTOPOL Technology, Польша).

Выводы. Женщинам с миопией, планирующим беременность, необходимо тщательное обследование не только у клинициста, но и у офтальмолога, поскольку необходимо учитывать не только степень миопии и выбрать оптимальный метод родоразрешения, но и изучить состояние сетчатой оболочки для своевременной диагностики дегенеративных изменений на глазном дне.

Ключевые слова: миопия, миопическая субретинальная неоваскулярная мембрана, беременность, анти-VEGF-терапия

Статья получена: 06.07.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Макогон С.И., Кузнецова Е.Н. Миопическая хориоидальная неоваскуляризация: вопросы по ведению пациентов остаются. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 74-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.9

MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION: MANAGEMENT ISSUES REMAIN

Makogon S.I.^{1,2},
Kuznetsova E.N.¹

¹ Altay Regional Ophthalmological
Hospital (Sovetskaya str. 8,
Barnaul 656002, Russian Federation)

² Altay State Medical University
(Lenina av. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

Corresponding author:
Svetlana I. Makogon,
e-mail: vvk_msi@mail.ru

ABSTRACT

In the modern world, myopia continues to be one of the most common refractive errors and is considered a socially significant problem, since it is a common cause of decreased vision. In connection with the growth of myopia, the risk of developing complications in the fundus increases, leading to the development of degenerative changes in the retina and an irreversible decrease in visual functions in young and middle-aged people. One of these complications is myopic choroidal neovascularization, which leads to a progressive, irreversible decrease in visual acuity and poor prognosis, and the process is often bilateral in nature. The tactics of managing patients with such complications has been determined: antiangiogenic therapy is used – intravitreal therapy with anti-VEGF drugs, which is currently the first choice therapy for this pathology. But in some cases, antiangiogenic therapy is contraindicated, and the question arises about the tactics of managing such patients.

The aim: to study treatment options for myopic choroidal neovascularization in patients with myopia in different situations.

Material and methods. The paper presents two clinical observations of patients with mChNV, considers the tactics of their management. The patients underwent standard ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT) and OCT-Angio (OPTOPOL Technology, Poland).

Conclusions. Women with myopia planning pregnancy need a thorough examination not only by a clinician, but also by an ophthalmologist, since it is necessary to take into account not only the degree of myopia and choose the optimal delivery method, but also to study the state of the retina for the timely diagnosis of degenerative changes in the fundus.

Key words: myopia, myopic subretinal neovascular membrane, pregnancy, anti-VEGF therapy

Received: 06.07.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Makogon S.I., Kuznetsova E.N. Myopic choroidal neovascularization: management issues remain. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 74-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.9

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире отмечен рост заболеваемости миопией. Согласно опубликованным исследованиям, распространённость миопии наиболее высока в Восточной Азии (до 70–90%), в США за последние 30 лет в заболеваемость увеличилась с 25 до 41% [1–3]. Примерно пятая часть миопической популяции имеет близорукость высокой степени, что приводит к необратимой потере зрения [4].

Миопия высокой степени связана с риском развития дегенеративных изменений сетчатки. Дегенеративные изменения сетчатки представлены в виде изменений оболочек глаза: склеры, сосудистой и сетчатой оболочек. Основную роль в снижении зрительных функций отводят изменениям в макулярной области. Одним из таких осложнений является миопическая хориоидальная неоваскуляризация (мХНВ). Патогенез её до конца не изучен. К глазным факторам риска развития таких изменений в макулярной области относят признаки диффузной хориоретинальной атрофии, пятнистой хориоретинальной атрофии, «лаковые трещины» [5–7].

В качестве системных факторов риска рассматривают связь между развитием мХНВ и повышенным уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста [8]; подчёркивается также генетическая связь формирования мХНВ и концентрации VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), что позволило объяснить особенности клинического течения мХНВ [9, 10].

Ретинологами широко обсуждаются факторы риска развития мХНВ, вопросы патофизиологии, её клинические особенности, течение патологического процесса, а также долгосрочная безопасность и эффективность интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза [11, 12].

Результаты наблюдений позволили дать клиническую характеристику миопической хориоидальной неоваскуляризации: «классический» (II) тип субретинальной неоваскулярной мембраны, малые размеры очага хориоидальной неоваскуляризации с минимально выраженным отёком сетчатки и слабо выраженным геморрагическим компонентом в зоне поражения [13–15]. Отмечена также положительная динамика остроты зрения и состояния сетчатки на интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза [16].

Тем не менее, вопросы по поводу ведения пациентов с мХНВ остаются. Это касается беременных женщин. В инструкции к анти-VEGF препаратам отмечено, что их применение в период беременности и грудного вскармливания противопоказано, и согласно рекомендации FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) эти препараты относятся к категории С.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить варианты лечения миопической хориоидальной неоваскуляризации у пациенток с миопией в разных ситуациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены два клинических наблюдения пациенток с мХНВ, рассмотрена тактика их ведения. Пациенткам было проведено стандартное офтальмологическое исследование (визометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка, офтальмоскопия), оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-Ангио (OPTOPOL Technology, Польша), периметрия. Перед проведением обследования получено согласие пациенток. А также представлены данные зарубежных публикаций по ведению беременных женщин с миопией и неоваскулярной мембраной.

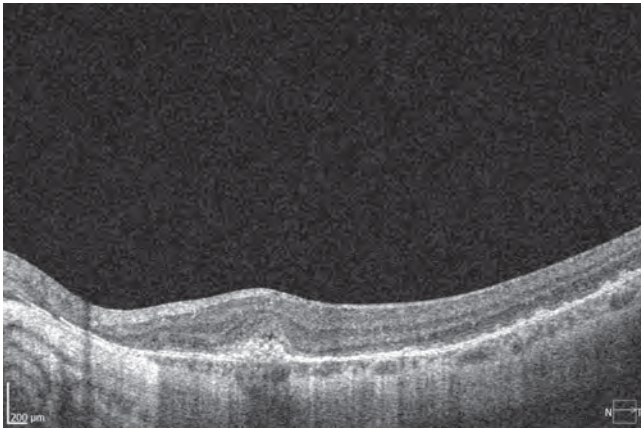
Клинический случай 1

Пациентка П., 43 года. В мае 2021 г. обратилась с жалобами на снижение остроты зрения на левый глаз в течение последних 2 месяцев. Из офтальмологического анамнеза: миопия высокой степени, для коррекции пользуется очками. Соматически здорова. Данные первичного осмотра. Объективно: острота зрения OD = 0,01 с корр. sph –9,0, cyl –0,25, ax 124 = 0,9; острота зрения OS = 0,04 с корр. sph –8,0, cyl –0,5, ax 10 = 0,8. Периметрия и биомикроскопия переднего отрезка без изменений. Офтальмоскопия: диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розового цвета, с зоной перипапиллярной атрофии, участками гипопигментации, между ДЗН и фовеа определяется светлый очаг диспигментации, артерии и вены прямолинейны, умеренно сужены, на периферии изменений не обнаружено.

На оптической когерентной томограмме от 21.05.2021: на границе пара- и перифовеальной зоны определяется субретинальный очаг с нечёткими границами, с умеренной отслойкой нейроэпителия выше очага, с истончением наружных слоёв сетчатки и хориоидеи (рис. 1а). На ОКТ-ангио заметна сеть новообразованных сосудов с умеренной активностью (рис. 1б). Получено согласие пациентки на интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. После интравитреальной инъекции анти-VEGF-препаратом зрительные функции не изменились, поскольку изменения не затрагивали центральную зону сетчатки; по данным ОКТ от 15.06.2021: очаг приобрёл более чёткие границы, появилась гиперрефлексивность очага, уменьшилась площадь неоваскулярной мембраны (рис. 2а, б).

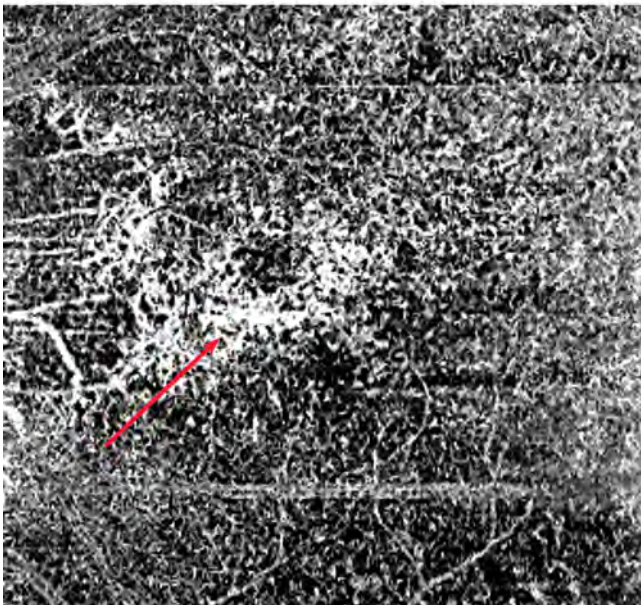
Клинический случай 2

Пациентка Н., 41 год, обратилась с жалобами на снижение зрения, пятно перед левым глазом. Офтальмологический анамнез: миопия с детства, в 12 лет проведена склеропластика на обоих глазах, в 2004 г. – профилактическая периферическая лазеркоагуляция по поводу дистрофии сетчатки на оба глаза. Соматически здорова, беременность 11 нед. Данные первичного осмотра. Объективно: острота зрения OD = 0,08 с корр. sph –4,0, cyl –1,5, ax 75 = 0,5; острота зрения OS = 0,02 с корр. sph –9,0, cyl –3,0, ax 20 = 0,15. Периметрия и биомикроскопия переднего отрезка без изменений. Офтальмоскопия: ДЗН бледно-розового цвета, с перипапиллярной атрофией, в центральной зоне участок диспигментации, артерии и вены прямолинейны, сужены, на периферии очаги от лазеркоагуляции. На ОКТ определяется субфовеолярный смешанной рефлексивности неоднородный очаг над пигментным эпите-



a

T: BM 30 μm B: BM -45 μm



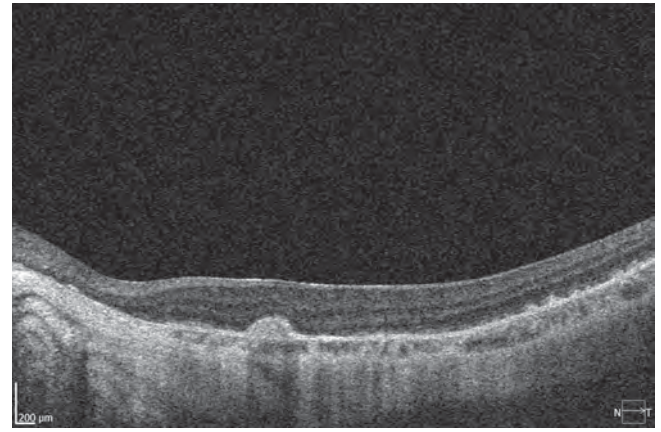
б

РИС. 1.

Пациентка П.: **a** – ОКТ до лечения; **б** – ОКТ-ангио до лечения

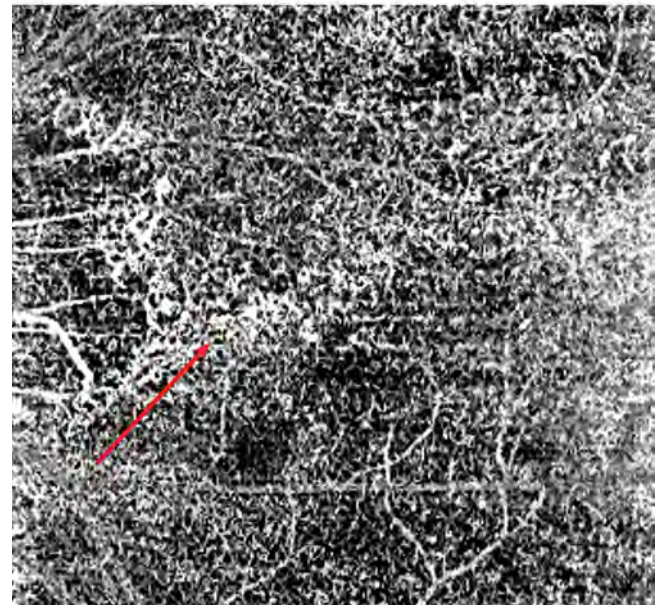
FIG. 1.

Patient P.: **a** – OCT before treatment; **б** – OCT-angio before treatment



a

T: BM 30 μm B: BM -45 μm



б

РИС. 2.

Пациентка П.: **a** – ОКТ после лечения; **б** – ОКТ-ангио после лечения

FIG. 2.

Patient P.: **a** – OCT after treatment; **б** – OCT-angio after treatment

лием с нечёткими границами, с истончением наружных слоёв сетчатки и хориоидеи, с частичной отслойкой задней гиалюидной мембраны (рис. 3). ОКТ-ангио получилось с артефактами, поэтому здесь не представлено.

У нас возникли вопросы по ведению пациентки Н. Что мы можем предложить пациентке для сохранения зрительных функций? Мы можем также, как и в первом представленном случае, предложить интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Но, учитывая беременность пациентки, мы должны думать и о сохранении здоровья будущего малыша. Пациентка была информирована о возможном введении ингибиторов ангиогенеза, а также об имеющихся у препаратов этой группы противопоказаниях. Пациентка Н. от предложенного интравитреального введения анти-VEGF препарата отказалась. И, несмотря на рекомендации наблюдения в динамике, пациентка в клинику больше не обращалась.

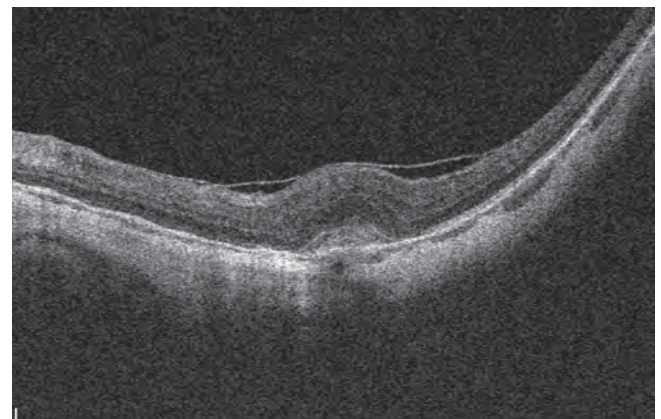


РИС. 3.

Пациентка Н. ОКТ

FIG. 3.

Patient N. OCT

ОБСУЖДЕНИЕ

По ведению пациентки П. у нас не возникло вопросов, так как положительная динамика после интравитреального введения анти-VEGF-препаратов подтверждена на практике в нашей клинике, а также в публикациях зарубежных и российских коллег. Вопросы возникают по лечению второй пациентки, и мы их перед собой поставили. Что же происходит в организме женщины во время беременности? Есть ли опыт интравитреального введения анти-VEGF в клинической практике у беременных женщин с мХНВ у зарубежных и российских офтальмологов?

Правильное развитие плаценты является залогом адекватного, физиологического течения беременности. По данным авторов, формирование полноценной сосудистой системы плаценты напрямую зависит от «удачной» инвазии трофобласта, процессов васкулогенеза и ангиогенеза [17, 18]. Эти процессы находятся под контролем ангиогенных и антиангиогенных факторов, цитокинов, хемокинов, которых на сегодняшний день выделено более 50. По мнению зарубежных и российских авторов, наиболее значимыми из ангиогенных факторов являются белки группы сосудисто-эндотелиальных факторов, в частности сосудисто-эндотелиальный (VEGF или VEGF-A) и плацентарный фактор роста (placental growth factor, PlGF), которые экспрессируются клетками трофобласта, плацентарными макрофагами, эндотелиальными клетками [19, 20]. При этом ключевыми регуляторами в процессах неоваскуляризации являются ангиогенные факторы роста VEGF и PlGF и их родственные рецепторы VEGFR1, VEGFR2 и нейропилин-1 [21]. PlGF является представителем семейства структурно близких между собой белков, которые служат лигандами для семейства рецепторов VEGF, и принимает активное участие в процессах плацентации, становления и развития плацентарного кровообращения [22].

Изучению показателей гормонального фона у женщин с мХНВ посвящена работа А.Н. Григорьевой и соавт. В исследовании был выявлен дисбаланс основных половых гормонов у пациенток с мХНВ: в 2 и 1,8 раза были повышены уровни фолликулостимулирующего гормона и пролактина по сравнению с контрольными группами; концентрация эстрадиола была снижена в 1,5 раза, прогестерона – в 2 раза [23].

Динамике изменений количественного состава ангиогенных и антиангиогенных факторов при физиологическом течении беременности посвящена работа коллектива авторов, которые установили постепенный рост уровня VEGF от I триместра ($7,6 \pm 0,2$ пг/мл) ко II триместру ($8,2 \pm 0,2$ пг/мл), с его последующим снижением к 32–34-й неделям гестации ($5,3 \pm 0,9$ пг/мл). Авторы это объяснили активным их участием в процессах васкуло- и ангиогенеза в плацентарной ткани в I и II триместрах беременности и снижением активности к III триместру. Оценка содержания PlGF показала рост его концентрации с увеличением срока гестации с семикратным увеличением показателя ко II триместру беременности [24].

Можно предположить, что повышение уровня VEGF и наличие предрасполагающих факторов со стороны сет-

чатой и сосудистой оболочки (дезорганизация и нарушение сегментации хориоидеи, дистрофические изменения пигментного эпителия и нейросенсорной сетчатки) коррелируют и являются пусковым фактором для развития субретинальной неоваскулярной мембраны.

Ведение и оптимальное лечение миопической ХНВ субфовеальной области при беременности всё ещё остаётся неопределённым. При анализе отечественной литературы о тактике ведения беременных женщин с миопической ХНВ мы не нашли публикаций о введении антиангиогенных препаратов. Публикуемые зарубежные данные достаточно противоречивы, поскольку использование препаратов анти-VEGF потенциально могут вызывать системные побочные эффекты у матери и плода, такие как самопроизвольный выкидыш и преэклампсию [25, 26]. Так, U. Introini et al. представили клинический случай об однократном интравитреальном введении бевацизумаба в I триместре беременности с улучшением зрительных функций у матери и рождением здорового ребёнка. Это было коллегиальное решение совместно с пациенткой с учётом всех рисков [27]. L. Sullivan et al. также продемонстрировали клинический случай по интравитреальному введению антиангиогенного препарата беременной (21 день) женщине с миопией и неоваскулярной мембраной, побочных реакций не наблюдалось, родился здоровый малыш [28]. В литературе описаны и неблагоприятные эффекты после введения анти-VEGF-препаратов. Так, в исследовании P. Petrou et al. представлен клинический случай соматически здоровой беременной (4 недели) женщины 25 лет с миопией (10,0 Д и 7,0 Д на оба глаза) и хориоидальной неоваскуляризацией, которой проведено интравитреальное введение бевацизумаба. Через десять дней после интравитреальной инъекции у неё произошёл выкидыш [29].

К сожалению, в настоящее время нет проспективных исследований, оценивающих эффекты интравитреального введения анти-VEGF-препаратов у беременных. Основная информация о воздействии указанных препаратов на мать и плод получена не из контролируемых клинических исследований, а из наблюдательных исследований. Необходимы дальнейшие исследования для получения более подробной информации об этом лечении и связанных с ним рисках для беременных женщин и для плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных случаев женщинам с миопией, планирующим беременность, необходимо тщательное обследование у офтальмолога, поскольку необходимо учитывать не только степень миопии и выбрать оптимальный метод родоразрешения, но и изучить состояние сетчатой оболочки для своевременной диагностики дегенеративных изменений на глазном дне. При наличии дегенеративных изменений необходимо определиться с тактикой ведения, безопасной для матери и плода, и это является первостепенной задачей не только для акушера, но и для офтальмолога.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(12): 1632-1639. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.303
2. Lin LL, Shih YF, Tsai CB, Chen CJ, Lee LA, Hung PT, et al. Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. *Optom Vis Sci*. 1999; 76(5): 275-281. doi: 10.1097/00006324-199905000-00013
3. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*. 1996; 18(2): 175-187. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017924
4. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(6): 386-393. doi: 10.1097/APO.0000000000000236
5. Barteselli G, Lee SN, El-Emam S, Hou H, Ma F, Chhablani J, et al. Macular choroidal volume variations in highly myopic eyes with myopic traction maculopathy and choroidal neovascularization. *Retina*. 2014; 34(5): 880-889. doi: 10.1097/iae.0000000000000015
6. Ohno-Matsui K. Pathologic myopia. *Ann Eye Sci*. 2018; 3(2): 570-573. doi: 10.21037/aes.2018.01.03
7. Cheung CM, Loh BK, Li X, Mathur R, Wong E, Shu YL, et al. Choroidal thickness and risk characteristics of eyes with myopic choroidal neo-vascularization. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(7): e580-e581. doi: 10.1111/aos.12117
8. Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н., Черных Е.Р., Михалевич И.М., Григорьева А.В. Влияние иммунологических факторов на механизмы формирования миопической хориоидальной неоваскуляризации. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(5): 5-14. doi: 10.17116/oftalma201613255-14
9. Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4): 2349-2353. doi: 10.1167/iovs.11-9405
10. Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, et al. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(6): 4208-4212. doi: 10.1167/iovs.13-12280
11. Neelam K, Cheung ChMG, Ohno-Matsui K, Timothy YYLai, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31(5): 495-525. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.001
12. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, Carneiro A, Silva R. Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 4-year outcome. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(11): 1447-1450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302973
13. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д. Информативность томографических симптомов в оценке активности миопической хориоидальной неоваскуляризации в ходе антиангиогенной терапии. *МАКУЛА-2014: Сборник материалов*

VI Всероссийского семинара – круглого стола. Ростов-на-Дону; 2014: 95-97.

14. Панова И.Е., Прокопьева М.Ю., Жилиева О.В., Шаимов Т.Б. Особенности клинического ответа на медикаментозное воздействие классической хориоидальной неоваскуляризации при осложнённой миопии и возрастной макулодистрофии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(2): 81-83.
15. Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Жиборкин Г.В., Анашкин А.Ю., Березин А.В. Применение антиангиогенной терапии при хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с патологической миопией. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 6(112): 66-70.
16. Wu TT, Kung YH. Two-year outcome of intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(10): 837-840. doi: 10.1089/jop.2014.0033
17. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; 56(3): 129-133.
18. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. *Проблемы репродукции*. 2011; 2: 30-34.
19. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(4): 436-457. doi: 10.1093/humupd/dms011
20. Никитина Л.А., Демидова Е.И., Радзинский В.Е., Демидов Б.С., Самоходская Л.М. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3: 5-10.
21. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005; 8(2): 157-167. doi: 10.1007/s10456-005-9007-8
22. Shore VN, Wang TN, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*. 1997; 18(8): 657-665. doi: 10.1016/s0143-4004(97)90007-2
23. Григорьева А.В., Щуко А.Г., Курсакова Ю.В., Иванова Е.И., Самсонов Д.Ю. Гормональный и липидный дисбаланс в формировании миопической хориоретинальной неоваскуляризации у женщин. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15(2): 447-451.
24. Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю., Шелепова Е.С., Рябokonь Н.Р., Хазова Е.Л., Буравлева К.Р., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 8: 49-53. doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53
25. Georgalas I, Petrou P, Koutsandrea C. Safety of intravitreal anti-VEGFs during pregnancy is unclear. *BMJ*. 2012; 345: e4526. doi: 10.1136/bmj.e4526
26. Polizzi S, Mahajan VB. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: Case series and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015; 31(10): 605-610. doi: 10.1089/jop.2015.0056
27. Introini U, Casalino G, Scotti F, Finardi A, Cardani A, et al. Intravitreal bevacizumab for a subfoveal myopic choroidal neovascularization in the first trimester of pregnancy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(5): 553-555. doi: 10.1089/jop.2012.0067

28. Sullivan L, Kelly SP, Glenn A, Williams CPR, McKibbin M. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognized early pregnancy. *Eye (Lond)*. 2014; 28(4): 492-494. doi: 10.1038/eye.2013.311

29. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(4): e136. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01572.x

REFERENCES

1. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(12): 1632-1639. doi: 10.1001/archophthol.2009.303

2. Lin LL, Shih YF, Tsai CB, Chen CJ, Lee LA, Hung PT, et al. Epidemiologic study of ocular refraction among schoolchildren in Taiwan in 1995. *Optom Vis Sci*. 1999; 76(5): 275-281. doi: 10.1097/00006324-199905000-00013

3. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*. 1996; 18(2): 175-187. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017924

4. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(6): 386-393. doi: 10.1097/APO.0000000000000236

5. Barteselli G, Lee SN, El-Emam S, Hou H, Ma F, Chhablani J, et al. Macular choroidal volume variations in highly myopic eyes with myopic traction maculopathy and choroidal neovascularization. *Retina*. 2014; 34(5): 880-889. doi: 10.1097/iae.0000000000000015

6. Ohno-Matsui K. Pathologic myopia. *Ann Eye Sci*. 2018; 3(2): 570-573. doi: 10.21037/aes.2018.01.03

7. Cheung CM, Loh BK, Li X, Mathur R, Wong E, Shu YL, et al. Choroidal thickness and risk characteristics of eyes with myopic choroidal neo-vascularization. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(7): e580-e581. doi: 10.1111/aos.12117

8. Shchuko AG, Zaitseva NV, Yur'eva TN, Chernykh ER, Mikhailevich IM, Grigorieva AV. Role of immunological factors in the development of myopic choroidal neovascularization. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2016; 132(5): 5-14. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201613255-14

9. Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4): 2349-2353. doi: 10.1167/iovs.11-9405

10. Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, et al. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(6): 4208-4212. doi: 10.1167/iovs.13-12280

11. Neelam K, Cheung ChMG, Ohno-Matsui K, Timothy YYLai, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31(5): 495-525. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.04.001

12. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, Carneiro A, Silva R. Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularization sec-

ondary to pathological myopia: 4-year outcome. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(11): 1447-1450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302973

13. Boyko EV, Sosnovskiy SV, Berezin RD. Informative value of tomographic symptoms in assessing the activity of myopic choroidal neovascularization during antiangiogenic therapy. *MAKULA-2014: Sbornik materialov VI Vserossiyskogo seminara – kruglogo stola*. Rostov-on-Don; 2014: 95-97. (In Russ.).

14. Panova IE, Prokopyeva MYu, Zhilyaeva OV, Shaimov TB. Features of the clinical response to the drug effect of classical choroidal neovascularization in complicated myopia and age-related macular degeneration. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015; 10(2): 81-83. (In Russ.).

15. Korotkikh SA, Bobykin EV, Zhiborkin GV, Anashkin AYu, Berezin AV. The use of antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization in patients with pathological myopia. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 6(112): 66-70. (In Russ.)

16. Wu TT, Kung YH. Two-year outcome of intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(10): 837-840. doi: 10.1089/jop.2014.0033

17. Sokolov DI. Vasculogenesis and angiogenesis in the development of the placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007; 56(3): 129-133. (In Russ.).

18. Khodzhaeva ZS, Musienko EV, Sukhikh GT. Secretion of pro- and antiangiogenic factors during first trimester of pregnancy in women with habitual miscarriages in the past. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011; 2: 30-34. (In Russ.).

19. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(4): 436-457. doi: 10.1093/humupd/dms011

20. Nikitina LA, Demidova EI, Radzinsky VE, Demidov BS, Samokhodskaya LM. Role of matrix proteins, cytokines, and angiogenesis factors of the uteroplacental complex in the regulation of implantation and placentation. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 3: 5-10. (In Russ.).

21. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005; 8(2): 157-167. doi: 10.1007/s10456-005-9007-8

22. Shore VN, Wang TN, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*. 1997; 18(8): 657-665. doi: 10.1016/s0143-4004(97)90007-2

23. Grigorieva AV, Shchuko AG, Kursakova YuV, Ivanova EI, Samsonov DYu. Hormonal and lipid imbalance in the formation of myopic chorioretinal neovascularization in women. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019; 15(2): 447-451. (In Russ.).

24. Yakovleva NYu, Vasilyeva EYu, Shelepova ES, Ryabokon NR, Khazova EL, Buravleva KR, et al. Study of the dynamics of concentrations of angiogenesis factors during physiological pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 8: 49-53. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53

25. Georgalas I, Petrou P, Koutsandrea C. Safety of intravitreal anti-VEGFs during pregnancy is unclear. *BMJ*. 2012; 345: e4526. doi: 10.1136/bmj.e4526

26. Polizzi S, Mahajan VB. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: Case series and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015; 31(10): 605-610. doi: 10.1089/jop.2015.0056

27. Introini U, Casalino G, Scotti F, Finardi A, Cardani A, et al. Intravitreal bevacizumab for a subfoveal myopic choroidal neovascularization in the first trimester of pregnancy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(5): 553-555. doi: 10.1089/jop.2012.0067

28. Sullivan L, Kelly SP, Glenn A, Williams CPR, McKibbin M. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy. *Eye (Lond)*. 2014; 28(4). 492-494. doi: 10.1038/eye.2013.311

29. Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(4): e136. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01572.x

Сведения об авторах

Макогон Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая взрослым офтальмологическим поликлиническим отделением, КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», e-mail: vvk_msi@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Кузнецова Евгения Николаевна – врач-офтальмолог, КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница»

Information about the authors

Svetlana I. Makogon – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with a Course of Ophthalmology, Altay State Medical University; Head of the Adult Ophthalmological Polyclinic Department, Altay Regional Ophthalmological Hospital, e-mail: vvk_msi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3943-1188>

Evgeniya N. Kuznetsova – Ophthalmologist, Altay Regional Ophthalmological Hospital

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».s

О ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Козина Е.В.,
Кох И.А.,
Торопов А.В.,
Кадомцева Е.М.,
Можейко Е.Ю.

ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский
университет им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава
России (660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Козина Елена Владимировна,
e-mail: el.kozina@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре дана оценка физическим упражнениям как дополнительному нефармакологическому средству борьбы с прогрессированием первичной открытоугольной глаукомы. Офтальмогипотензивный эффект зависит от типа упражнений, их продолжительности и интенсивности. Предпочтительны аэробные нагрузки умеренной интенсивности. Среди динамических упражнений наибольшим гипотензивным эффектом обладают занятия бегом. Изометрические тренировки сотяжениями верхней части тела обеспечивают более длительное понижение офтальмотонуса. Снижение внутриглазного давления (ВГД) у больных глаукомой в несколько раз более выражено в сравнении со здоровыми людьми и происходит вне зависимости от характера проводимой местной медикаментозной гипотензивной терапии. После прекращения занятий ВГД возвращается к прежнему уровню в среднем в течение месяца. Повышение глазного перфузионного давления, ассоциированное с физической активностью, диктует целесообразность занятий физическими упражнениями для больных глаукомой псевдонормального давления. Сочетание гипотензивного, «сосудистого», нейропротекторного эффектов физической активности с высоким уровнем физической подготовки не исключает снижения риска развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Сохраняет актуальность выработка показаний к использованию физических нагрузок больными глаукомой продвинутой стадий, в том числе перенесшими гипотензивные операции. Индивидуального выбора требуют вид, интенсивность, дозированность и режим выполнения рекомендуемых физических упражнений.

Ключевые слова: физическая активность, физические упражнения, первичная открытоугольная глаукома

Статья поступила: 05.07.2021
Статья принята: 27.10.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Козина Е.В., Кох И.А., Торопов А.В., Кадомцева Е.М., Можейко Е.Ю. О лечебно-профилактических возможностях физических нагрузок при первичной открытоугольной глаукомы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 82-95. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.10

THERAPEUTIC AND PREVENTIVE EFFECT OF PHYSICAL EXERCISES IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

**Kozina E.V.,
Kokh I.A.,
Toropov A.V.,
Kadomtseva E.M.,
Mozheyko E.Yu.**

Professor V.F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University
(Partizana Zheleznyaka str. 1,
Krasnoyarsk 660022, Russian
Federation)

Corresponding author:
Elena V. Kozina,
e-mail: el.kozina@yandex.ru

ABSTRACT

The review assesses physical exercises as an additional non-pharmacological mean of combating the progression of primary open-angle glaucoma. The ophthalmic hypotensive effect is determined by the type of exercise, its duration and intensity. Moderate aerobic activity is preferred. Among dynamic exercises, jogging has the greatest hypotensive effect. Upper body isometric resistance training provides a more lasting decrease in ophthalmotonus. The decrease in intraocular pressure (IOP) in patients with glaucoma is several times more pronounced in comparison with healthy people and occurs regardless of the nature of the local drug antihypertensive therapy. After the termination of classes IOP returns to the previous level on average within a month. An increase in ocular perfusion pressure associated with physical activity dictates the appropriateness of physical exercise for patients with pseudo-normal pressure glaucoma. The combination of hypotensive, vascular, neuroprotective effects of physical activity with a high level of physical fitness does not exclude a decrease in the risk of development and progression of primary open-angle glaucoma. The development of indications for the use of physical activity by patients with advanced glaucoma, including those who have undergone hypotensive surgery, remains relevant. The type, intensity, dosage and mode of performing the recommended physical exercises require an individual choice.

Key words: physical activity, physical exercises, primary open-angle glaucoma

Received: 05.07.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Kozina E.V., Kokh I.A., Toropov A.V., Kadomtseva E.M., Mozheyko E.Yu. Therapeutic and preventive effect of physical exercises in primary open-angle glaucoma. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 82-95. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.10

ВВЕДЕНИЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) по-прежнему занимает одно из лидирующих мест среди причин слепоты и слабовидения в мире [1]. Известно, что к основным факторам её развития и прогрессирования относят повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и недостаточную глазную перфузию [1, 2, 3, 4]. Помимо непрерывного поиска оптимальных медикаментозных средств, направленных на контроль данных показателей, продолжается оценка иных способов воздействия на эти параметры, в частности обсуждается целесообразность применения физических упражнений.

О влиянии физических нагрузок на ВГД и глазной кровотока известно давно, однако большинство представленных результатов были получены после обследования здоровых людей. Неопределённость влияния физической активности на глаукомный процесс, противоречивость приводимых результатов о степени её эффективности у больных глаукомой и пр. сохраняют значимость вопроса [5, 6, 7]. В связи с этим целью настоящего обзора явился анализ данных медицинской литературы, касающихся лечебно-профилактических возможностей физических нагрузок при первичной открытоугольной глаукоме, для чего проведён поиск литературных источников с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary за последние 30 лет. Поисковые термины включали: physical activity, physical exercises, primary open-angle glaucoma.

РАЗДЕЛ 1. ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Результаты исследований, посвящённых изучению влияния физических нагрузок на состояние ВГД у здоровых людей, неоднозначны, но в большинстве своём демонстрируют его снижение.

Значимым гипотензивным эффектом обладают изометрические физические упражнения. В зависимости от типа выполняемого упражнения, его продолжительности и интенсивности ВГД может понижаться более чем на 2 мм рт. ст. [7, 8, 9, 10]. При этом тренировки с отягощениями верхней части тела по сравнению с нижней имеют более продолжительный гипотензивный эффект [11]. Исключением из «гипотензивного правила» являются занятия тяжёлой атлетикой и упражнения с максимальной нагрузкой [12, 13]. Кроме того, высокий уровень физической подготовки способствует сглаживанию пикового подъёма ВГД в ответ на силовые упражнения по сравнению с размахами ВГД, наблюдающимися в аналогичных условиях у людей с низким уровнем физической подготовки [14].

По сравнению с изометрическими, динамические упражнения обуславливают в 1,5–2 раза более выраженное, но быстро проходящее снижение ВГД [8]. При этом понижение ВГД напрямую связывают с интенсивностью проводимых занятий [8, 10, 15, 16, 17]. Со-

гласно имеющимся данным, наибольшим гипотензивным эффектом обладают занятия бегом. J. Hong et al. говорят о снижении ВГД на 3,82 мм рт. ст. после 15 минут бега трусцой и последовавшем через 30 минут дополнительным его снижением на 1,14 мм рт. ст. [18]. По данным V.P. Kozobolis et al., тренировка на беговой дорожке, в соответствии с протоколом Bruce, с интенсивностью в 85 % от частоты сердечных сокращений привела к снижению ВГД на 5,6 мм рт. ст., определённому через 1 минуту после окончания теста. Однако продолжительность данного эффекта не превысила 30 минут [19]. Аэробные упражнения с использованием беговой дорожки со скоростью, эквивалентной 95 % (206,1 м/мин), 65 % (135,5 м/мин) и 45 % (88,4 м/мин) максимального потребления кислорода (МПК), значительно снижают ВГД при любой из указанных интенсивностей относительно исходного уровня. Самый интенсивный бег сопровождается наибольшим гипотензивным эффектом – 25 % против 12,8 % и 8,7 % при «средней» и «минимальной» нагрузках соответственно [15].

Велэргометрический тест, проведённый среди условно здоровых обследуемых в возрасте 66–85 лет, показал снижение ВГД на 2 мм рт. ст. и более у трети участников, отсутствие изменений – у 57 %. Наибольший гипотензивный эффект определён у субъектов с более высокими значениями ВГД до тестирования: у всех обследуемых с исходным уровнем ВГД выше 22 мм рт. ст. отмечалось снижение на 4–11 мм рт. ст. При этом изменение ВГД не было связано с интенсивностью и продолжительностью нагрузочной пробы [20].

Изучая долгосрочность гипотензивного эффекта физических нагрузок, J. Vera et al. было установлено, что кратковременные спринтерские велосипедные упражнения с малым сопротивлением в сравнении с таковыми с высоким уровнем сопротивления способны обеспечить более выраженное снижение ВГД, сохраняющееся на протяжении 6 недель. В то же время последние, проводимые систематически, формируют устойчивость ВГД в ответ на «острый спринт» с тяжёлой нагрузкой [21].

В целом регулярные занятия физкультурой и спортом, высокий уровень физической подготовки ведут к более низкому индивидуальному базовому уровню ВГД по сравнению с таковым у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, но непосредственный гипотензивный эффект упражнений у физически активных лиц существенно ниже [22]. По данным I.A. Qureshi et al., физическая подготовка с повышенным потреблением кислорода обеспечивает снижение исходного уровня ВГД примерно на 0,8 мм рт. ст., что, по мнению авторов, целесообразно принять во внимание как возможность «терапевтического применения» регулярных физических упражнений, в частности у больных глаукомой [23].

Статистически значимый гипотензивный эффект беговой дорожки отмечен и у больных ПОУГ. У 20 пациентов (средний возраст – 49,4 ± 8,4 года) с впервые выявленной ПОУГ, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, непосредственно после окончания занятия определено снижение ВГД в среднем на 1,8 и 2,1 мм рт. ст., через 60 минут по окончании бега – на 1,4 и 1,1 мм рт. ст. (пра-

вый и левый глаз соответственно). Изменения ВГД у мужчин были более выраженными [24]. По данным K. Natsis et al., снижение ВГД происходит у большинства больных ПОУГ вне зависимости от характера проводимой местной гипотензивной терапии (бета-блокаторы, аналоги простагландинов, селективные α_2 -адреномиметики) [25].

Ежедневное добавление 30-минутного бега трусцой к закапываниям Тимолола снизило ВГД на 6 мм рт. ст. через 4 недели исследования у пациентов с впервые выявленной ПОУГ и исходным ВГД, не превышающим 30 мм рт. ст. [26].

Приведённые данные подтверждают выводы, сделанные I.A. Qureshi более 25 лет назад, о существенном гипотензивном влиянии ходьбы, бега трусцой и быстрого «истошающего» бега как среди условно здоровых пациентов, так и у больных глаукомой. При этом у последних данный эффект в 3 раза более выражен по сравнению с здоровыми испытуемыми. Максимальной гипотензивной активностью обладают беговые упражнения: при беге трусцой величина снижения ВГД достигает $10,86 \pm 2,12$ мм рт. ст., при быстром беге – $12,86 \pm 2,05$ мм рт. ст. [16].

У пациентов с глаукомой (возраст 18–70 лет) наблюдалось дополнительное снижение ВГД на 2,78 мм рт. ст. после 10 минут упражнений на велоэргометре с максимальной интенсивностью 20 % W_{max} и на 4,9 мм рт. ст. – после 5 минут упражнений с 60 % W_{max} на фоне инстилляций аналогов простагландинов [17].

Говоря о продолжительности гипотензивного эффекта нагрузок у больных с нарушениями гидродинамики, следует отметить, что после прекращения занятий значения ВГД возвращаются к прежнему уровню в среднем в течение месяца. Достигнутое в течение 3 месяцев занятий на велоэргометре снижение ВГД на $4,6 \pm 0,4$ мм рт. ст. (на 20 %) на фоне повышения МПК на 30 % среди лиц с подозрением на глаукому вернулось к исходному уровню через 3 недели после прекращения занятий [27].

I. Necht et al. указывают на возможность снижения ВГД на 3,0 мм рт. ст. при помощи аэробных упражнений умеренной интенсивности, что, по мнению авторов, самостоятельного влияния на течение ПОУГ оказать не может, но в то же время совокупный эффект традиционной гипотензивной терапии с рядом изменений в образе жизни, в том числе с повышением физической активности больного, может быть значительным с точки зрения замедления прогрессирования заболевания [28].

Y. Yang et al. установили более выраженное снижение ВГД, вызванное физической велэргометрической нагрузкой, среди больных ПОУГ с миопией высокой степени по сравнению с пациентами, имеющими другие виды рефракции. Предположительно структурные и функциональные изменения в глазах большего размера, например, недостаточная перфузия сосудистой оболочки и сетчатки, могут привести к нарушению ауторегуляторной реакции и более значительным колебаниям ВГД после тренировки [17].

J. Vera et al., установив положительную связь между мощностно-силовыми характеристиками верхней части

тела у здоровых мужчин с их уровнем ВГД, предполагают существенное значение этой зависимости для контроля офтальмотонуса [29]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты, полученные группой египетских исследователей: сочетание силовых упражнений для верхних конечностей в режиме 3 раза в неделю в течение месяца с местной медикаментозной терапией позволяет получить дополнительный гипотензивный эффект, в 10 раз превышающий таковой у пациентов, получающих традиционную инстилляционную терапию, – 13,5 % на правом глазу и 16,45 % на левом глазу против соответственно 0,95 % и 1,7 % в группе сравнения после 1 месяца терапии [30].

До настоящего времени механизмы, обуславливающие гипотензивный эффект физических нагрузок, не ясны. Считается, что при динамических упражнениях триада изменений, способных приводить к снижению ВГД, включает в себя повышение осмолярности плазмы крови, нарастающее содержание лактата крови и понижение её pH. При этом кислотный сдвиг и его корреляция с уровнем ВГД характерны лишь для анаэробных упражнений [7]. Некоторые авторы не исключают связь гипотензивного процесса с повышением коллоидно-осмотического давления крови вследствие обезвоживания, но теория гиперосмолярности для всех динамических упражнений по-прежнему пользуется наибольшей поддержкой [31].

В то же время стимуляция симпатической нервной системы в ожидании и во время стресса физической нагрузкой может сопровождаться выработкой значительного количества адреналина и норадреналина. Высвобождение этих медиаторов способствует снижению ВГД за счёт уменьшения сопротивления оттоку и, более того, за счёт понижения скорости образования внутриглазной жидкости [32].

Гипотензивный эффект изометрических нагрузок прочно связывают с состоянием гипокании. Вместе с тем существует предположение о пока неизвестном самостоятельном факторе гипервентиляции, также участвующем в снижении ВГД в условиях статического напряжения [7].

Одно из возможных объяснений гипотензивного эффекта физических упражнений может быть связано с увеличением размерных характеристик шлеммова канала в послетренировочном периоде. Y. Yuan et al. после получасовой аэробной тренировки на беговой дорожке методом SS-ОСТ определили увеличение площади поперечного сечения синуса у здоровых испытуемых с $151,84 \pm 52,76$ до $198,23 \pm 53,70$ пикселей, у больных ПОУГ – с $80,48 \pm 59,54$ до $99,20 \pm 54,87$ пикселей. Данные изменения были ассоциированы с статистически значимым снижением ВГД и не зависели от применения местной медикаментозной гипотензивной терапии [33].

Однако существуют работы, отражающие противоположный гипотензивному эффект физической активности либо отсутствие её влияния. Чаще всего это связано с определёнными видами спорта и/или характером выполняемых упражнений, формами ПОУГ [14, 34, 35, 36].

Установлено, что различные упражнения (игра в баскетбол, беговая дорожка, бег трусцой) вызывают повышение ВГД у пациентов с пигментной формой глаукомы

или синдромом пигментной дисперсии ввиду западения радужки, индуцированного нагрузкой, и последующего её трения о волокна цинновой связки с высвобождением пигмента, блокирующего дренажную систему глаза. Известны рекомендации проведения лазерной иридэктомии или инстилляций пилокарпина перед упражнениями, способные предотвратить повышение ВГД [10, 37].

Не безупречными с точки зрения влияния на ВГД являются занятия йогой. Если йогическая пранаяма (управление жизненной энергией) с диафрагмальным дыханием считаются потенциальными вспомогательными методами лечения пациентов с глаукомой (ежедневные занятия в течение полугода позволяют снизить ВГД на 6 мм рт. ст. за счёт стимуляции гипометаболического состояния и парасимпатического доминирования) [38], то положение стойки на голове повышает ВГД примерно в 2 раза и в процессе выполнения упражнения, и после его окончания, что характерно, в том числе, для больных глаукомой [10]. По данным J.V. Jasien et al., положения йоги Adho Mukha Svanasana (поза «собака мордой вниз»), Uttanasana (поза интенсивного вытяжения), Halasana (поза «плуга») и Viparita Karani (поза «перевернутой свечи») провоцируют подъём ВГД как среди условно здоровых лиц, так и среди больных глаукомой от 6 до 11 мм рт. ст. При этом ВГД повышается в течение первой минуты после принятия положения тела в упражнении йоги, а возвращается к значениям, близким к базовым, после принятия сидячего положения и через 10 последующих минут пребывания в таковом. Наибольший подъём ВГД наблюдается после принятия позы Adho Mukha Svanasana – с 17 [12; 23] до 28 [19; 38] мм рт. ст. – и является сопоставимым в обеих группах. Развитие офтальмогипертензии авторы объясняют повышением давления в орбитальных, эписклеральных, хориоидальных венах, а также увеличением толщины и объёма сосудистой оболочки, связанным с повышением внутричерепного давления вследствие происходящего изменения положения тела [34].

Известны подъёмы ВГД у занимающихся тяжёлой атлетикой или у лиц, испытывающих иные максимальные физические нагрузки. В частности, у тяжелоатлетов, по сути выполняющих манёвр Вальсальвы, возможен прирост ВГД до 15 мм рт. ст., что авторы объясняют повышением внутричерепного давления, в итоге препятствующего глазному венозному оттоку [7, 12, 13]. Захваты рук, приседания также могут сопровождаться подъёмом ВГД на 31–46 % и 18–35 % соответственно [10, 35]. Прогрессивное повышение ВГД во время изометрических усилий, сочетающихся с задержкой дыхания, наблюдали и другие исследователи. «25-секундная Вальсальва» (2 цикла, состоящих из 25 секунд манёвра Вальсальвы и 5 секунд нормального дыхания) демонстрировала более высокий прирост ВГД в сравнении с «10-секундной Вальсальвой» (3 цикла, состоящих из 10-секундной задержки дыхания и 10 секунд нормального дыхания) [39].

J. Vera et al. при оценке влияния на ВГД приседаний, военного жима, сгибания бицепсов и подъёмов на носки (10 повторений) во время их выполнения установили прогрессивное повышение ВГД ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,531$), зависящее от типа упражнения ($p = 0,020$; $\eta^2 = 0,125$). У здо-

ровых молодых людей приседания отличались наиболее высоким приростом ВГД по сравнению с другими упражнениями, а подъёмы на носки приводили к минимальному увеличению ВГД в сравнении с военным жимом и сгибанием бицепсов [36, 40].

Влияние плавательных упражнений на состояние ВГД разноречиво. Как правило, обычное плавание не провоцирует острых подъёмов ВГД. У 12 хорошо подготовленных спортсменов-любителей после 500-километрового эстафетного плавания прирост ВГД в среднем составил 1,1 мм рт. ст. ($p > 0,05$) при отсутствии статистически значимой корреляции с кардиореспираторной аэробной подготовкой, определяемой с помощью показателя МПК и метаболического эквивалента (МЕТ). У четверти пациентов отмечена тенденция к снижению ВГД, в половине случаев ВГД оставалось стабильным [41].

Потенциально опасными для больных глаукомой могут быть занятия плаванием с использованием плавательных очков, так как последние могут существенно повышать ВГД и уменьшать приток крови к головке зрительного нерва [37, 42, 43]. А.Р. Paula et al. отметили рост ВГД у 35 здоровых добровольцев на 10 мм рт. ст. через 2 минуты заплыва [43].

Кроме того, определённую осторожность необходимо проявлять страдающим глаукомой и практикующим подводное плавание с аквалангом и прыжки с тарзанки [10].

Работа D. Janicijevic et al., проведённая в рамках профилактических мероприятий против COVID-19, демонстрирует безопасность использования как хирургических масок, так и масок FFP2/N95 больными ПОУГ в состоянии покоя. Однако из-за повышения ВГД, наблюдаемого при ходьбе с маской FFP2/N95, пациентам с ПОУГ во время их физической активности следует считать приоритетным использование хирургических масок [44].

Кроме того, привычно считающиеся полезными занятия на велоэргометре, при 20-минутной субмаксимальной нагрузке способствовали появлению ночных пиков ВГД у 6 из 12 пациентов в возрасте 45–65 лет, страдающих ПОУГ, в то время как в процессе тренировки и сразу по её окончании заметных изменений ВГД выявлено не было [45].

В 2016 г. С.W. McMonnies в развитие вопроса о противопоказаниях к физической активности при ПОУГ опубликовал литературный обзор, в котором основное внимание уделил объективизации ограничений для занятий определёнными упражнениями пациентам из группы риска по глаукоме. Однако в своём заключении он отмечает недостаточность доказательной базы по данному вопросу и предлагает проведение тонометрической оценки и других исследований, контролирующих уровень гидратации глаза, в частности в ходе выполнения динамических упражнений [5].

РАЗДЕЛ 2. ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ И ИНТРАОКУЛЯРНАЯ ГЕМОДИНАМИКА

Несмотря на сложность патогенетических механизмов глаукомного процесса, роль нарушений глазно-

го кровотока не вызывает сомнений как для его развития, так и для прогрессирования. Проанализировав работы, посвящённые влиянию физических упражнений на глазную гемодинамику, D. Risner et al. отмечают непостоянное и кратковременное увеличение перфузии глаза после их окончания [7]. При этом её увеличению способствуют как изометрические, так и динамические упражнения. В целом у здоровых людей вследствие сохранённых ауторегуляторных механизмов глазная перфузия остаётся относительно стабильной. Устойчивость перфузии обуславливается сужением интраокулярных сосудов, повышением сопротивления хориоидального русла [46] и при изометрических упражнениях не коррелирует с содержанием углекислого газа в крови [7]. Вместе с тем срыв механизмов ауторегуляции отмечается при повышении перфузионного давления более чем на 67–70 % от исходного уровня [7]. Постоянство глазной перфузии в большей мере характерно для тренированных людей. По данным J. Vera et al., 5 минут периода восстановления недостаточно для достижения исходных значений как давления перфузии глаза, так и ВГД лишь нетренированным испытуемым, проходящим максимальный тест на тредмиле [47].

Считается, что сосудистая ауторегуляция, вызванная физическими нагрузками, зависит от взаимодействия вазодилататоров (оксид азота) и вазоконстрикторов (эндотелин-1). В качестве доказательной базы авторы приводят данные о повышении концентрации метаболитов оксида азота после двойного двухступенчатого теста, о минимальном изменении диаметра ретинальных вен в ответ на введение ингибитора оксида азота в ходе 6-минутного сжатия руки, об увеличении кровотока в головке зрительного нерва на фоне ингибирования рецепторов эндотелина-1 типа А антагонистом ET-1 BQ-123 [10].

Учитывая повышающий глазной кровотока эффект антиоксидантов [48] и присущие физическим нагрузкам антиоксидантные свойства [49], можно говорить о дополнительном механизме положительного влияния физической активности на интраокулярную гемодинамику.

Морфометрически «сосудистый эффект» физических нагрузок у здоровых молодых людей проявляется увеличением толщины и объёма хориоидальной оболочки в субфовеальной области, 3-миллиметровой носовой и 6-миллиметровой верхней зонах через 3 минуты после выполнения аэробных физических упражнений и уменьшением значений обоих показателей во всех исследуемых областях в последующие 7 минут [50].

ЭПИК-Норфолкское исследование на основании результатов изучения взаимосвязи между общей физической активностью индивида и имеющимся на момент исследования глазным перфузионным и системным диастолическим артериальным давлением среди 5650 участников в возрасте от 48 до 90 лет установило прямую связь между низким уровнем глазного перфузионного давления и малой физической активностью. При этом связь между физической активностью и перфузионным давлением не зависела от ВГД, но в значи-

тельной степени опосредовалась диастолическим артериальным давлением [51].

N. Portmann et al., проанализировав реакцию хориоидального кровотока в «субмакулярной зоне» на изометрическую нагрузку с помощью вигориметра Мартина у нелеченных пациентов с глаукомой и глазной гипертензией, определили более высокий уровень кровотока в исходном состоянии в здоровых глазах по сравнению с другими группами (5126 ± 1487 , 4186 ± 1011 и 4437 ± 1372 произвольных единиц; $p = 0,003$). Гемодинамическая реакция на физическую нагрузку была в 2 раза выше у больных ПОУГ в сравнении со здоровыми людьми ($+8,1 \pm 8,0$ % против $+3,7 \pm 6,7$ %; $p = 0,007$) и погранично выше, чем у больных с офтальмогипертензией ($+5,0 \pm 8,0$ %; $p = 0,051$). Более выраженное увеличение глазного кровотока у пациентов с ПОУГ на фоне индуцированного физической нагрузкой повышения артериального давления, которое было исходно более низким в группах с глаукомой и офтальмогипертензией, авторы связывают с менее активной регуляторной способностью у пациентов с глаукомой [52].

Сравнивая аномальную ауторегуляцию кровотока в головке зрительного нерва с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у 40 пациентов с глаукомой и 40 здоровых людей во время трёх периодов изометрических упражнений, каждый из которых состоял из 2-минутного захвата, A.M. Bata et al. установили повышение глазного перфузионного давления во все периоды захвата рук в обеих группах. При этом у 4 пациентов с глаукомой отмечалось последовательное увеличение кровотока более чем на 10 %, в то время как у здоровых людей подобного эффекта не наблюдалось ($p = 0,035$) [53].

Вместе с тем глазная перфузия продемонстрировала своё значительное снижение в случаях приседаний и упражнений на жим, приводящих к мышечной недостаточности ($p = 0,001$; $\eta^2 = 0,364$) [36].

Оценка вызванных 40-минутной циклоэргометрией изменений параметров глазного кровотока у пациентов с ПОУГ, получающих местное гипотензивное лечение, продемонстрировала значительное, но кратковременное увеличение параметров глазного кровотока. В среднем амплитуда глазного пульса и глазное перфузионное давление повысились на 58,8 % и 21,7 % соответственно. В течение 30 минут после тренировки значения данных показателей сохранялись выше исходного уровня. Согласно результатам регрессионного анализа, статистически значимых ассоциаций с ВГД, средним АД, возрастом пациентов у глазного перфузионного давления не выявлено [54].

Полученные результаты ставят вопросы либо о полезности физических упражнений для больных глаукомой и возможном их влиянии на прогрессирование заболевания, либо лишь о безвредности воздействия на течение глаукомного процесса ввиду кратковременности положительного «сосудистого эффекта». Однако ввиду малочисленности работ данной направленности ответить на него в настоящее время не представляется возможным.

РАЗДЕЛ 3. НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В последние годы множится количество исследований, посвящённых нейропротекторным возможностям физических нагрузок. В свете рассматриваемого вопроса данный эффект прежде всего связывают с их гипотензивным воздействием [55].

Помимо этого, установлено, что защитная роль физических упражнений опосредуется усиленной экспрессией в сетчатке BDNF [56, 57] – нейротрофического фактора головного мозга, тормозящего потерю ретинальных ганглиозных клеток, – в условиях экспериментальной хронической глаукомы и острой офтальмогипертензии [58]. Доказательной базой послужило электроретинографически подкреплённое купирование изменений ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), вызванных острой офтальмогипертензией (до 50 мм рт. ст.) вследствие ежедневных 60-минутных занятий плаванием [56, 57].

Другие нейротрофины, включая нейротрофический фактор роста (NGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), также продемонстрировали нейропротекторные эффекты относительно ГКС, однако их роль в нейрозащите, опосредованной физической нагрузкой, не определена [59].

Кроме того, в эксперименте установлено, что упражнения способны снижать степень митохондриальной дисфункции, препятствовать окислительному стрессу структур сетчатки, что предполагает их эффективность в отношении сохранения ГКС и предотвращения утраты зрительных функций вследствие ПОУГ [60].

Косвенным подтверждением данного предположения является благоприятное воздействие физических упражнений при лечении болезни Альцгеймера, одного из видов митохондриальной патологии, вместе с ПОУГ входящей в группу нейродегенеративных заболеваний головного мозга [61, 62, 63, 64].

РАЗДЕЛ 4. ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ КАК ФАКТОР РИСКА/АНТИРИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

S.C. Lin et al., обследовав 11 246 человек в возрасте 40 лет и старше в рамках Национального обследования здоровья и питания в Корее за 2008–2011 гг., в том числе 336 (2,7 %) больных глаукомой, определили более высокую вероятность развития ПОУГ у субъектов, активно использующих физические нагрузки 7 дней в неделю, по сравнению с теми, кто тренировался трижды в неделю (отношение шансов (ОШ) – 3,33; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,16–9,54). По сравнению с умеренной интенсивностью упражнений, их высокая степень (согласно классификации Американского колледжа спортивной медицины) также ассоциирована с большей распространённостью глаукомы. При этом связь частоты и высокой интенсивности упражнений с заболеванием глаукомой у мужчин обнаруживалась в 6 раз чаще, чем у женщин [65].

Изнурительные упражнения связаны с накоплением свободных радикалов, вызывающих структурные повреждения или воспалительные реакции, чем отчасти можно объяснить приведённые результаты, принимая во внимание роль окислительного стресса в патогенезе ПОУГ [14].

В относительное противоречие вступают результаты исследования, проведённого в Японии. Увеличение частоты физических нагрузок (количества раз в неделю) и продолжительности упражнений (количества минут в неделю) статистически значимо связано со снижением ВГД после корректировки на возраст, пол, систолическое артериальное давление, наличие диабета, содержание холестерина фракций крови, значения индекса массы тела, привычку к курению, потребление алкоголя и пр., что может служить фактором антириска развития глаукомного процесса [66].

О предполагаемом положительном влиянии физических нагрузок на течение глаукомного процесса сообщают C.I. Perez et al., K. Barton et al. и др. [6, 67].

H. Olszewska et al. утверждают, что недостаточная физическая активность является важным и недооценённым фактором, предрасполагающим к прогрессированию ПОУГ. Вывод сделан на основании результатов оценки анамнестической досуговой и текущей семидневной физической активности: продолжительность текущей активности с интенсивностью 4 МЕТ была статистически значимо короче у больных ПОУГ. Анамнестическая активность была также значительно ниже среди больных глаукомой и не зависела от половой принадлежности пациентов [68].

N.F. Meier et al. при изучении ассоциаций физической активности и кардиореспираторного фитнеса с риском развития глаукомы среди 9519 испытуемых диагностировали развитие глаукомы в 128 случаях (средний период наблюдения – $5,7 \pm 4,3$ года). При этом значительно более низкий риск развития глаукомы (отношение рисков (ОР) – 0,53; 95% ДИ: 0,35–0,79) был определён у лиц, уровень физической активности которых, оцениваемый по самооценке занятий в свободное время, составлял ≥ 500 метаболических эквивалентов минут (МЕТ-мин) в неделю по сравнению с неактивными людьми (0 МЕТ-мин в неделю). Пациенты с высоким уровнем физической подготовки, согласно тесту с максимальной нагрузкой на беговой дорожке, также имели значительно более низкий риск развития глаукомы (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,38–0,95). При сочетании высоких уровней физической активности и физической подготовки определялся самый низкий риск развития глаукомы (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,31–0,79) [69].

Согласно Роттердамским критериям, у обследуемых с активным образом жизни по сравнению с физически пассивными людьми шансы развития глаукомы снижены на 58 % (ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,25–0,70). При оценке по изображениям диска зрительного нерва у лиц с умеренными объёмами активной деятельности шансы развития глаукомы снижаются на 95 % (ОШ = 0,05; 95% ДИ: 0,01–0,56) [70].

Диагностировав в течение года ПОУГ у 303 из 27 051 человек, R. Kawakami et al. установили обратную зависимость

между частотой глаукомы и величиной индекса мышечной работоспособности, рассчитанного с использованием суммированного z-показателя, зависящего от возраста и пола, силы хвата, вертикального прыжка, баланса на одной ноге, переднего наклона и времени реакции всего тела (WBSRT, whole body simple reaction time), измеренного с помощью чувствительного к давлению мата. Тестами, определяющими высокий риск развития ПОУГ, являются вертикальный прыжок и WBSRT [71].

Целесообразность вечерних прогулок при ПОУГ, рекомендуемых отечественными офтальмологами на протяжении нескольких десятилетий [2], косвенно подтверждают китайские исследователи. Контролируя в течение недели суточную физическую активность у пациентов, носящих акселерометр на правом запястье в течение более чем 10 часов ежедневного бодрствования, X. Pan et al. предположили снижение вероятности прогрессирования ПОУГ у тех больных, которые привычно использовали активные физические упражнения в вечернее время (с 18.00 до 20.00). Именно у этих пациентов отмечена минимальная отрицательная динамика состояния периферического зрения [72]. S. Yokota et al. также указывают на более медленное прогрессирование ПОУГ среди пациентов, ведущих активный физический образ жизни. По их данным, динамика значений показателя MD составляет $+0,20 \pm 0,20$ дБ/год в группе физически активных лиц против $-0,53 \pm 0,18$ дБ/год в группе малоподвижных пациентов ($p = 0,01$) [73].

Положительный периметрический эффект ежедневной ходьбы у больных глаукомой отмечают американские исследователи: замедление потери светочувствительности в среднем на 10 % ассоциируется с дополнительными 5000 ежедневными шагами или 2,6 часа иных активных двигательных нагрузок [74].

Учитывая известный дисбаланс между ВГД и внутричерепным давлением при глаукоме псевдонормального давления, D.S.C. Lam et al. говорят о важности физических упражнений, прежде всего для этой группы пациентов [75]. О необходимости занятий аэробными видами спорта всеми больными ПОУГ сообщают J. Moreno-Montañés et al. [76]. Об этом свидетельствуют результаты анкетирования 287 пациентов, в том числе 190 больных ПОУГ, среди которых физически активных лиц было в 1,3 раза больше в сравнении с группой контроля. Полученные данные авторы объясняют желанием «глаукомных пациентов» позитивно повлиять на течение заболевания после его выявления [77].

Вместе с тем, результаты проведенного Y.X. Wang et al. многофакторного анализа свидетельствуют об отсутствии какой-либо связи уровня физической активности и открытоугольной глаукомы, в отличие от известного положительного альянса физических нагрузок с распространенностью и течением диабетической ретинопатии [78, 79, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на более чем полувековую историю вопроса о взаимоотношениях физической ак-

тивности и ПОУГ, окончательного его решения не произошло. Нередко проводимые исследования, в том числе работы последних лет, демонстрируют противоположные выводы.

Сочетание гипотензивного, сосудистого, нейропротекторного эффектов физических нагрузок позволяет рассматривать их как одно из нефармакологических средств борьбы с прогрессированием глаукомного процесса.

По всей вероятности, не будучи альтернативой традиционной антиглаукоматозной терапии, физическая активность может быть эффективным её дополнением, прежде всего у молодых пациентов с начальными проявлениями ПОУГ. Ограничение, усиление физической активности либо поддержание её привычного уровня у пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ представляется целесообразным рекомендовать с учётом возраста, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, состояния зрительных функций и пр. каждого конкретного пациента. Недостаточная осведомлённость о влиянии физических упражнений на офтальмологический статус больных, оперированных по поводу ПОУГ, затрудняет принятие решения о показаниях к их применению в данной группе пациентов.

В целом индивидуального рассмотрения требуют вид рекомендуемых упражнений, их интенсивность, дозированность и режим выполнения. Желательна стандартизация комплекса диагностических обследований, что позволит повысить качество интерпретации полученных функциональных и морфометрических результатов, укрепит доказательную базу влияния физических нагрузок на глаукоматозный процесс.

По нашему мнению, чтобы ответить на данные и иные вопросы, касающиеся обсуждаемой темы, требуется проведение более масштабных и долгосрочных исследований с привлечением офтальмологов, врачей-интернистов, специалистов по лечебной физкультуре и спортивной медицине.

Финансирование

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. *Патогенез и лечение периферической открытоугольной глаукомы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Нестеров А.П. *Глаукомы*. М.: МИА; 2008.
3. Caprioli J, Coleman AL. Blood flow in glaucoma discussion. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(5): 704-712. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018
4. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(1): 36-42. doi: 10.1016/j.coph.2012.09.003

5. McMonnies CW. Intraocular pressure and glaucoma: Is physical exercise beneficial or a risk? *J Optom.* 2016; 9(3): 139-147. doi: 10.1016/j.optom.2015.12.001
6. Perez CI, Singh K, Lin S. Relationship of lifestyle, exercise, and nutrition with glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30(2): 82-88. doi: 10.1097/ICU.0000000000000553
7. Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS, Siesky B, McCranor L, Harris A. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: A review. *J Glaucoma.* 2009; 18(6): 429-436. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818fa5f3
8. Avunduk AM, Yilmaz B, Sahin N, Kapicioglu Z, Dayanir V. The comparison of intraocular pressure reductions after isometric and isokinetic exercises in normal individuals. *Ophthalmologica.* 1999; 213(5): 290-294. doi: 10.1159/000027441
9. Ezhilnila S, Brinda S, Meena A, Samuel PJ. Effect of isometric handgrip exercise on intraocular pressure among healthy adult males. *Comp Exerc Physiol.* 2021; 17(2): 137-141. doi: 10.3920/CEP200048
10. Zhu MM, Lai JSM, Choy BNK, Shum JWH, Lo ACY, Ng ALK, et al. Physical exercise and glaucoma: a review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(6): e676-e691. doi: 10.1111/aos.13661
11. Chromiak JA, Abadie BR, Braswell RA, Koh YS, Chitek DR. Resistance training exercises acutely reduce intraocular pressure in physically active men and women. *J Strength Cond Res.* 2003; 17(4): 715-720. doi: 10.1519/1533-4287(2003)017<0715:rteari>2.0.co;2
12. Brody S, Erb C, Veit R, Rau H. Intraocular pressure changes: The influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol.* 1999; 51(1): 43-57. doi: 10.1016/s0301-0511(99)00012-5
13. Dickerman RD, Smith GH, Langham-Roof L, McConathy WJ, East JW, Smith AB. Intraocular pressure changes during maximal isometric contraction: Does this reflect intra-cranial pressure or retinal venous pressure? *Neurol Res.* 1999; 21(3): 243-246. doi: 10.1080/01616412.1999.11740925
14. Vera J, Jiménez R, Redondo B, Cárdenas D, García-Ramos A. Fitness level modulates intraocular pressure responses to strength exercises. *Curr Eye Res.* 2018; 43(6): 740-746. doi: 10.1080/02713683.2018.1431289
15. Bulson R, Henry S, Houser R, Tang C. Effect of aerobic exercise of three different intensities on intraocular pressure. *Optom Vis Perf.* 2020; 8(1): 7-14.
16. Qureshi IA. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol.* 1995; 45(4): 561-569. doi: 10.2170/jjphysiol.45.561.16
17. Yang Y, Li Z, Wang N, Wu L, Zhen Y, Wang T, et al. Intraocular pressure fluctuation in patients with primary open-angle glaucoma combined with high myopia. *J Glaucoma.* 2014; 23(1): 19-22. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825afc9d
18. Hong J, Zhang H, Kuo DS, Wang H, Huo Y, Yang D, et al. The short-term effects of exercise on intraocular pressure, choroidal thickness and axial length. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104294. doi: 10.1371/journal.pone.0104294
19. Kozobolis VP, Detorakis ET, Konstas AG, Achtopoulos AK, Diamandides ED. Retrobulbar blood flow and ophthalmic perfusion in maximum dynamic exercise. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 36(2): 123-129. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01646.x
20. Era P, Pärssinen O, Kallinen M, Suominen H. Effect of bicycle ergometer test on intraocular pressure in elderly athletes and controls. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993; 71(3): 301-307. doi: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb07139.x
21. Vera J, García-Ramos A, Redondo B, Cárdenas D, De Moraes CG, Jiménez R. Effect of a short-term cycle ergometer sprint training against heavy and light resistances on intraocular pressure responses. *J Glaucoma.* 2018; 27(4): 315-321. doi: 10.1097/IJG.0000000000000893
22. Qureshi IA. Effects of exercise on intraocular pressure in physically fit subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23(8): 648-652. doi: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb01751.x
23. Qureshi IA, Xi XR, Huang YB, Wu XD. Magnitude of decrease in intraocular pressure depends upon intensity of exercise. *Korean J Ophthalmol.* 1996; 10(2): 109-115. doi: 10.3341/kjo.1996.10.2.109
24. Umoh IC, Olawoye OO, Baiyeroju AM. Changes in intraocular pressure after exercise in newly diagnosed glaucoma patients and normal subjects – A pilot study. *Afr J Biomed Res.* 2020; 23(SE1): 43-46.
25. Natsis K, Asouhidou I, Nousios G, Chatzibalas T, Vlasis K, Karabatakis V. Aerobic exercise and intraocular pressure in normotensive and glaucoma patients. *BMC Ophthalmol.* 2009; 9: 6. doi: 10.1186/1471-2415-9-6
26. Agrawal A. A prospective study to compare safety and efficacy of various anti-glaucoma agents and evaluate the effect of aerobic exercise on intra-ocular pressure in newly diagnosed primary open angle glaucoma patients in a tertiary care hospital. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcome Res.* 2015; 18(7): A415. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1003
27. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(8): 1096-1098. doi: 10.1001/archoph.1991.01080080056027
28. Hecht I, Achiron A, Man V, Burgansky-Eliash Z. Modifiable factors in the management of glaucoma: A systematic review of current evidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255(4): 789-796. doi: 10.1007/s00417-016-3518-4
29. Vera J, Jiménez R, García-Ramos A, Cárdenas D. Muscular strength is associated with higher intraocular pressure in physically active males. *Optom Vis Sci.* 2018; 95(2): 143-149. doi: 10.1097/OPX.0000000000001169
30. Zizi M. Resisted exercises for modulation of intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma: A randomized clinical trial. *J Clin Anal Med.* 2019; 10(2): 225-229. doi: 10.4328/JCAM.6061
31. Martin B, Harris A, Hammel T, Malinovsky V. Mechanism of exercise induced ocular hypotension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(5): 1011-1015.
32. Esfahani MA, Gharipour M, Fesharakinia H. Changes in intraocular pressure after exercise test. *Oman J Ophthalmol.* 2017; 10(1): 17-20. doi: 10.4103/0974-620X.200689
33. Yuan Y, Lin TPH, Gao K, Zhou R, Radke NV, Lam DSC, et al. Aerobic exercise reduces intraocular pressure and expands Schlemm's canal dimensions in healthy and primary open-angle glaucoma eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(5): 1127-1134. doi: 10.4103/ijo.IJO_2858_20
34. Jasien JV, Jonas JB, de Moraes CG, Ritch R. Intraocular pressure rise in subjects with and without glaucoma during four common yoga positions. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0144505. doi: 10.1371/journal.pone.0144505

35. Vera J, García-Ramos A, Jiménez R, Cárdenas D. The acute effect of strength exercises at different intensities on intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(11): 2211-2217. doi: 10.1007/s00417-017-3735-5
36. Vera J, Jiménez R, Redondo B, Torrejón A, De Moraes CG, García-Ramos A. Effect of the level of effort during resistance training on intraocular pressure. *Eur J Sport Sci*. 2019; 19(3): 394-401. doi: 10.1080/17461391.2018.1505959
37. Flammer J. *Glaucoma: A guide for patients, an introduction for care-providers, a quick reference*. Bern: Hogrefe & Huber Publ.; 2006.
38. Udenia H, Mittal S, Agrawal A, Singh A, Singh A, Mittal SK. Yogic pranayama and diaphragmatic breathing: Adjunct therapy for intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma: A randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2021; 30(2): 115-123. doi: 10.1097/IJG.0000000000001697
39. Vera J, Redondo B, Perez-Castilla A, Koulieris GA, Jiménez R, Garcia-Ramos A. The intraocular pressure response to lower-body and upper-body isometric exercises is affected by the breathing pattern. *Eur J Sport Sci*. 2021; 21(6): 879-886. doi: 10.1080/17461391.2020.1790670
40. Vera J, Redondo B, Koulieris G, Torrejón A, Jiménez R, Garcia-Ramos A. Intraocular pressure responses to four different isometric exercises in men and women. *Optom Vis Sci*. 2020; 97(8): 648-653. doi: 10.1097/OPX.0000000000001545
41. Nowak M, Gajda R, Drygas W, Rębowska E, Dzikowska-Zaborszczyk E, Kwaśniewska M. Effect of repeated endurance exercise on intraocular pressure in healthy subjects: A prospective pilot study based on a 500-km swim relay. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica*. 2020; 122(2): 54-59. doi: 10.5114/ko.2020.96557
42. Jiménez R, Molina R, García JA, Redondo B, Vera J. Wearing swimming goggles reduces central corneal thickness and anterior chamber angle, and increases intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 2020; 45(5): 535-541. doi: 10.1080/02713683.2019.1662056
43. Paula AP, Paula JS, Silva MJ, Rocha EM, De Moraes CG, Rodrigues ML. Effects of swimming goggles wearing on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma*. 2016; 25(10): 860-864. doi: 10.1097/IJG.0000000000000482
44. Janicijevic D, Redondo B, Jiménez R, Lacorzana J, García-Ramos A, Vera J. Intraocular pressure responses to walking with surgical and FFP2/N95 face masks in primary open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259(8): 2373-2378. doi: 10.1007/s00417-021-05159-3
45. Bozkurt B, Okudan N, Belviranlı M, Oflaz AB. The evaluation of intraocular pressure fluctuation in glaucoma subjects during submaximal exercise using an ocular telemetry sensor. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1): 89-94. doi: 10.4103/ijo.IJO_585_18
46. Pournaras CJ, Riva CE, Bresson-Dumont H, De Gottrau P, Bechetoille A. Regulation of optic nerve head blood flow in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2004; 14(3): 226-235. doi: 10.1177/112067210401400307
47. Vera J, Jiménez R, Redondo B, García-Ramos A, Cárdenas D. Effect of a maximal treadmill test on intraocular pressure and ocular perfusion pressure: The mediating role of fitness level. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(3): 506-512. doi: 10.1177/1120672119832840
48. Harris A, Gross J, Moore N, Do T, Huang A, Gama W, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(2): e237-e241. doi: 10.1111/aos.13530
49. Thirupathi A, de Souza CT. Multiregulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem*. 2017; 73(4): 487-494. doi: 10.1007/s13105-017-0576-y
50. Insa-Sánchez G, Fuentes-Broto L, Cobos A, Orduña Hospital E, Segura F, Sanchez-Cano A, et al. Choroidal thickness and volume modifications induced by aerobic exercise in healthy young adults. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(4): 604-612. doi: 10.1159/000511201
51. Yip JL, Broadway DC, Luben R, Garway-Heath DF, Hayat S, Dalzell N, et al. Physical activity and ocular perfusion pressure: The EPIC-Norfolk eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(11): 8186-8192. doi: 10.1167/iovs.11-8267
52. Portmann N, Gugleta K, Kochkorov A, Polunina A, Flammer J, Orgul S. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(10): 7068-7073. doi: 10.1167/iovs.11-7758
53. Bata AM, Fondi K, Witkowska KJ, Werkmeister RM, Hommer A, Vass C, et al. Optic nerve head blood flow regulation during changes in arterial blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(1): e36-e41. doi: 10.1111/aos.13850
54. Gracitelli CPB, de Faria NVL, Almeida I, Dias DT, Vieira JM, Dorairaj S, et al. Exercise-induced changes in ocular blood flow parameters in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmic Res*. 2020; 63(3): 309-313. doi: 10.1159/000501694
55. Tribble JR, Hui F, Jøe M, Bell K, Chrysostomou V, Crowston JG, et al. Targeting diet and exercise for neuroprotection and neurorecovery in glaucoma. *Cells*. 2021; 10(2): 295. doi: 10.3390/cells10020295
56. Chrysostomou V, Galic S, van Wijngaarden P, Trounce IA, Steinberg GR, Crowston JG. Exercise reverses age-related vulnerability of the retina to injury by preventing complement-mediated synapse elimination via a BDNF-dependent pathway. *Aging Cell*. 2016; 15(6): 1082-1091. doi: 10.1111/accel.12512
57. Chrysostomou V, Kezic JM, Trounce IA, Crowston JG. Forced exercise protects the aged optic nerve against intraocular pressure injury. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(7): 1722-1725. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.019
58. Feng L, Chen H, Yi J, Troy JB, Zhang HF, Liu X. Long-term protection of retinal ganglion cells and visual function by brain-derived neurotrophic factor in mice with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(8): 3793-3802. doi: 10.1167/iovs.16-19825
59. Boia R, Ruzafa N, Aires ID, Pereiro X, Ambrósio AF, Vecino E, et al. Neuroprotective strategies for retinal ganglion cell degeneration: Current status and challenges ahead. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2262. doi: 10.3390/ijms21072262
60. Kim CS, Park S, Chun Y, Song W, Kim HJ, Kim J. Treadmill exercise attenuates retinal oxidative stress in naturally-aged mice: An immunohistochemical study. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(9): 21008-21020. doi: 10.3390/ijms160921008
61. Bernardo TC, Marques-Aleixo I, Beleza J, Oliveira PJ, Ascensão A, Magalhães J. Physical exercise and brain mitochondrial fitness: The possible role against Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2016; 26(5): 648-663. doi: 10.1111/bpa.12403

62. Chen YY, Lai YJ, Yen YF, Shen YC, Wang CY, Liang CY, et al. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018; 8(11): e022987. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022987 68
63. Прокопенко С.В., Баранкин Б.В., Марьяна Н.М., Можайко Е.Ю., Зубрицкая Е.М., Чанчигова Н.Г., и др. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием ПЭТ/КТ: Клиническое наблюдение. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 114(6): 67-73. doi: 10.20333/2500136-2018-6-67-73
64. Коберская Н.Н. Роль митохондриальной дисфункции при болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2019; 12: 34-40. doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-34-40
65. Lin SC, Wang SY, Pasquale LR, Singh K, Lin SC. The relation between exercise and glaucoma in a South Korean population-based sample. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171441. doi: 10.1371/journal.pone.0171441
66. Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Yoshida D, Kishimoto H, Hashimoto S, et al. Long-term regular exercise and intraocular pressure: The Hisayama study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(11): 2461-2469. doi: 10.1007/s00417-019-04441-9
67. Barton K, Gazzard G, Jayaram H. Sharing best practice and landmark evidence in glaucoma care. *Eye News*. 2019; 26(2). URL: <https://www.eyenews.uk.com/features/ophthalmology/post/sharing-best-practice-and-landmark-evidence-in-glaucoma-care> [date of access: 18.05.2021].
68. Olszewska H, Kosny J, Jurowski P, Jegier A. Physical activity of patients with a primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2020; 13(7): 1102-1108. doi: 10.18240/ijo.2020.07.14
69. Meier NF, Lee DC, Sui X, Blair SN. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and incident glaucoma. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(11): 2253-2258. doi: 10.1249/MSS.0000000000001692
70. Tseng VL, Yu F, Coleman AL. Association between exercise intensity and glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020; 3(5): 393-402. doi: 10.1016/j.ogla.2020.06.001
71. Kawakami R, Gando Y, Kato K, Sawada SS, Momma H, Miyachi M, et al. Prospective cohort study of muscular and performance fitness and incident glaucoma: The Niigata Wellness Study. *J Phys Act Health*. 2020; 17(11): 1171-1178. doi: 10.1123/jpah.2019-0660
72. Pan X, Xu K, Wang X, Chen G, Cheng H, Liu AJ, et al. Evening exercise is associated with lower odds of visual field progression in Chinese patients with primary open angle glaucoma. *Eye Vis (Lond)*. 2020; 7: 12. doi: 10.1186/s40662-020-0175-9
73. Yokota S, Takihara Y, Kimura K, Takamura Y, Inatani M. The relationship between self-reported habitual exercise and visual field defect progression: A retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16(1): 147. doi: 10.1186/s12886-016-0326-x
74. Lee MJ, Wang J, Friedman DS, Boland MV, De Moraes CG, Ramulu PY. Greater physical activity is associated with slower visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2019; 126(7): 958-964. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.012
75. Lam DSC, Tham CCY, Ritch R. Normal pressure glaucoma: The challenge in Asia and the scientific contributions from Asia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(6): 419-421. doi: 10.1097/01.APO.0000605104.33282.14.9
76. Moreno-Montañés J, Antón-López A, Duch-Tuesta S, Corsino Fernández-Vila P, García-Feijó J, Millá-Griñó E, et al. Lifestyles guide and glaucoma (i). Sports and activities. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2018; 93(2): 69-75. doi: 10.1016/j.oftal.2017.09.005
77. Waibel S, Thomaschewski G, Herber R, Pillunat LE, Pillunat KR. Comparison of different nutritional and lifestyle factors between glaucoma patients and an age-matched normal population. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021 Apr 14. doi: 10.1055/a-1396-4749
78. Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Physical activity and eye diseases. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3): 325-331. doi: 10.1111/aos.13962
79. Дубинина Л.Н., Гололобов В.Т., Козина Е.В., Ланин С.Н. Влияние дозированных физических нагрузок на течение диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 82(6): 25-28.
80. Ong SR, Crowston JG, Loprini PD, Ramulu PY. Physical activity, visual impairment, and eye disease. *Eye (Lond)*. 2018; 32(8): 1296-1303. doi: 10.1038/s41433-018-0081-8

REFERENCES

- Egorov EA, Alekseev VN. *Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
- Nesterov AP. *Glaucoma*. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.).
- Caprioli J, Coleman AL. Blood flow in glaucoma discussion. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(5): 704-712. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.018
- Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(1): 36-42. doi: 10.1016/j.coph.2012.09.003
- McMonnies CW. Intraocular pressure and glaucoma: Is physical exercise beneficial or a risk? *J Optom*. 2016; 9(3): 139-147. doi: 10.1016/j.optom.2015.12.001
- Perez CI, Singh K, Lin S. Relationship of lifestyle, exercise, and nutrition with glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019; 30(2): 82-88. doi: 10.1097/ICU.0000000000000553
- Risner D, Ehrlich R, Kheradiya NS, Siesky B, McCranor L, Harris A. Effects of exercise on intraocular pressure and ocular blood flow: A review. *J Glaucoma*. 2009; 18(6): 429-436. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818fa5f3
- Avunduk AM, Yilmaz B, Sahin N, Kapicioglu Z, Dayanir V. The comparison of intraocular pressure reductions after isometric and isokinetic exercises in normal individuals. *Ophthalmologica*. 1999; 213(5): 290-294. doi: 10.1159/000027441
- Ezhnilina S, Brinda S, Meena A, Samuel PJ. Effect of isometric handgrip exercise on intraocular pressure among healthy adult males. *Comp Exerc Physiol*. 2021; 17(2): 137-141. doi: 10.3920/CEP200048
- Zhu MM, Lai JSM, Choy BNK, Shum JWH, Lo ACY, Ng ALK, et al. Physical exercise and glaucoma: a review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(6): e676-e691. doi: 10.1111/aos.13661
- Chromiak JA, Abadie BR, Braswell RA, Koh YS, Chilek DR. Resistance training exercises acutely reduce intraocular pressure in physically active men and women. *J Strength Cond Res*. 2003; 17(4): 715-720. doi: 10.1519/1533-4287(2003)017<0715:rteari>2.0.co;2

12. Brody S, Erb C, Veit R, Rau H. Intraocular pressure changes: The influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol.* 1999; 51(1): 43-57. doi: 10.1016/s0301-0511(99)00012-5
13. Dickerman RD, Smith GH, Langham-Roof L, McConathy WJ, East JW, Smith AB. Intraocular pressure changes during maximal isometric contraction: Does this reflect intra-cranial pressure or retinal venous pressure? *Neurol Res.* 1999; 21(3): 243-246. doi: 10.1080/01616412.1999.11740925
14. Vera J, Jiménez R, Redondo B, Cárdenas D, García-Ramos A. Fitness level modulates intraocular pressure responses to strength exercises. *Curr Eye Res.* 2018; 43(6): 740-746. doi: 10.1080/02713683.2018.1431289
15. Bulson R, Henry S, Houser R, Tang C. Effect of aerobic exercise of three different intensities on intraocular pressure. *Optom Vis Perf.* 2020; 8(1): 7-14.
16. Qureshi IA. The effects of mild, moderate, and severe exercise on intraocular pressure in glaucoma patients. *Jpn J Physiol.* 1995; 45(4): 561-569. doi: 10.2170/jjphysiol.45.561.16
17. Yang Y, Li Z, Wang N, Wu L, Zhen Y, Wang T, et al. Intraocular pressure fluctuation in patients with primary open-angle glaucoma combined with high myopia. *J Glaucoma.* 2014; 23(1): 19-22. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825afc9d
18. Hong J, Zhang H, Kuo DS, Wang H, Huo Y, Yang D, et al. The short-term effects of exercise on intraocular pressure, choroidal thickness and axial length. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104294. doi: 10.1371/journal.pone.0104294
19. Kozobolis VP, Detorakis ET, Konstas AG, Acharopoulos AK, Diamandides ED. Retrobulbar blood flow and ophthalmic perfusion in maximum dynamic exercise. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 36(2): 123-129. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01646.x
20. Era P, Pärssinen O, Kallinen M, Suominen H. Effect of bicycle ergometer test on intraocular pressure in elderly athletes and controls. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993; 71(3): 301-307. doi: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb01739.x
21. Vera J, Garcia-Ramos A, Redondo B, Cárdenas D, De Moraes CG, Jiménez R. Effect of a short-term cycle ergometer sprint training against heavy and light resistances on intraocular pressure responses. *J Glaucoma.* 2018; 27(4): 315-321. doi: 10.1097/IJG.0000000000000893
22. Qureshi IA. Effects of exercise on intraocular pressure in physically fit subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23(8): 648-652. doi: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb01751.x
23. Qureshi IA, Xi XR, Huang YB, Wu XD. Magnitude of decrease in intraocular pressure depends upon intensity of exercise. *Korean J Ophthalmol.* 1996; 10(2): 109-115. doi: 10.3341/kjo.1996.10.2.109
24. Umoh IC, Olawoye OO, Baiyeroju AM. Changes in intraocular pressure after exercise in newly diagnosed glaucoma patients and normal subjects – A pilot study. *Afr J Biomed Res.* 2020; 23(SE1): 43-46.
25. Natsis K, Asouhidou I, Nousios G, Chatzibalas T, Vlasis K, Karabatakis V. Aerobic exercise and intraocular pressure in normotensive and glaucoma patients. *BMC Ophthalmol.* 2009; 9: 6. doi: 10.1186/1471-2415-9-6
26. Agrawal A. A prospective study to compare safety and efficacy of various anti-glaucoma agents and evaluate the effect of aerobic exercise on intra-ocular pressure in newly diagnosed primary open angle glaucoma patients in a tertiary care hospital. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcome Res.* 2015; 18(7): A415: doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1003
27. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(8): 1096-1098. doi: 10.1001/archophth.1991.01080080056027
28. Hecht I, Achiron A, Man V, Burgansky-Eliash Z. Modifiable factors in the management of glaucoma: A systematic review of current evidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255(4): 789-796. doi: 10.1007/s00417-016-3518-4
29. Vera J, Jiménez R, García-Ramos A, Cárdenas D. Muscular strength is associated with higher intraocular pressure in physically active males. *Optom Vis Sci.* 2018; 95(2): 143-149. doi: 10.1097/OPX.0000000000001169
30. Zizi M. Resisted exercises for modulation of intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma: A randomized clinical trial. *J Clin Anal Med.* 2019; 10(2): 225-229. doi: 10.4328/JCAM.6061
31. Martin B, Harris A, Hammel T, Malinovsky V. Mechanism of exercise induced ocular hypotension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(5): 1011-1015.
32. Esfahani MA, Gharipour M, Fesharakinia H. Changes in intraocular pressure after exercise test. *Oman J Ophthalmol.* 2017; 10(1): 17-20. doi: 10.4103/0974-620X.200689
33. Yuan Y, Lin TPH, Gao K, Zhou R, Radke NV, Lam DSC, et al. Aerobic exercise reduces intraocular pressure and expands Schlemm's canal dimensions in healthy and primary open-angle glaucoma eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69(5): 1127-1134. doi: 10.4103/ijo.IJO_2858_20
34. Jasien JV, Jonas JB, de Moraes CG, Ritch R. Intraocular pressure rise in subjects with and without glaucoma during four common yoga positions. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0144505. doi: 10.1371/journal.pone.0144505
35. Vera J, Garcia-Ramos A, Jiménez R, Cárdenas D. The acute effect of strength exercises at different intensities on intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255(11): 2211-2217. doi: 10.1007/s00417-017-3735-5
36. Vera J, Jiménez R, Redondo B, Torrejón A, De Moraes CG, García-Ramos A. Effect of the level of effort during resistance training on intraocular pressure. *Eur J Sport Sci.* 2019; 19(3): 394-401. doi: 10.1080/17461391.2018.1505959
37. Flammer J. *Glaucoma: A guide for patients, an introduction for care-providers, a quick reference.* Bern: Hogrefe & Huber Publ.; 2006.
38. Udenia H, Mittal S, Agrawal A, Singh A, Singh A, Mittal SK. Yogic pranayama and diaphragmatic breathing: Adjunct therapy for intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma: A randomized controlled trial. *J Glaucoma.* 2021; 30(2): 115-123. doi: 10.1097/IJG.0000000000001697
39. Vera J, Redondo B, Perez-Castilla A, Koulieris GA, Jiménez R, Garcia-Ramos A. The intraocular pressure response to lower-body and upper-body isometric exercises is affected by the breathing pattern. *Eur J Sport Sci.* 2021; 21(6): 879-886. doi: 10.1080/17461391.2020.1790670
40. Vera J, Redondo B, Koulieris G, Torrejón A, Jiménez R, Garcia-Ramos A. Intraocular pressure responses to four different isometric exercises in men and women. *Optom Vis Sci.* 2020; 97(8): 648-653. doi: 10.1097/OPX.0000000000001545
41. Nowak M, Gajda R, Drygas W, Rębowska E, Dzionkowska-Zaborszczyk E, Kwaśniewska M. Effect of repeated endurance exercise on intraocular pressure in healthy subjects: A prospec-

tive pilot study based on a 500-km swim relay. *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica*. 2020; 122(2): 54-59. doi: 10.5114/ko.2020.96557

42. Jiménez R, Molina R, García JA, Redondo B, Vera J. Wearing swimming goggles reduces central corneal thickness and anterior chamber angle, and increases intraocular pressure. *Curr Eye Res*. 2020; 45(5): 535-541. doi: 10.1080/02713683.2019.1662056

43. Paula AP, Paula JS, Silva MJ, Rocha EM, De Moraes CG, Rodrigues ML. Effects of swimming goggles wearing on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude. *J Glaucoma*. 2016; 25(10): 860-864. doi: 10.1097/IJG.0000000000000482

44. Janicijevic D, Redondo B, Jiménez R, Lacorzana J, García-Ramos A, Vera J. Intraocular pressure responses to walking with surgical and FFP2/N95 face masks in primary open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259(8): 2373-2378. doi: 10.1007/s00417-021-05159-3

45. Bozkurt B, Okudan N, Belviranlı M, Oflaz AB. The evaluation of intraocular pressure fluctuation in glaucoma subjects during submaximal exercise using an ocular telemetry sensor. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1): 89-94. doi: 10.4103/ijo.IJO_585_18

46. Pournaras CJ, Riva CE, Bresson-Dumont H, De Gottrau P, Bechettoille A. Regulation of optic nerve head blood flow in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2004; 14(3): 226-235. doi: 10.1177/112067210401400307

47. Vera J, Jiménez R, Redondo B, García-Ramos A, Cárdenas D. Effect of a maximal treadmill test on intraocular pressure and ocular perfusion pressure: The mediating role of fitness level. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(3): 506-512. doi: 10.1177/1120672119832840

48. Harris A, Gross J, Moore N, Do T, Huang A, Gama W, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(2): e237-e241. doi: 10.1111/aos.13530

49. Thirupathi A, de Souza CT. Multiregulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem*. 2017; 73(4): 487-494. doi: 10.1007/s13105-017-0576-y

50. Insa-Sánchez G, Fuentes-Broto L, Cobos A, Orduna Hospital E, Segura F, Sanchez-Cano A, et al. Choroidal thickness and volume modifications induced by aerobic exercise in healthy young adults. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(4): 604-612. doi: 10.1159/000511201

51. Yip JL, Broadway DC, Luben R, Garway-Heath DF, Hayat S, Dalzell N, et al. Physical activity and ocular perfusion pressure: The EPIC-Norfolk eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(11): 8186-8192. doi: 10.1167/iovs.11-8267

52. Portmann N, Gugleta K, Kochkorov A, Polunina A, Flammer J, Orgul S. Choroidal blood flow response to isometric exercise in glaucoma patients and patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(10): 7068-7073. doi: 10.1167/iovs.11-7758

53. Bata AM, Fondi K, Witkowska KJ, Werkmeister RM, Hommer A, Vass C, et al. Optic nerve head blood flow regulation during changes in arterial blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(1): e36-e41. doi: 10.1111/aos.13850

54. Gracitelli CPB, de Faria NVL, Almeida I, Dias DT, Vieira JM, Dorairaj S, et al. Exercise-induced changes in ocular blood flow parameters in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmic Res*. 2020; 63(3): 309-313. doi: 10.1159/000501694

55. Tribble JR, Hui F, Jöe M, Bell K, Chrysostomou V, Crowston JG, et al. Targeting diet and exercise for neuroprotection and neurorecovery in glaucoma. *Cells*. 2021; 10(2): 295. doi: 10.3390/cells10020295

56. Chrysostomou V, Galic S, van Wijngaarden P, Trounce IA, Steinberg GR, Crowston JG. Exercise reverses age-related vulnerability of the retina to injury by preventing complement-mediated synapse elimination via a BDNF-dependent pathway. *Aging Cell*. 2016; 15(6): 1082-1091. doi: 10.1111/accel.12512

57. Chrysostomou V, Kezic JM, Trounce IA, Crowston JG. Forced exercise protects the aged optic nerve against intraocular pressure injury. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(7): 1722-1725. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.019

58. Feng L, Chen H, Yi J, Troy JB, Zhang HF, Liu X. Long-term protection of retinal ganglion cells and visual function by brain-derived neurotrophic factor in mice with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(8): 3793-3802. doi: 10.1167/iovs.16-19825

59. Boia R, Ruzafa N, Aires ID, Pereiro X, Ambrósio AF, Vecino E, et al. Neuroprotective strategies for retinal ganglion cell degeneration: Current status and challenges ahead. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2262. doi: 10.3390/ijms21072262

60. Kim CS, Park S, Chun Y, Song W, Kim HJ, Kim J. Treadmill exercise attenuates retinal oxidative stress in naturally-aged mice: An immunohistochemical study. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(9): 21008-21020. doi: 10.3390/ijms160921008

61. Bernardo TC, Marques-Aleixo I, Beleza J, Oliveira PJ, Ascensão A, Magalhães J. Physical exercise and brain mitochondrial fitness: The possible role against Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2016; 26(5): 648-663. doi: 10.1111/bpa.12403

62. Chen YY, Lai YJ, Yen YF, Shen YC, Wang CY, Liang CY, et al. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2018; 8(11): e022987. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022987 68

63. Prokopenko SV, Barankin BV, Mar'ina NM, Mozheiko EYu, Zubritskaya EM, Chanchikova NG, et al. Diagnostics of Alzheimer's disease using PET/CT: Clinical survey. *Siberian Medical Review*. 2018; 114(6): 67-73. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2018-6-67-73

64. Koberskaya NN. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019; 12: 34-40. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-12-34-40

65. Lin SC, Wang SY, Pasquale LR, Singh K, Lin SC. The relation between exercise and glaucoma in a South Korean population-based sample. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171441. doi: 10.1371/journal.pone.0171441

66. Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Yoshida D, Kishimoto H, Hashimoto S, et al. Long-term regular exercise and intraocular pressure: The Hisayama study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257(11): 2461-2469. doi: 10.1007/s00417-019-04441-9

67. Barton K, Gazzard G, Jayaram H. Sharing best practice and landmark evidence in glaucoma care. *Eye News*. 2019; 26(2). URL: <https://www.eyenews.uk.com/features/ophthalmology/post/sharing-best-practice-and-landmark-evidence-in-glaucoma-care> [date of access: 18.05.2021].

68. Olszewska H, Kosny J, Jurowski P, Jegier A. Physical activity of patients with a primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2020; 13(7): 1102-1108. doi: 10.18240/ijo.2020.07.14

69. Meier NF, Lee DC, Sui X, Blair SN. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and incident glaucoma. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(11): 2253-2258. doi: 10.1249/MSS.0000000000001692

70. Tseng VL, Yu F, Coleman AL. Association between exercise intensity and glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020; 3(5): 393-402. doi: 10.1016/j.ogla.2020.06.001
71. Kawakami R, Gando Y, Kato K, Sawada SS, Momma H, Miyachi M, et al. Prospective cohort study of muscular and performance fitness and incident glaucoma: The Niigata Wellness Study. *J Phys Act Health*. 2020; 17(11): 1171-1178. doi: 10.1123/jpah.2019-0660
72. Pan X, Xu K, Wang X, Chen G, Cheng H, Liu AJ, et al. Evening exercise is associated with lower odds of visual field progression in Chinese patients with primary open angle glaucoma. *Eye Vis (Lond)*. 2020; 7: 12. doi: 10.1186/s40662-020-0175-9
73. Yokota S, Takihara Y, Kimura K, Takamura Y, Inatani M. The relationship between self-reported habitual exercise and visual field defect progression: A retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16(1): 147. doi: 10.1186/s12886-016-0326-x
74. Lee MJ, Wang J, Friedman DS, Boland MV, De Moraes CG, Ramulu PY. Greater physical activity is associated with slower visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2019; 126(7): 958-964. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.012
75. Lam DSC, Tham CCY, Ritch R. Normal pressure glaucoma: The challenge in Asia and the scientific contributions from Asia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(6): 419-421. doi: 10.1097/10.APO.0000605104.33282.14.9
76. Moreno-Montañés J, Antón-López A, Duch-Tuesta S, Corsino Fernández-Vila P, García-Feijoó J, Millá-Griñó E, et al. Lifestyles guide and glaucoma (i). Sports and activities. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2018; 93(2): 69-75. doi: 10.1016/j.oftal.2017.09.005
77. Waibel S, Thomaschewski G, Herber R, Pillunat LE, Pillunat KR. Comparison of different nutritional and lifestyle factors between glaucoma patients and an age-matched normal population. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021 Apr 14. doi: 10.1055/a-1396-4749
78. Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Physical activity and eye diseases. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97(3): 325-331. doi: 10.1111/aos.13962
79. Dubinina LN, Gololobov VT, Kozina EV, Lanin SN. The influence of controlled physical exercises on current diabetic retinopathy in patients with the diabetes of type 2. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 82(6): 25-28. (In Russ.).
80. Ong SR, Crowston JG, Loprinzi PD, Ramulu PY. Physical activity, visual impairment, and eye disease. *Eye (Lond)*. 2018; 32(8): 1296-1303. doi: 10.1038/s41433-018-0081-8

Сведения об авторах

Козина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: el.kozina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9002-0969>

Кох Ирина Андреевна – ассистент кафедры офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: imrika@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6577-4870>

Торопов Артемий Витальевич – ассистент кафедры офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: artemiy.toropov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0540-6889>

Кадомцева Екатерина Михайловна – кандидат педагогических наук, заведующая кафедрой физической культуры, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: katerina.dvorkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3756-3475>

Мозейко Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой физической и реабилитационной медицины с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: el_mozhejko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9412-1529>

Information about the authors

Elena V. Kozina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: el.kozina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9002-0969>

Irina A. Koh – Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: imrika@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6577-4870>

Artemiy V. Toropov – Teaching Assistant at the Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: artemiy.toropov@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0540-6889>

Ekaterina M. Kadomtseva – Cand. Sc. (Ped.), Head of the Department of Physical Education and Sports, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: katerina.dvorkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3756-3475>

Elena Yu. Mozheyko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine with Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: el_mozhejko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9412-1529>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

О СРОКАХ ПРОВЕДЕНИЯ ВИТРЕАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Терещенко А.В.,
Трифаненкова И.Г.,
Юдина Н.Н.,
Терещенкова М.С.,
Ерохина Е.В.,
Сидорова Ю.А.

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (248007, г. Калуга,
ул. Святослава Фёдорова, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трифаненкова Ирина Георгиевна,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Анатомические и функциональные результаты хирургии ретинопатии недоношенных (РН) определяются не только стадией патологического процесса, но и зависят от сроков её проведения.

Цель исследования: оценить эффективность витрэктомии при тяжёлой активной ретинопатии недоношенных в зависимости от сроков проведения хирургического лечения.

Методы. Витреоретинальная хирургия проведена 138 детям (198 глаз) с тяжёлыми стадиями активной РН. Все пациенты были поделены на три группы в зависимости от сроков хирургического лечения: 1-я группа – 42–48 недель постконцептуального возраста (ПКВ), при прогрессировании РН после лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС), 2-я – 39–41-я неделя ПКВ, при прогрессировании РН после ЛКС, 3-я – 36–39 недель ПКВ, без ранее проведённой ЛКС. Всем пациентам была выполнена 3-портовая трансклеральная 27-G витрэктомия. В послеоперационном периоде результаты витрэктомии оценивались по анатомическому прилеганию сетчатки. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Результаты. В 1-й группе в 31 случае (73,8 %) хирургическое вмешательство завершили силиконовой тампонадой. К концу срока наблюдения анатомическое прилегание сетчатки было достигнуто в 17 глазах (40,5 %).

Во 2-й группе хирургическое лечение было завершено силиконовой тампонадой в 29 глазах (42 %). К концу срока наблюдения анатомическое прилегание сетчатки достигнуто в 52 глазах (75 %).

В 3-й группе хирургическое вмешательство завершили силиконовой тампонадой в 11 из 87 глаз (12,6 %). Анатомическое прилегание сетчатки было достигнуто в 80 глазах (92 %).

Заключение. Несвоевременная витрэктомия (42–48 недель ПКВ) в случаях прогрессирования РН после ЛКС привела к худшему результату. При прогрессировании РН после лазерного лечения следует проводить раннюю витрэктомию (39–41-я неделя ПКВ). Первичную витрэктомию необходимо проводить, когда упущены оптимальные сроки лазерного лечения (после 36-й недели ПКВ).

Ключевые слова: витрэктомия, активная ретинопатия недоношенных

Статья получена: 01.09.2021
Статья принята: 16.11.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Терещенкова М.С., Ерохина Е.В., Сидорова Ю.А. О сроках проведения витреальной хирургии при активной ретинопатии недоношенных. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 96-104. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.11

TIME OF VITREAL SURGERY FOR ACTIVE RETINOPATHY OF PREMATURITY

ABSTRACT

**Tereshchenko A.V.,
Trifanenkova I.G.,
Yudina N.N.,
Tereshchenkova M.S.,
Erokhina E.V.,
Sidorova Yu.A.**

Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Svyatoslava Fedorova str. 5, Kaluga
248007, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina G. Trifanenkova,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

Background. The anatomical and functional results of surgery for retinopathy of prematurity (ROP) are determined not only by the stage of the pathological process, but also depend on the timing of its implementation.

The aim: to estimate the effectiveness of vitrectomy for severe active retinopathy of prematurity, depending on the timing of surgical treatment.

Methods. Vitreoretinal surgery was performed in 138 children (198 eyes) with severe stages of ROP. All patients were divided into three groups depending on the timing of surgical treatment: group 1 – 42–48 weeks of postconceptual age (PCA), with the progression of ROP after laser coagulation of the retina (LCS), group 2 – 39–41 weeks of PCA, with the progression of ROP after LCS, group 3 – 36–39 weeks of PCA, without previous LCS. A 3-port transscleral 27-G vitrectomy was performed by all patients. At the postoperative period, the results of vitrectomy were estimated by the anatomical attachment of the retina. The follow-up period was 12 months. **Results.** In group 1, in 31 cases (73.8 %), the surgical intervention was completed with silicone tamponade. By the end of the follow-up period, anatomical retinal attachment was achieved in 17 eyes (40.5 %).

In group 2, surgical intervention was completed with silicone tamponade in 29 eyes (42 %). By the end of the follow-up period, anatomical retinal attachment was achieved in 52 eyes (75 %).

In group 3, surgical intervention was completed with silicone tamponade in 11 of 87 eyes (12.6 %). Anatomical retinal attachment was achieved in 80 eyes (92 %).

Conclusion. Untimely vitrectomy (42–48 weeks of PCA) in cases of ROP progression after LCR led to a worse result. If progress of ROP after laser treatment happens, early vitrectomy (39–41 weeks of PCA) should be performed. Primary vitrectomy should be performed in case of the optimal timing of laser treatment has been missed (after 36 weeks of PCV).

Key words: vitrectomy, active retinopathy of prematurity

Received: 01.09.2021
Accepted: 16.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Tereshchenkova M.S., Erokhina E.V., Sidorova Yu.A. Time of vitreal surgery for active retinopathy of prematurity. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 96-104. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.11

ОБОСНОВАНИЕ

Ретинопатия недоношенных (РН) является тяжёлым вазопролиферативным заболеванием, поражающим сетчатку глаз недоношенных новорождённых. Во всём мире РН до сих пор остаётся одной из ведущих причин ранней необратимой детской слепоты [1–5].

В то же время специалисты отмечают, что именно при РН в большей мере, чем при многих других тяжёлых офтальмологических заболеваниях, возможно предотвращение слепоты при адекватном и своевременном лечении [5, 6].

Так, только применение рекомендаций по скринингу и лечению, разработанных в рамках исследований CRYOROP и ETROP, позволило снизить частоту 4-й и 5-й стадий РН и связанной с этим потери зрения [3].

Необходимо отметить, что за последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в разработке и внедрении в практику инновационных методов лечения активной РН [1, 2, 7], однако, несмотря на это, примерно в 1 из 10 случаев РН прогрессирует до 4-й или 5-й стадий [5].

Кроме того, в настоящее время растёт число случаев тяжёлой РН, требующих хирургического вмешательства, что связано как с несоблюдением сроков и нарушением технологий ранее проведённого лечения, так и с тяжёлым соматическим состоянием недоношенных детей, учитывая высокий современный уровень выживания новорождённых с экстремально низкой массой тела и малым гестационным сроком при рождении.

При этом анатомические и функциональные результаты хирургии РН, по мнению отдельных авторов, определяются не только стадией патологического процесса, но и зависят от сроков проведения [4, 8], что и определило цель данной работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность витрэктомии при тяжёлой активной ретинопатии недоношенных в зависимости от сроков проведения хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Витреоретинальная хирургия проведена 138 детям (198 глаз) с тяжёлыми стадиями активной РН. Стадию патологического процесса определяли при помощи комплексного офтальмологического обследования, включавшего проведение обратной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии, цифровой морфометрии. Все пациенты были поделены на три группы в зависимости от сроков хирургического лечения (табл. 1).

Всем пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена 3-портовая трансклеральная 27-G витрэктомия на аппарате «Constellation» (Alcon, США).

В 1-й группе (42 глаза) в 19 случаях была проведена лентсберегающая витрэктомия (ЛСВ) (из них в 5 случаях – с секторальным круговым пломбированием, в 4 –

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛЫМИ СТАДИЯМИ АКТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ПО ГРУППАМ

Показатель	1-я группа: 27 детей (42 глаза) Несвоевременная витрэктомия (позднее 3 недель после ЛКС при прогрессировании РН)		2-я группа: 45 детей (69 глаз) Ранняя витрэктомия (не позднее 3 недель после ЛКС при прогрессировании РН)		3-я группа: 66 детей (87 глаз) Первичная витрэктомия (без ранее проведённой ЛКС)	
	РН*	стадия 4В	8 глаз	стадия 4А	30 глаз	стадия 3, неблагоприятный тип*
	стадия 5	14 глаз	стадия 4В	18 глаз	стадия 4А	27 глаз
					стадия 4В	15 глаз
Задняя агрессивная РН*	развитая стадия	7 глаз	стадия манифестации	15 глаз	стадия манифестации	34 глаза
	далеко зашедшая стадия	13 глаз	развитая стадия	6 глаз		
Срок гестации при рождении	24–29 нед.		23–30 нед.		25–29 нед.	
ПКВ на момент ЛКС	37–39 нед.		33–36 нед.		–	
ПКВ на момент витрэктомии	42–48 нед.		39–41 нед.		36–39 нед.	

Примечание. ЛКС – лазеркоагуляция сетчатки; ПКВ – постконцептуальный возраст; * – клиничко-морфометрическая классификация активной ретинопатии недоношенных [9].

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH SEVERE STAGES OF ACTIVE RETINOPATHY OF PREMATURITY BY GROUPS

с эписклеральным круговым пломбированием (ЭКП), в 7 – с послабляющей ретиномией не более 6 часов, в 4 – с круговой ретиномией), в 6 – лентивитректомию (СВ), в 17 – витректомию с факоаспирацией без имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) (из них ЭКП выполнено в 3 глазах, послабляющая ретиномия не более 6 часов – в 2, круговая ретиномия – в 4).

Всем пациентам 2-й группы была проведена ранняя лентисберегающая витректомию. Всем пациентам 3-й группы была выполнена первичная лентисберегающая витректомию.

В послеоперационном периоде результаты витректомию оценивались по анатомическому прилеганию сетчатки. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе выбор хирургического доступа для проведения витректомию определяли в зависимости от высоты и протяжённости вала пролиферации и площади его крепления к хрусталику, также учитывали высоту и протяжённость отслойки сетчатки (ОС). Если установка склеральных портов была возможна при наличии хрусталика, проводили ЛСВ. В противном случае первым этапом выполняли факоаспирацию без имплантации ИОЛ.

В ходе витректомию наибольшие сложности вызывало наличие массивной фиброваскулярной ткани, которая была плотно спаяна с сетчаткой, имела выраженный фиброзный компонент, сложно дифференцировалась от подлежащей сетчатки. Это способствовало частому возникновению ятрогенных разрывов сетчатки (18 глаз – 42,9 %).

Освободить сетчатку на всём протяжении не удалось ни в одном случае. Для достижения анатомического при-

легания сетчатки выполняли ретиномию различной протяжённости, учитывая выраженный процесс ретинофиброза. Интраоперационная тампонада перфторорганическими соединениями (ПФОС) была проведена в 20 случаях, краткосрочная тампонада ПФОС (2–4 дня) – в 11.

Повышенная сосудистая активность была причиной частых интраоперационных геморрагических осложнений, которые купировали краткосрочным поднятием внутриглазного давления (ВГД), диатермокоагуляцией сосудов, тампонадой ПФОС.

В ходе операции полного анатомического прилегания сетчатки удалось достичь в 27 глазах (64,3 %), частичного – в 15 (35,7 %). В 31 (73,8 %) случае хирургическое вмешательство завершили силиконовой тампонадой.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы отмечались выраженная экссудативная реакция в передней камере, кровоизлияния в витреальную полость, повышение ВГД, которые купировались медикаментозно.

Через 3 месяца наблюдались выраженные изменения передних структур глазного яблока как результат пластических воспалительных процессов; полное анатомическое прилегание сетчатки отмечалось в 48 % случаев, выраженное нарушение хода ретинальных сосудов – в 78 % случаев, рецидивирующие геморрагические осложнения – в 34 % (рис. 1).

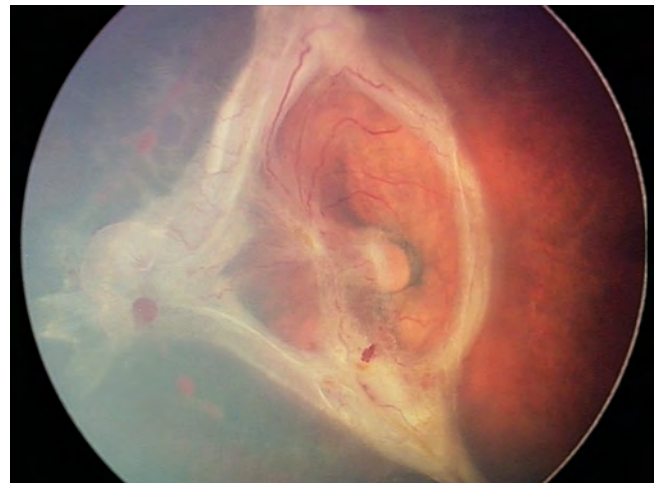
Через 12 месяцев анатомическое прилегание сетчатки было достигнуто в 17 (40,5 %) глазах, из них в 7 – полное, в 10 – частичное. В 7 глазах в связи с помутнением хрусталика была выполнена факоаспирация без имплантации ИОЛ. В 15 глазах с силиконовой тампонадой произошла эмульгация силиконового масла, из них в 7 глазах тампонаду завершили, в 8 – выполнили замену силиконового масла. В 5 (11,9 %) глазах произошёл рецидив ОС, что потребовало повторных витреальных вмешательств.



а

РИС. 1.

Цифровое фото глазного дна пациента 1-й группы (срок гестации при рождении – 27 нед., вес при рождении – 1100 г, ПКВ на момент ЛКС по месту жительства – 39 нед., ПКВ на момент витректомию – 48 нед.). 5-я стадия РН: **а** – до витректомию; **б** – через 3 месяца после витректомию



б

FIG. 1.

Digital photo of the fundus of the patient of group 1 (gestational age at birth – 27 weeks, birth weight – 1100 g, PCA at the time of LCR at the place of residence – 39 weeks, PCA at the time of vitrectomy – 48 weeks). Stage 5 of ROP: **a** – before vitrectomy; **b** – 3 months after vitrectomy

Во 2-й группе интраоперационно возникали сложности отделения задней гиаловидной мембраны из-за её плотного сращения с сетчаткой вследствие предшествующей лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). Отмечалось усиление тракционного компонента с истончением и разрывами сетчатки. Полностью освободить сетчатку от волокон стекловидного тела удавалось редко. Интраоперационную тампонаду ПФОС использовали в 37 (53,6 %) глазах. Фиброваскулярную ткань (ФВТ) по валу пролиферации отделяли и удаляли с помощью витреальных пинцетов и ножниц. Если отделить ФВТ не удавалось, то сетчатку максимально освобождали с помощью витреотома. В 7 глазах в ходе операции был повреждён хрусталик. Хирургическое лечение было завершено силиконовой тампонадой в 29 (42 %) глазах.

В послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы отмечались различной выраженности геморрагические осложнения, что потребовало в 7 случаях промывания витреальной полости и введения силиконового масла. В 5 случаях замена СМ с промыванием витреальной полости была выполнена в сроки 2–4 недели.

Через 3 месяца наблюдалось чаще неполное прилегание сетчатки (55 %), нарушение хода магистральных сосудов, локальные участки преретинальной фиброзной ткани (рис. 2).

Через 12 месяцев отмечались нормализация морфометрических показателей, дистрофические изменения сетчатки при полном её прилегании, выраженные нарушения хода сосудистых аркад, локальные участки преретинальной фиброзной ткани. В 22 (31,9 %) глазах провели факоаспирацию осложнённой катаракты без имплантации ИОЛ. В 19 (27,5 %) глазах силиконовую тампонаду завершили в сроки не ранее 9 месяцев. Попытки в 4 глазах удалить силиконовое масло в срок 6 месяцев закончились выраженной сосудистой реакцией с экссу-

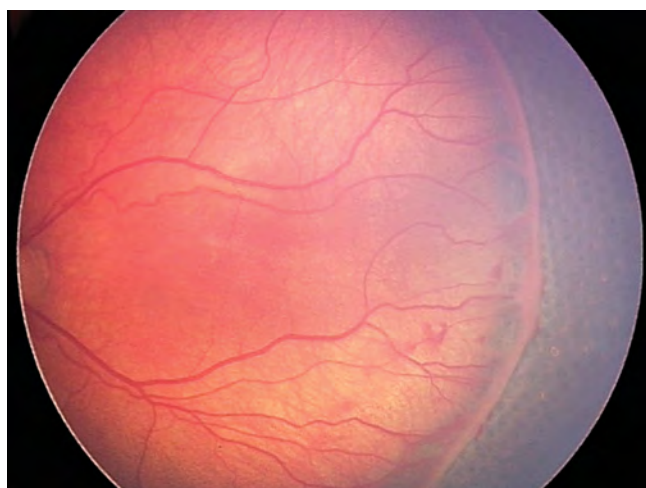
датовной отслойкой сетчатки и гемофтальмом, что потребовало повторного введения силиконового масла. В 6 случаях в сроки 6–9 месяцев возник рецидив отслойки сетчатки, были проведены повторные витреальные вмешательства. К концу срока наблюдения анатомическое прилегание сетчатки достигнуто в 52 (75 %) глазах, из них в 37 – полное, в 15 – частичное.

В 3-й группе в ходе первичной витрэктомии задняя гиаловидная мембрана отделялась практически на всём протяжении с помощью наконечника витреотома. У большего числа пациентов удалось полностью освободить сетчатку от фиброваскулярной ткани, которая нежно крепилась к сетчатке, что позволяло отделить её и аспирировать витреотомом без усиления тракций, независимо от площади ОС. Одновременно в ходе вмешательства всем пациентам была проведена эндолазерная коагуляция сетчатки. Хирургическое вмешательство завершили силиконовой тампонадой лишь в 11 из 87 глаз (12,6 %).

В послеоперационном периоде отмечались незначительные геморрагические осложнения в виде частичного гемофтальма (27 % случаев), которые самостоятельно купировались через 5–7 дней. В 3 глазах из-за субтотального гемофтальма было введено силиконовое масло.

Через 3 месяца полное интраоперационное удаление патологически изменённого стекловидного тела в 57 % проценте случаев привело к полному прилеганию сетчатки, что способствовало нормализации морфометрических показателей и росту сосудов в ранее аваскулярную зону сетчатки (рис. 3).

Через 12 месяцев во всех случаях отмечался правильный профиль витреоретинального интерфейса, в 33 % случаев – преретинальная фиброзная ткань в назальном сегменте, нарушение хода сосудистых аркад. У всех пациентов в сроки 9–12 месяцев завершили си-



а

РИС. 2.

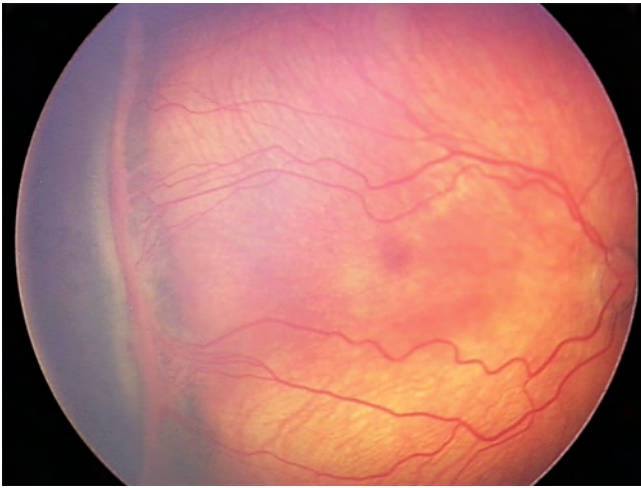
Цифровое фото глазного дна пациента 2-й группы (срок гестации при рождении – 28 нед., вес при рождении – 610 г, ПКВ на момент ЛКС – 37 нед., ПКВ на момент витрэктомии – 40 нед.). 4А стадия РН: **а** – до витрэктомии; **б** – через 3 мес. после витрэктомии



б

FIG. 2.

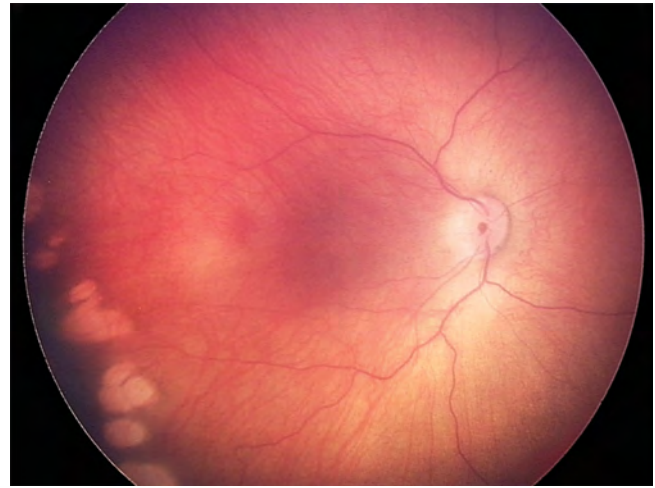
Digital photo of the fundus of a patient of group 2 (gestational age at birth – 28 weeks, birth weight – 610 g, PCA at the time of LCR – 37 weeks, PCA at the time of vitrectomy – 40 weeks). Stage 4A of ROP: **a** – before vitrectomy; **b** – 3 months after vitrectomy



а

РИС. 3.

Цифровое фото глазного дна пациента 3-й группы (срок гестации при рождении – 31 нед., вес при рождении – 1475 г, ПКВ на момент витрэктомии – 39 нед.). 4А стадия РН: **а** – до витрэктомии; **б** – через 1,5 мес. после витрэктомии



б

FIG. 3.

Digital photo of the fundus of a patient of group 3 (gestational age at birth – 31 weeks, birth weight – 1475 g, PCA at the time of vitrectomy – 39 weeks). Stage 4A of ROP: **a** – before vitrectomy; **b** – 1.5 months after vitrectomy

ликоновую тампонаду. Анатомическое прилегание сетчатки в 3-й группе было достигнуто в 80 (92 %) глазах, из них в 59 – полное, в 21 – частичное.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки является основным методом лечения активных стадий ретинопатии недоношенных [10]. Однако нарушение технологии и сроков проведения лазерного лечения приводит к прогрессированию заболевания, которое достигает 40 % случаев при тяжёлых формах активной РН, что требует проведения следующего этапа лечения – витрэктомии [1, 5, 7]. Ранняя витрэктомия, проводимая до момента массивного разрастания ФВТ (не позднее 2–3 недель после ЛКС), с анатомическим прилеганием макулярной зоны приводит к благоприятному исходу в 67–85 % случаев [3, 11, 12].

Важность раннего проведения витрэктомии при 4А стадии РН убедительно представлена в работе О.В. Дискаленко и О.А. Кониковой (2016). Авторы обоснованно утверждают, что незамедлительная витрэктомия на стадии 4А ретинопатии недоношенных активного периода, при первых признаках формирования отслойки сетчатки, является эффективным, патогенетически обоснованным способом не только стабилизации патологического процесса, но и предупреждения дальнейшей тракционной деформации ретинальной ткани на периферии и в заднем полюсе глаза. Это позволяет сохранить архитектуру макулярной зоны сетчатки и, соответственно, перспективы развития максимально возможных зрительных функций. Они также обращают внимание на то, что промедление при развитии отслойки сетчатки может иметь фатальные последствия с неутешительными функциональными результатами

реконструктивного оперативного лечения на стадиях 4В и 5 заболевания [13].

Исходя из этого, очевидной является важная роль сроков проведения витреальной хирургии при тяжёлых стадиях активной РН, что определило цель данной работы и порядок распределения пациентов, вошедших в исследование, по группам.

В 1-й группе были самые сложные пациенты, у которых после лазерного лечения патологический процесс продолжил прогрессировать, а витрэктомия в ранние сроки (до 3 недель после ЛКС) не была проведена.

В таких случаях ранее откоагулированная периферическая сетчатка прилежит, в то время как остальная, отслоенная на большем протяжении, сетчатка подвержена выраженному ретинофиброзу, который зачастую приводит к гигантским разрывам по краю коагулятов как в ходе операции, так и в послеоперационном периоде.

Кроме того, ФВТ с выраженным фиброзным компонентом, плотная по своей структуре и более жёстко спаянная с сетчаткой, требует использования интраоперационных витреальных пособий (ПФОС, пинцет, ножницы, каутер) для её удаления и устранения тракций. При этом сложность дифференцирования соединительной ткани от подлежащей изменённой сетчатки приводит к усилению тракций, разрывам, отслоению сетчатки и, как следствие, необходимости применения силиконовой тампонады в большинстве случаев. Так, в 1-й группе хирургическое лечение было завершено силиконовой тампонадой в 73,8 % случаев.

Помимо того, необходимость удаления хрусталика для обеспечения операционного доступа запускает каскад воспалительных процессов с последующими грубыми изменениями передних структур глаза. В случаях удаления хрусталика мы выполняли факоаспирацию без имплантации ИОЛ. На наш взгляд, это более щадящий метод по сравнению с левситрэктомией.

Как показал наш опыт, при проведении витреальной хирургии в поздние сроки (42–48 недель постконцептуального возраста (ПКВ)), когда после лазерного лечения заболевание прогрессировало и прошло более 3 недель с момента ЛКС, даже выполнение вмешательства в полном объёме, с применением бимануальной техники, послабляющей/круговой ретиномии, интраоперационной и краткосрочной послеоперационной тампонады ПФОС, не может остановить патологический процесс, что приводит к анатомическому неуспеху у данной категории пациентов. К концу срока наблюдения прилегание сетчатки было достигнуто в лишь в 40,5 % случаев, что коррелирует с результатами других исследований [5].

В целом, сложности хирургии, необходимость повторных вмешательств, осложнения в послеоперационном периоде заставляют задуматься о возможном предпочтении проведения хирургии в рубцовом периоде, а не в активной фазе заболевания у данной категории пациентов.

Во 2-й группе витреоретинальная хирургия была проведена в ранние сроки при прогрессировании РН, не позднее 3 недель после ЛКС (на 39–41 неделе ПКВ).

В данной группе ранее проведённое лазерное лечение добавляло ряд осложняющих факторов при проведении витрэктомии. Так, удаление ФВТ было сопряжено со сложностями вследствие плотной адгезии ЗГМ с сетчаткой после ранее проведённой ЛКС. Приходилось использовать интраокулярные пособия в виде витреальных пинцетов и ножниц, применять ПФОС в качестве интраоперационной тампонады и силиконовое масло для послеоперационной тампонады.

Анатомическое прилегание сетчатки во 2-й группе было достигнуто в 75 % случаев, что гораздо выше, чем в первой, где витрэктомию провели в более поздние сроки. Полученные результаты соответствуют нашим более ранним исследованиям, в которых была продемонстрирована важность своевременного проведения хирургии в случаях прогрессирования РН после ЛКС (в течение 2–4 недель) [14].

В 3-й группе была проведена первичная витрэктомия на таком этапе патологического процесса, когда оптимальное время для ЛКС (не позднее 35-й недели ПКВ) было упущено по различным причинам, а её выполнение на момент обращения пациентов в клинику заведомо не привело бы к успеху, а последовало бы дальнейшего прогрессирования.

Считаем необходимым отметить, что переход на одноэтапную раннюю витрэктомию при РН стал возможен благодаря высокотехнологичному оснащению витреоретинальной хирургии. Современные операционные микроскопы с бесконтактными линзами позволяют получать широкоугольное стереоскопическое изображения высокого разрешения в ходе операции; комбинированные офтальмологические комбайны обеспечивают высокую частоту резов и интраоперационный контроль внутриглазного давления, переход на микроинвазивную 27-G хирургию обеспечивает высокую безопасность и эффективность.

В Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» ранее были определены показания и разработана технология первичной ранней витрэктомии при задней агрессивной РН с достижением анатомического успеха 92 % случаев [15]. В данной работе мы впервые сообщаем о результатах первичной витрэктомии при неблагоприятном типе течения 3-й стадии РН, анатомическое прилегание сетчатки достигнуто у 93 % пациентов.

В ходе проведения первичной витрэктомии не было ни одного случая ятрогенного повреждения сетчатки. Интраоперационно удавалось полностью отделить ФВТ от подлежащей сетчатки единым блоком, при этом интраоперационная травма была минимальной, что имеет важное значение, так как результаты лечения напрямую зависят от безопасности хирургического вмешательства.

Следует отметить, что до операции пациентам 3-й группы антиангиогенные препараты не вводили в связи с тем, что на момент их обращения в клинику патологический процесс был на такой стадии, при которой введение антиVEGF-препарата привело бы к возникновению ретинофиброза.

Таким образом, по нашему мнению, если по каким-либо причинам ЛКС на 3-й стадии активной РН не была проведена вовремя (35 недель ПКВ), то для стабилизации патологического процесса следует проводить раннюю первичную витреальную хирургию в сроки 36–39 недель постконцептуального возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несвоевременная витрэктомия, выполненная позднее 3 недель после ЛКС при прогрессировании РН (42–48 недель ПКВ), привела к худшему результату по анатомическому прилеганию сетчатки. Это говорит о том, что хирургическое вмешательство следует проводить до того, как активная РН достигнет далеко зашедших стадий 4В и 5.

Ранняя витрэктомия, выполняемая в срок не позднее 3 недель после ЛКС при дальнейшем прогрессировании РН (39–41 неделя ПКВ), позволяет за одно вмешательство устранить витреоретинальные тракции, удалить фиброваскулярную ткань, провести дозированную эндолазерную коагуляцию сетчатки. Эффективность ранней витрэктомии по анатомическому прилеганию сетчатки составляет 75 %.

При неблагоприятном типе течения 3-й стадии активной РН с наличием выраженной фиброваскулярной пролиферации, когда лазерная коагуляция сетчатки не была выполнена своевременно (35 недель ПКВ), нет смысла проводить лазерную коагуляцию в более поздние сроки, поскольку она заведомо неэффективна. В таких случаях следует выполнять первичную витрэктомию (на 36–39-й неделе ПКВ), что создаст условия для стабилизации патологического процесса, правильного формирования витреоретинального интерфейса и развития зрительных функций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vartanian RJ, Besirli CG, Barks JD, Andrews CA, Musch DC. Trends in the screening and treatment of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2017; 139(1): e20161978. doi: 10.1542/peds.2016-1978
2. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(3): 257-276. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.004
3. Shah PK, Prabhu V, Narendran V. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 62-66. doi: 10.5409/wjcp.v7.i1.62
4. Kusaka S. Current concepts and techniques of vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018; 8(4): 216-221. doi: 10.4103/tjo.tjo_102_18
5. Gusson E, Bosello F, Allegrini F, Firolli L, Tomaello I, Marchini G, et al. Long-term anatomic and visual outcome following vitrectomy for stage 4b and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(4): 208-214. doi: 10.3928/23258160-20190401-02
6. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Dreiser KA, Trese MT, et al. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. 2017; 37(12): 2208-2225. doi: 10.1097/IAE.0000000000001719
7. Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman MI, Arf S. Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6): 730-734. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309198
8. Sen P, Bhende P, Rishi E, Gopal L, Jain S. Anatomical and visual outcomes in stage 5 retinopathy of prematurity with microincision vitrectomy surgery. *Retina*. 2021; 41(2): 331-337. doi: 10.1097/IAE.0000000000002837
9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008; 1: 32-34.
10. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Фирсова В.В., Кириллов В.Ю. Математическое обоснование паттерновой лазерной коагуляции сетчатки с использованием гексагональной формы паттерна в лечении активных стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2020; (1): 40-46. doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-40-46
11. Shah PK, Prabhu V, Narendran V. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 62-66. doi: 10.5409/wjcp.v7.i1.62
12. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Сидорова Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С., Ерохина Е.В. и др. Ранняя витреальная хирургия в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2017; 14(1): 32-39.
13. Дискаленко О.В., Коникина О.А. Ранняя витреэктомия при IVa стадии ретинопатии недоношенных: за и против. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(3): 133-137. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-133-137

14. Терещенко А.В., Чухраёв А.М. *Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных*. М.: Офтальмология; 2016.

15. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Терещенкова М.С., Ерохина Е.В., Исаев С.В. Прогностическая модель для определения показаний к лазерному либо хирургическому лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных на стадии манифестации. *Офтальмология*. 2018; 15(25): 31-39.

REFERENCES

1. Vartanian RJ, Besirli CG, Barks JD, Andrews CA, Musch DC. Trends in the screening and treatment of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2017; 139(1): e20161978. doi: 10.1542/peds.2016-1978
2. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(3): 257-276. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.004
3. Shah PK, Prabhu V, Narendran V. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 62-66. doi: 10.5409/wjcp.v7.i1.62
4. Kusaka S. Current concepts and techniques of vitrectomy for retinopathy of prematurity. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018; 8(4): 216-221. doi: 10.4103/tjo.tjo_102_18
5. Gusson E, Bosello F, Allegrini F, Firolli L, Tomaello I, Marchini G, et al. Long-term anatomic and visual outcome following vitrectomy for stage 4b and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019; 50(4): 208-214. doi: 10.3928/23258160-20190401-02
6. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Dreiser KA, Trese MT, et al. The cutting edge of retinopathy of prematurity care: expanding the boundaries of diagnosis and treatment. *Retina*. 2017; 37(12): 2208-2225. doi: 10.1097/IAE.0000000000001719
7. Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman MI, Arf S. Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(6): 730-734. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309198
8. Sen P, Bhende P, Rishi E, Gopal L, Jain S. Anatomical and visual outcomes in stage 5 retinopathy of prematurity with microincision vitrectomy surgery. *Retina*. 2021; 41(2): 331-337. doi: 10.1097/IAE.0000000000002837
9. Tereshchenko AV, Belyj YuA, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2008; 1: 32-34. (In Russ.).
10. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Sidorova YuA, Firsova VV, Kirillov VYu. Mathematical substantiation of retinal laser coagulation pattern using hexagonal pattern form in the treatment of active stages of retinopathy of prematurity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020; (1): 40-46. (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-40-46
11. Shah PK, Prabhu V, Narendran V. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge vitrectomy for stage 4 retinopathy of prematurity. *World J Clin Pediatr*. 2018; 7(1): 62-66. doi: 10.5409/wjcp.v7.i1.62

12. Tereshchenko AV, Belyj YuA, Sidorova YuA, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS, Erokhina EV, et al. Early vitreous surgery in the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14(1): 32-39. (In Russ.).

13. Diskalenko OV, Konikova OA. Early vitrectomy in the case of stage IVa retinopathy of prematurity: Pro and contra. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016; 11(3): 133-137. (In Russ.). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-133-137

14. Tereshchenko AV, Chuhrayov AM. *Modern aspects of diagnostics, treatment and organization of high-tech ophthalmic care for children with active stages of retinopathy of prematurity*. Moscow: Ophthalmologiya; 2016. (In Russ.).

15. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Sidorova YuA, Tereshchenkova MS, Erokhina EV, Isaev SV. Predictive model for determining indications for laser or surgical treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity at the stage of manifestation. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15(2S): 31-39. (In Russ.).

Сведения об авторах

Терещенко Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Трифанenkova Ирина Георгиевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <http://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Юдина Нина Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением витреоретинальной хирургии, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Терещenkova Маргарита Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая детским хирургическим отделением, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1385-0330>

Ерохина Елена Владимировна – заведующая диагностическим отделением № 2, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Сидорова Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лазерной хирургии донной патологии глаза, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8396-4013>

Information about the authors

Alexander V. Tereshchenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Irina G. Trifanenkova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <http://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Nina N. Yudina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Vitreoretinal Surgery, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Margarita S. Tereshchenkova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Pediatric Surgical Department, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0003-1385-0330>

Elena V. Erokhina – Head of the Diagnostic Department No. 2, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Yuliya A. Sidorova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Laser Surgery of Bottom Eye Pathology, Kaluga Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0001-8396-4013>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ БЛОКАД

РЕЗЮМЕ

Олещенко И.Г.¹,
Заболотский Д.В.²,
Корячкин В.А.²,
Погорельчук В.В.²

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (664033, г. Иркутск,
ул. Лермонтова, 337, Россия)

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава
России (194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Олещенко Ирина Геннадьевна,
e-mail: iga.oleshenko@gmail.com

Обоснование. Адекватная аналгезия во многом определяет успех выполненного хирургического вмешательства. В современной хирургии большинство причин послеоперационных осложнений напрямую связаны с неэффективной терапией болевого синдрома в периоперационном периоде. Основным принципом современного обезболивания является его многокомпонентность, когда аналгезия, нейровегетативная блокада и релаксация достигаются и потенцируются разными препаратами и методами. Блокада ноцицептивной импульсации местным анестетиком на этапе трансмиссии обеспечивает эффективную адресную аналгезию, гипорефлексию и мышечную релаксацию, профилактирует сенситизацию нейроаксиальных структур, гипералгезию и развитие послеоперационного хронического болевого синдрома. При этом обеспечение анальгезии препаратами центрального действия приводит к неэффективности терапии в 80 % случаев, что имеет серьёзные последствия.

Цель исследования. По данным обзора литературы оценить эффективность и безопасность периферических блокад на примере выполнения блокады крылонёбного ганглия.

Выводы. Крылонёбная блокада имеет широкие показания к применению в офтальмологии, что объясняется сложным строением крылонёбного ганглия и возможностью одномоментного влияния на симпатическую, парасимпатическую и ноцицептивную иннервацию. Все представленные способы постановки крылонёбной блокады имеют свои преимущества и недостатки. УЗ-навигация нивелирует технические сложности и возможности повреждения анатомических структур крылонёбной ямки, обеспечивая эффективность и безопасность выполнения крылонёбной блокады.

Ключевые слова: крылонёбная блокада, офтальмология, УЗ-навигация

Статья поступила: 01.09.2021

Статья принята: 16.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Олещенко И.Г., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Погорельчук В.В. Обеспечение эффективности и безопасности периферических блокад. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 105-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6-6-1.12

ENSURING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PERIPHERAL BLOCKADES

Oleshchenko I.G. ¹,
Zabolotsky D.V. ²,
Koriachkin V.A. ²,
Pogorelchuk V.V. ²

¹ Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Lermontova str. 337, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

² Saint-Petersburg State Pediatric
Medical University (Litovskaya str. 2,
Saint Petersburg 194100,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina G. Oleshchenko,
e-mail: iga.oleshenko@gmail.com

ABSTRACT

Adequate analgesia determines the success of the performed surgical intervention. In modern surgery, most of postoperative complications are directly related to ineffective therapy of pain syndrome in the perioperative period. The main principle of modern analgesia is its multicomponent, when analgesia, neurovegetative blockade and relaxation are achieved and potentiated by different drugs and methods. The blockade of nociceptive impulses with a local anesthetic at the transmission stage provides effective, targeted analgesia, hyporeflexia and muscle relaxation, prevents the sensitization of neuroaxial structures, hyperalgesia and the development of postoperative chronic pain syndrome. At the same time, providing analgesia with drugs of central action leads to the ineffectiveness of therapy in 80 % of cases, which has serious consequences.

The aim. According to the literature review, to evaluate the effectiveness and safety of peripheral blockades on the example of performing a blockade of the pterygopalatine ganglion.

Conclusion. The pterygopalatine blockade has broad indications for use in ophthalmology, which is explained by the complex structure of the pterygopalatine ganglion and the possibility of simultaneous influence on sympathetic, parasympathetic and nociceptive innervation. All the presented methods of pterygopalatine blockade performance have their advantages and disadvantages. Ultrasound navigation eliminates technical difficulties and the possibility of damage of the pterygopalatine fossa anatomical structures, ensuring the effectiveness and safety of the pterygopalatine blockade.

Key words: pterygopalatine blockade, ophthalmology, ultrasound navigation

Received: 01.09.2021
Accepted: 16.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Oleshchenko I.G., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A., Pogorelchuk V.V. Ensuring the effectiveness and safety of peripheral blockades. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 105-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.12

ВВЕДЕНИЕ

Доля регионарного обезболивания в структуре анестезиологической помощи населению составляет 35–40 % с тенденцией к увеличению частоты использования периферических блокад [1, 2]. В настоящее время роль периферических регионарных методов распространилась из операционной на арену лечения послеоперационной и хронической боли [3, 4, 5].

Это связано с тем, что периферические блокады в сравнении с нейроаксиальными сопровождаются меньшим количеством неврологических осложнений. Так, по результатам исследования K.D. Candido et al., частота долгосрочных неврологических повреждений периферических нервов после периферических регионарных блокад составляет 2,4–4 на 10 000 блоков, и, как правило, это нарушения транзиторного типа, которые носят обратимый характер [6]. Кроме того, современные методы определения локализации нервных структур позволяют обеспечить регионарным методам высокую эффективность и безопасность [7].

Теоретические и практические разделы проводниковой анестезии изначально основывались на знаниях, которые врачи приобретали в анатомических театрах. Разработанный Пертесом в 1912 г. электрический нейростимулятор для локализации нервных стволов позволил специалистам отказаться от поиска парестезий. Электрическая стимуляция нервов стала широко применяться лишь в 1990-х гг., что значительно снизило количество неврологических осложнений и способствовало широкому использованию регионарной анестезии у детей [8, 9].

Однако работа с нейростимулятором не актуальна в комбинации с миорелаксантами и у больных с нарушением нервно-мышечной проводимости. Проведение новых или модифицированных методов, таких как «плоскостные» блокады, при использовании нейростимуляции не способно вызвать у пациента ощущения парестезий или фасцикуляций. Кроме того, «слепые» пункции всегда могут стать причиной серьёзных осложнений, таких как повреждение нерва или непреднамеренное внутрисосудистое введение раствора местного анестетика [10, 11]. В настоящее время для контроля проведения блокады периферических нервов широко используют ультразвуковую (УЗ) навигацию, что объясняется несколькими причинами. Среди представленных на отечественном рынке ультразвуковых аппаратов большой сегмент занимает портативная техника, которую можно использовать в условиях операционной, в палате интенсивной терапии и в машине скорой помощи, и т. д. Ультразвуковая визуализация позволяет локализовать периферические нейронные структуры и окружающие ткани, осуществлять контроль за продвижением иглы и распространением местного анестетика в режиме реального времени. Насечки на сонографических иглах облегчают визуализацию иглы при различных углах вкола и позволяют при использовании продольной техники сканирования чётко проецировать её на экран прибора [12]. Благодаря УЗ-навигации мы имеем возможность выявить топографические отклонения и анатомические вариации строения периферической нервной системы. Возможность инъекции местного

анестетика в непосредственной близости от нервного волокна позволяет сократить латентный период наступления блокады, что отражается на общем времени предоперационной подготовки. Зрительная оценка области распространения местного анестетика способствует профилактике внутрисосудистой инъекции и сокращению объёмов вводимых анестетиков, что приводит к снижению риска развития системной токсичности местного анестетика.

Возможность точной установки перинеуральных катетеров для пролонгированной подачи раствора местного анестетика позволяет обеспечить адекватную анальгезию и лечебные эффекты блокады. При проведении продлённой анестезии необходимо использовать надёжные средства доставки, к которым относятся эластомерные помпы Accufuser (Woo Young Medical, Корея) (рис. 1). Высокий уровень защиты, возможность изменения скорости, антимикробные фильтры позволяют с высоким уровнем безопасности проводить длительную, в течение 72 часов, инфузию раствора местного анестетика.



РИС. 1. Микроинфузионная помпа Accufuser M16C (Woo Young Medical, Корея)

FIG. 1. Accufuser M16C microinfusion pump (Woo Young Medical, Korea)

Однако при использовании УЗ-навигации частота повреждения нейронных структур во многом зависит от опыта анестезиолога. Нарушение методики выполнения блокады, использование игл с низкой эхогенностью часто приводят к ошибкам. В настоящее время наш опыт и опыт специализированных центров, занимающихся обучением врачей анестезиологов-реаниматологов, наглядно показывают, что освоение ультразвуковой навигации не представляет сложности и не зависит от стажа специалиста.

Полезным обучающим материалом являются фильмы, демонстрирующие практические основы УЗ-визуализации, и специализированные книги. Тем не менее, прицельный контроль за навыками обучающегося специалиста должен быть частью образовательной работы. Для подготов-

ки врачей необходимо проведение мастер-классов по основам ультразвука, после чего анестезиолог должен быть способен выполнить инвазивные манипуляции под УЗ-навигацией эффективно и безопасно [13].

В России использование УЗ-навигации в анестезиологии подкреплено Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 919Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология». Это позволило широко использовать УЗ-технологии при проведении периферических блокад в общей хирургии и ортопедии и травматологии как у взрослых, так и у детей.

Преимущества регионарной анестезии на сегодняшний день хорошо известны и не требуют дополнительного комментария [14]. В офтальмохирургии из возможных методов регионарного обезболивания в последнее время большой популярностью пользуется блокада крылонёбного ганглия [15].

Крылонёбный узел находится в крылонёбной ямке, которая лежит в глубине между верхней челюстью и крыловидным отростком внутри от подвисочной ямки. Ямка представляет собой перевернутую четырёхстороннюю пирамиду, с наружной стороны не имеющую костной стенки. Проекцией крылонёбной ямки на кожу является равнобедренный треугольник, основание которого – средняя треть линии, проведённой по верхнему краю скуловой дуги от верхнего края козелка уха к наружному углу глаза.

Границы крылонёбной ямки: передняя – задняя поверхность тела верхней челюсти и глазничный отросток нёбной кости; задняя – крыловидный отросток клиновидной кости; внутренняя – вертикальная пластинка нёбной кости; верхняя – нижняя поверхность тела и основания большого крыла основной кости, большое крыло клиновидной кости (рис. 2). Крылонёбная ямка благодаря наличию каналов имеет ряд сообщений с орбитой, полостью носа, полостью рта, средней черепной ямкой и подвисочной ямкой (рис. 3).

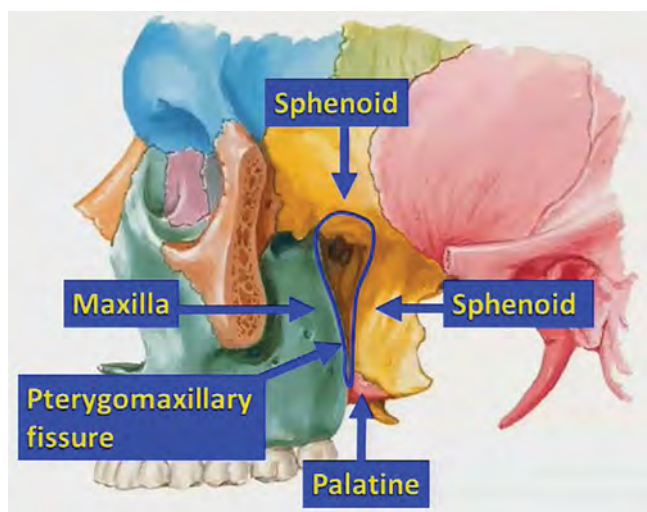


РИС. 2.
Костные структуры стенок крылонёбной ямки [16]

FIG. 2.
Bone structures of the pterygopalatine fossa walls [16]

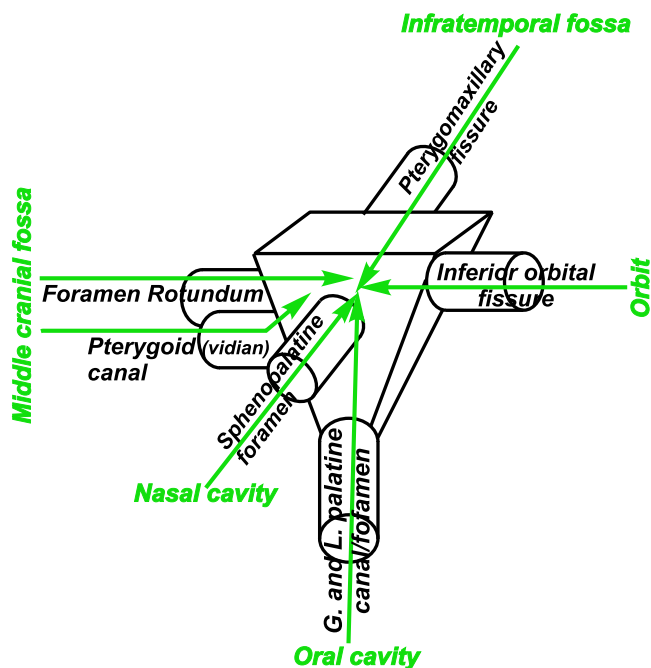


РИС. 3.
Схема сообщений крылонёбной ямки [17]

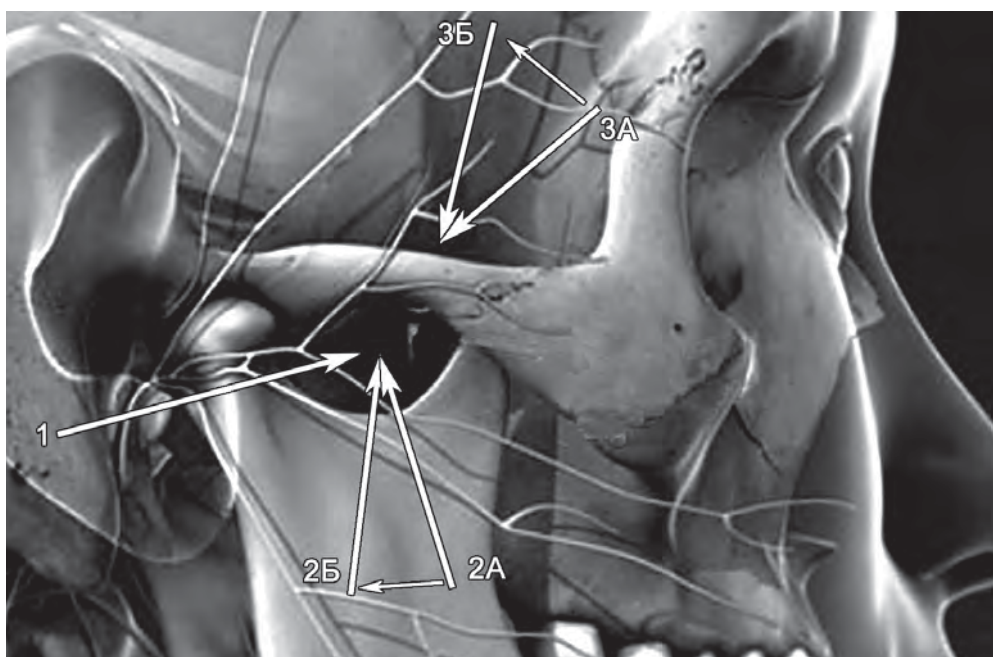
FIG. 3.
Scheme of the pterygopalatine fossa communications [17]

Парасимпатическая часть крылонёбного узла представлена большим каменистым нервом. Симпатические волокна крылонёбный узел получает из синапса верхнего шейного ганглия. Симпатические постганглионарные волокна вдоль внутренней сонной артерии входят в череп в проксимальной части крыловидного канала в виде глубокого каменистого нерва и образуют благодаря слиянию с большим каменистым нервом Видиев нерв, который проходит через крыловидный канал и достигает крылонёбного ганглия [18]. К ганглию присоединяются чувствительные волокна от верхнечелюстного нерва (вторая пара тройничного нерва V2) и формируют сенсорный компонент крылонёбного узла.

Показания для использования крылонёбной блокады (КНБ) достаточно широкие. Его с успехом используют с целью обезболивания в ЛОР-хирургии, при объёмных оперативных вмешательствах на челюстно-лицевой области и как интервенционный метод лечения мигрени, кластерной и хронической лицевой боли [19, 20, 21].

В настоящее время отсутствуют данные относительно идеального подхода с помощью ультразвуковой навигации к крылонёбному узлу, поэтому мы стремились описать и сравнить различные способы выполнения крылонёбной блокады. Существуют три основных метода ультразвукового контроля постановки крылонёбной блокады: задний подскуловой [22], передний подскуловой [23] и подскуловой [24].

Несмотря на то, что они нацелены на одну и ту же область визуализации, различия способов постановки КНБ заключаются в размещении ультразвукового датчика, первоначального вкола иглы, в её продвижении и перенаправлении для достижения цели.

**РИС. 4.**

Положение иглы при выполнении крылонёбной блокады под контролем УЗИ: 1 – задний подскуловой доступ; 2 – передний подскуловой доступ (А → Б – смена положения иглы); 3 – надскуловой доступ (А → Б – смена положения иглы)

FIG. 4.

The position of the needle when performing a pterygopalatine blockade under the control of ultrasound: 1 – posterior subcutaneous access; 2 – anterior subcutaneous access (A → B – needle position change); 3 – suprazygomatic access (A → B – needle position change)

При заднем подскуловом подходе к крылонёбному узлу [22] ультразвуковой датчик располагается ниже скулового отростка, прямо перед мышечком нижней челюсти.

Игла направляется в задне-переднем и латерально-медиальном направлении, кончик иглы продвигается в плоскости через латеральную крыловидную мышцу, останавливается чуть выше латеральной крыловидной пластинки в крыловидно-нёбной щели на 4–5 см глубины, что и является целевой точкой для введения местного анестетика (рис. 4).

При переднем подскуловом подходе ультразвуковой датчик располагается ниже скулового отростка височной кости, в самой верхней части латеральной крыловидной пластинки [23]. Игла продвигается вперёд-назад и латерально-медиально через латеральную крыловидную мышцу до контакта с верхней частью латеральной крыловидной пластинки. Затем игла извлекается на 5 мм назад, перенаправляется медиально и продвигается на 1–2 мм в крылонёбную ямку, после чего считается, что целевая точка достигнута (рис. 4).

При надскуловом, вне плоскости доступе ультразвуковой датчик располагается ниже скулового отростка над верхней челюстью под углом наклона 45° во фронтальной и горизонтальной плоскостях [24]. Игла вводится перпендикулярно коже, под лобным углом в области над скуловым отростком. Игла продвигается до тех пор, пока не коснётся большого крыла клиновидной кости примерно на глубине 20 мм. Затем игла извлекается и переориентируется каудально и сзади на 35–45 мм вглубь крылонёбной ямки (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эти исследования демонстрируют, что крылонёбная ямка является легкодоступной мишенью для блокады крылонёбного ганглия под контролем ультразвука. Необходимо помнить, что инъекционный раствор при введении в верхнюю часть крылонёбной ямки может проходить заднемедиально через круглое затылочное отверстие в среднюю черепную ямку, которая содержит Гассеров узел, приводя к блокаде всех ветвей тройничного нерва [25].

Все три доступа к крылонёбной ямке для блокады входящих в неё структур имеют свои особенности. К положительным моментам постановки КНБ задним подскуловым доступом можно отнести то, что игла не напрямую попадает в крылонёбную ямку, что сводит к минимуму возможность повреждения анатомических структур, и визуализируется на протяжении всей процедуры. Постановка ультразвукового датчика ниже скулового отростка височной кости непосредственно перед мышечком нижней челюсти обычно позволяет идентифицировать лицевой нерв, поперечную лицевую артерию, верхнечелюстную артерию. Слабыми сторонами этого подхода считаются прохождение иглы в непосредственной близости с лицевым нервом, околоушной железой и необходимость открытия рта для уменьшения тени венечного отростка, что не всегда удобно при выполнении блокады интраоперационно во время наркоза и при ограничениях движения в височно-нижнечелюстном суставе [22, 26].

Отрицательными моментами выполнения КНБ под контролем УЗИ передним подскуловым и над-

скуловым доступами может быть боль, возникающая при контакте иглы с клиновидной костью. Кроме того, УЗ-навигация при этих доступах не позволяет визуализировать кончик иглы в реальном времени в точке входа, что может привести к повреждению сосудисто-нервных структур, особенно верхнечелюстной артерии, которая имеет извитый ход в крылонёбной ямке [27].

Недостаточная эффективность УЗ-навигации при постановке КНБ объясняется глубоким расположением нервно-сосудистых структур в крылонёбной ямке. Именно с этим связан поиск новых подходов установки положения датчика и направления хода иглы.

ВЫВОДЫ

Крылонёбная блокада имеет широкие показания к применению в офтальмологии, что объясняется сложным строением крылонёбного ганглия и возможностью одномоментного влияния на симпатическую, парасимпатическую и ноцицептивную иннервацию. Все представленные способы постановки крылонёбной блокады имеют свои преимущества и недостатки. УЗ-навигация нивелирует технические сложности и возможности повреждения анатомических структур крылонёбной ямки, обеспечивая эффективность и безопасность выполнения КНБ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Олещенко И.Г., Заболотский Д.В., Юрьева Т.Н., Зайка В.А., Корячкин В.А. Послеоперационное обезболивание при витреоретинальной хирургии у детей. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2020; 14(3): 156-163.
- Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Trends in the use of regional anesthesia: Neuraxial and peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41(1): 43-49. doi: 10.1097/AAP.0000000000000342
- Golembiewski J, Dasta J. Evolving role of local anesthetics in managing postsurgical analgesia. *Clin Ther*. 2015; 37(6): 1354-1371. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.017
- Sng QW, He H-G, Wang W, Taylor B, Chow A, Klainin-Yobas P, et al. A meta-synthesis of children's experiences of postoperative pain management. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2017; 14: 46-54. doi: 10.1111/wvn.12185
- Корячкин В.А., Заболотский Д.В. Место регионарных методов анестезии в хирургическом обезболивании. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(4): 65-69.
- Candido KD, Sukhani R, Doty Jr R, Nader A, Kendall MC, Yaghmour E, et al. Neurologic sequelae after interscalene brachial plexus block for shoulder/upper arm surgery: The association of patient, anesthetic, and surgical factors to the incidence and clinical course. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1489-1495. doi: 10.1213/01.ANE.0000148696.11814.9F
- Заболотский Д.В., Ульрих Г.Э., Малашенко Н.С., Кулев А.Г. Ультразвук в руках анестезиолога – эксклюзив или рутинная? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2012; 6(1): 5-10.
- Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цыпин Л.Е., Заболотский Д.В. Отдельные главы из монографии «Регионарная анестезия в педиатрии». Продленные периферические и центральные блокады в послеоперационном периоде. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(4): 41-49.
- Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(2): e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018
- Корячкин В.А., Чуприс В.Г., Черный А.Ж., Казарин В.С., Лиськов М.А., Малевич Г.М., и др. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии в ортопедии и травматологии. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 1(75): 129-135.
- Надирадзе З.З., Михайлов А.В., Заболотский Д.В., Каретников И.А. Проведение блокады плечевого сплетения под контролем ультразвуковой визуализации и нейростимуляции. *Acta biomedica scientifica*. 2014; 3(97): 46-50.
- Мархофер П. *Основы регионарной анестезии с ультразвуковой навигацией. Принципы и практика*; пер. с англ. Нью-Йорк: Oxford University Press; 2014.
- Sites BD, Brull R, Chan VW, Spence BC, Gallagher J, Beach ML, et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia: Part II: A pictorial approach to understanding and avoidance. *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35(Suppl 2): S81-S92. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d3535a
- Корячкин В.А., Заболотский Д.В., Кузьмин В.В., Анисимов О.Г., Ежевская А.А., Загреков В.И. Анестезиологическое обеспечение переломов проксимального отдела бедренной кости у пожилых и престарелых пациентов (клинические рекомендации). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 11(2): 133-142.
- Oleshchenko I, Cok OY, Iureva T, Zabolotskii D, Kripak A. Effect of pterygopalatine blockade on perioperative stress and inflammatory outcomes following paediatric cataract surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2020; 45(3): 204-208. doi: 10.1136/rapm-2019-100823
- Netter F. *Atlas of human anatomy*; 7th ed. Netherlands: Elsevier; 2011.
- Narouze S. Topical intranasal lidocaine is not a sphenopalatine ganglion block. *Reg Anesth Pain Med*. 2021; 46(3): 276-279. doi: 10.1136/rapm-2020-102173
- Yeğin Y, Çelik M, Altıntaş A, Şimşek BM, Olgun B, Kayhan FT. Vidian canal types and dehiscence of the bony roof of the canal: An anatomical study. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 55(1): 22-26. doi: 10.5152/tao.2017.2038
- Degirmenci N, Ozdem A, Uysal H, Sen P, Senturk E, Ozturan O, et al. The effect of sphenopalatine ganglion block on the postoperative pain in patients undergoing septorhinoplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020; 129(7): 722-726. doi: 10.1177/0003489420909417
- Марова Н.Г., Васильев Я.И., Ключникова Е.В., Кононов А.В., Полякова Т.С. Местная анестезия при витреоретинальных операциях. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12(1): 24-29.
- Mojica J, Mo B, Ng A. Sphenopalatine ganglion block in the management of chronic headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21(6): 27. doi: 10.1007/s11916-017-0626-8

22. Nader A, Bendok BR, Prine JJ, Kendall MC. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency application via the pterygopalatine fossa: A practical approach to treat refractory trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2015; 18(3): E411-E415.

23. Kampitak W, Tansatit T, Shibata Y. A cadaveric study of ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: a novel technique using the lateral pterygoid plate approach. *Reg Anesth Pain Med*. 2018; 43: 625-630. doi: 10.1097/AAP.0000000000000790

24. Chiono J, Raux O, Bringuier S, Sola Ch, Bigorre M, Capdevila X, et al. Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block for cleft palate repair in children: A prospective, randomized, double-blind study versus placebo. *Anesthesiology*. 2014; 120(6): 1362-1369. doi: 10.1097/ALN.0000000000000171

25. Vadhanan P. Successful use of Gasserian ganglion block for maxillo-mandibular fixation in a patient with severe pulmonary dysfunction: A case report. *J Dent Anesth Pain Med*. 2020; 20(5): 331-335. doi: 10.17245/jdapm.2020.20.5.331

26. Alfaro-de la Torre P, Boada Pie S, Fajardo Perez M, González-Arnay E. Ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: Anterior versus posterior infrazygomatic approach. *Reg Anesth Pain Med*. 2019: rapm-2018-100077. doi: 10.1136/rapm-2018-100077

27. Быстрова М.М. Морфологические особенности строения верхнечелюстной артерии у взрослых людей. *Український медичний альманах*. 2011; 14(2): 27-29.

REFERENCES

1. Oleshchenko IG, Zabolotskii DV, Iureva TN, Zaika VA, Koriachkin VA. Postoperative anesthesia for vitreoretinal surgery in children. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2020; 14(3): 156-163. (In Russ.).

2. Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Trends in the use of regional anesthesia: Neuraxial and peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41(1): 43-49. doi: 10.1097/AAP.0000000000000342

3. Golembiewski J, Dasta J. Evolving role of local anesthetics in managing postsurgical analgesia. *Clin Ther*. 2015; 37(6): 1354-1371. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.017

4. Sng QW, He H-G, Wang W, Taylor B, Chow A, Klainin-Yobas P, et al. A meta-synthesis of children's experiences of postoperative pain management. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2017; 14: 46-54. doi: 10.1111/wvn.12185

5. Koriachkin VA, Zabolotsky DV. Place of regional blocks in surgical anesthesia. *Medicine: Theory and Practice*. 2018; 3(4): 65-69. (In Russ.).

6. Candido KD, Sukhani R, Doty Jr R, Nader A, Kendall MC, Yagmour E, et al. Neurologic sequelae after interscalene brachial plexus block for shoulder/upper arm surgery: The association of patient, anesthetic, and surgical factors to the incidence and clinical course. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1489-1495. doi: 10.1213/01.ANE.0000148696.11814.9F

7. Zabolotskiy DV, Ulrikh GE, Malashenko NS, Kulev AG. Ultrasound in anesthesiological practice – exclusive or routine? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2012; 6(1): 5-10. (In Russ.).

8. Aizenberg VL, Ulrikh GE, Tsypin LE, Zabolotskiy DV. Selected chapters from monography "Regional anesthesia in pediatrics".

Continuous peripheral and central blocks in postoperative period. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2014; 8(4): 41-49. (In Russ.).

9. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(2): e115-e143. doi: 10.1016/j.anclin.2017.01.018

10. Koryachkin VA, Chupris VG, Cherny AZh, Kazarin VS, Liskov MA, Malevich GM, et al. Systemic toxicity of local anesthetics during regional anesthesia in orthopedics and traumatology. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015; 1(75): 129-135. (In Russ.).

11. Nadiradze ZZ, Mikhaylov AV, Zabolotskiy DV, Karetnikov IA. Conducting brachial plexus blockade under control of ultrasound imaging and neurostimulation. *Acta biomedica scientifica*. 2014; 3(97): 46-50. (In Russ.).

12. Markhofer P. *Fundamentals of regional anesthesia with ultrasound navigation. Principles and practice*. New York: Oxford University Press; 2014. (In Russ.).

13. Sites BD, Brull R, Chan VW, Spence BC, Gallagher J, Beach ML, et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia: Part II: A pictorial approach to understanding and avoidance. *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35(Suppl 2): S81-S92. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d3535a

14. Koriachkin VA, Zabolotski DV, Kuzmin VV, Anisimov OG, Ezhvskaya AA, Zagrekov VI. Anesthesia for hip fracture surgery geriatric patients (clinical guidelines). *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017; 11(2): 133-142. (In Russ.).

15. Oleshchenko I, Cok OY, Iureva T, Zabolotskii D, Kripak A. Effect of pterygopalatine blockade on perioperative stress and inflammatory outcomes following paediatric cataract surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2020; 45(3): 204-208. doi: 10.1136/rapm-2019-100823

16. Netter F. *Atlas of human anatomy*; 7th ed. Netherlands: Elsevier; 2011.

17. Narouze S. Topical intranasal lidocaine is not a sphenopalatine ganglion block. *Reg Anesth Pain Med*. 2021; 46(3): 276-279. doi: 10.1136/rapm-2020-102173

18. Yeğın Y, Çelik M, Altıntaş A, Şimşek BM, Olgun B, Kayhan FT. Vidian canal types and dehiscence of the bony roof of the canal: An anatomical study. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 55(1): 22-26. doi: 10.5152/tao.2017.2038

19. Degirmenci N, Ozdem A, Uysal H, Sen P, Senturk E, Ozturan O, et al. The effect of sphenopalatine ganglion block on the postoperative pain in patients undergoing septorhinoplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020; 129(7): 722-726. doi: 10.1177/0003489420909417

20. Marova NG, Vasilyev Yal, Klyushnikova EV, Kononov AV, Polyakova TS. Local anesthesia for vitreo-retinal surgery. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2018; 12(1): 24-29. (In Russ.).

21. Mojica J, Mo B, Ng A. Sphenopalatine ganglion block in the management of chronic headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21(6): 27. doi: 10.1007/s11916-017-0626-8

22. Nader A, Bendok BR, Prine JJ, Kendall MC. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency application via the pterygopalatine fossa: A practical approach to treat refractory trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2015; 18(3): E411-E415.

23. Kampitak W, Tansatit T, Shibata Y. A cadaveric study of ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopal-

tine fossa: a novel technique using the lateral pterygoid plate approach. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 625-630. doi: 10.1097/AAP.0000000000000790

24. Chiono J, Raux O, Bringuier S, Sola Ch, Bigorre M, Capdevila X, et al. Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block for cleft palate repair in children: A prospective, randomized, double-blind study versus placebo. *Anesthesiology.* 2014; 120(6): 1362-1369. doi: 10.1097/ALN.0000000000000171

25. Vadhanan P. Successful use of Gasserian ganglion block for maxillo-mandibular fixation in a patient with severe pulmonary

dysfunction: A case report. *J Dent Anesth Pain Med.* 2020; 20(5): 331-335. doi: 10.17245/jdapm.2020.20.5.331

26. Alfaro-de la Torre P, Boada Pie S, Fajardo Perez M, González-Arnay E. Ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: Anterior versus posterior infrazygomatic approach. *Reg Anesth Pain Med.* 2019; rapm-2018-100077. doi: 10.1136/rapm-2018-100077

27. Bystrova MM. Morphological features of the maxillary artery structure in adults. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh.* 2011; 14(2): 27-29. (In Russ.).

Сведения об авторах

Олещенко Ирина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: iga.oleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1642-5276>

Заболотский Дмитрий Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zdv4330303@gmail.com

Корячкин Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vakoryachkin@mail.ru

Погорельчук Виктор Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru

Information about the authors

Irina G. Oleshchenko – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: iga.oleshenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1642-5276>

Dmitry V. Zabolotsky – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Paediatrics named after Professor V.I. Gordeev, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: zdv4330303@gmail.com

Viktor A. Koriachkin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Paediatrics named after Professor V.I. Gordeev, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: vakoryachkin@mail.ru

Viktor V. Pogorelchuk – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Paediatrics named after Professor V.I. Gordeev, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОБЪЁМ МАКУЛЫ И ТОЛЩИНА ФОВЕА КАК ОКТ-ПРИЗНАКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Коновалов М.Е.^{1,2},
Зенина М.Л.²,
Бурдель К.В.²,
Коновалова М.М.³

¹ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Россия)

² ООО «Офтальмологический центр Коновалова» (125047, г. Москва, ул. 3-я Тверская-Ямская, 56/6, Россия)

³ ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 19, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бурдель Константин Владимирович,
e-mail: konstantinburdel@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Известны и многократно описаны характерные изменения диска зрительного нерва при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) у пациентов с рассеянным склерозом, однако мало работ уделяет внимание состоянию макулярной зоны.

Цель: оценить изменения макулярной зоны сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, выявить патогномоничные для этого заболевания ОКТ-признаки и проследить их изменения во времени по мере прогрессирования заболевания.

Материал и методы. 28 пациентам (55 глаз) с диагнозом «рассеянный склероз» помимо стандартного офтальмологического осмотра проводилась ОКТ макулярной зоны с определением толщины фовеа и объёма макулы в зоне 6 мм. Срок наблюдения составил 6–12 лет. Конечными точками были выбраны первичное обращение и последний на настоящий момент осмотр.

Результаты. При первичном обращении острота зрения составила $0,96 \pm 0,24$ (95% ДИ: 0,9–1,03); толщина фовеа – 253,0 мкм (Q1–Q3: 233,0–264,0); объём макулы – 5,471 мм³ (Q1–Q3: 5,281–5,625). В 37 случаях (67,3 %) объём макулы был ниже нормы. Исходная толщина фовеа была ниже нормы в 9 случаях (16,4 %). В конце исследования острота зрения статистически не изменилась ($p = 0,824$) и составила $0,96 \pm 0,25$ (95% ДИ: 0,90–1,04). Конечная толщина фовеа составила 247,5 мкм (Q1–Q3: 233,0–260,0), изменения статистически значимы ($p = 0,02$). Однако количество случаев с толщиной ниже нормы в финале исследования было 11 (20 %), изменения частоты случаев статистически не значимы ($p = 0,5$). Финальный объём макулы составил 5,393 мм³ (Q1–Q3: 5,197–5,565), изменения статистически значимы ($p = 0,023$). Финальное количество случаев с объёмом ниже нормы – 42 (76,4 %), изменение частоты случаев близко к статистически значимому ($p = 0,063$). На всех этапах наблюдения не было выявлено случая изолированного снижения толщины фовеа без снижения объёма макулы.

Заключение. Снижение со временем объёма макулы с сохранением толщины фовеа в пределах нормы можно отнести к патогномоничным ОКТ-признакам рассеянного склероза. Данный критерий может быть использован для комплексной оценки течения и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптическая когерентная томография, макула, объём макулы, толщина фовеа

Для цитирования: Коновалов М.Е., Зенина М.Л., Бурдель К.В., Коновалова М.М. Объём макулы и толщина фовеа как ОКТ-признаки рассеянного склероза. Предварительные результаты. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 113-121. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.13

Статья получена: 25.08.2021

Статья принята: 28.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

MACULAR VOLUME AND FOVEA THICKNESS AS OCT CRITERIA FOR MULTIPLE SCLEROSIS. PRELIMINARY RESULTS

Konovalov M.E.^{1,2},
Zenina M.L.²,
Burdel K.V.²,
Konovalova M.M.³

¹ Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia (Volokolamskoe highway 91, Moscow 125371, Russian Federation)

² Konovalov Eye Center (3rd Tverskaya-Yamskaya str. 56/6, Moscow 125047, Russian Federation)

³ Botkin Hospital (2nd Botkinsky dr. 5 build 19, Moscow 125284, Russian Federation)

Corresponding author:
Konstantin V. Burdel,
e-mail: konstantinburdel@gmail.com

ABSTRACT

Background. The characteristic optical coherence tomography (OCT) changes in the optic nerve head in patients with multiple sclerosis are known and have been described many times, however, the state of the macular area is described in a small number of publications.

The aim: to analyze the changes in the macular area of the retina in patients with multiple sclerosis, to identify the OCT signs pathognomonic for this disease and to trace their changes over time as the disease progresses.

Material and methods. In addition to the standard ophthalmological examination, 28 patients (55 eyes) diagnosed with multiple sclerosis underwent OCT of the macular zone to determine the thickness of the fovea and the volume of the macula in the 6 mm zone. The follow-up period was 6–12 years. The endpoints were the primary treatment and the most recent inspection.

Results. At the initial examination, the visual acuity was 0.96 ± 0.24 (95% CI: 0.9–1.03), fovea thickness – 253.0 μm (Q1–Q3: 233.0–264.0), macular volume – 5.471 mm^3 (Q1–Q3: 5.281–5.625). In 37 cases (67.3 %), the macular volume was below normal. The initial fovea thickness was below normal in 9 cases (16.4 %). At the end of the study, visual acuity did not change statistically ($p = 0.824$) and amounted to 0.96 ± 0.25 (95% CI: 0.90–1.04). The final thickness of the fovea was 247.5 μm (Q1–Q3: 233.0–260.0), changes are statistically significant ($p = 0.02$). Number of cases with a thickness below normal in the final study was 11 (20 %), change of frequency of cases was not statistically significant ($p = 0.5$). The final macular volume was 5.393 mm^3 (Q1–Q3: 5.197–5.565), the changes are statistically significant ($p = 0.023$). The final number of cases with a volume below the norm was 42 (76.4 %), the change in the frequency of cases is close to statistically significant ($p = 0.063$). At all stages of the study, there was no case of an isolated decrease in the thickness of the fovea without a decrease in the volume of the macula.

Conclusion. The decrease in the volume of the macula with time while maintaining the thickness of the fovea within the normal range can be attributed to the pathognomonic OCT signs of multiple sclerosis. This criterion can be used for a comprehensive assessment of the course and therapy of this disease.

Key words: multiple sclerosis, optical coherence tomography, macula, macular volume, fovea thickness

Received: 25.08.2021

Accepted: 28.10.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Konovalov M.E., Zenina M.L., Burdel K.V., Konovalova M.M. Macular volume and fovea thickness as OCT-criteria for multiple sclerosis. Preliminary results. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 113-121. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.13

ОБОСНОВАНИЕ

Рассеянный склероз представляет собой хроническое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся иммуноопосредованным воспалением, демиелинизацией с последующим повреждением аксонов. Данным заболеванием поражены более 2,5 млн человек, в основном, трудоспособного возраста, и оно является самой частой нетравматической неврологической причиной инвалидности [1]. Зачастую у пациентов с рассеянным склерозом в процесс вовлекается зрительный нерв, а первым проявлением заболевания является ретробульбарный неврит. Скорее всего, поражение нервных путей происходит даже при отсутствии клиники ретробульбарного неврита, ведь по данным патологоанатомических исследований зрительный нерв поражается у 90 % всех пациентов с рассеянным склерозом [2, 3]. Особенность картины глазного дна при этом заключается в том, что патологический процесс развивается в основном в зрительном нерве, а именно в его ретробульбарной части, и офтальмоскопическая картина может не выявить никаких изменений. Макулярная зона сетчатки остаётся визуально нормальной даже на развитых стадиях заболевания, поэтому долгое время она считалась не вовлечённой в патологический процесс. Только лишь с появлением в 1993 г. метода оптической когерентной томографии появилась возможность визуализировать сетчатку и все её слои, а также количественно задокументировать происходящие в них изменения. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет с высоким разрешением исследовать строение и архитектуру сетчатки и оценить слой нервных волокон и слой ганглиозных клеток сетчатки как непосредственно у диска зрительного нерва (ДЗН), так и в центральной зоне сетчатки – макуле, которая отвечает за высокие зрительные функции.

С появлением ОКТ-диагностики появился ряд работ, описывающих изменения слоя нервных волокон у пациентов с рассеянным склерозом [4–8]. Практически все исследователи указывают на уменьшение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва у этих пациентов, причём даже в тех случаях, когда в анамнезе у них отсутствовал ретробульбарный неврит [9–12]. Кроме того, все исследователи отмечают прогрессивное истончение слоя нервных волокон по мере прогрессирования заболевания как у пациентов, перенёсших ретробульбарный неврит, так и у тех пациентов, у которых его не было [7, 9, 13]. В связи с этим метод оптической когерентной томографии предлагается использовать в качестве одного из основных методов ранней диагностики и мониторинга течения рассеянного склероза. Есть множество работ, описывающих изменения зрительного нерва при рассеянном склерозе, однако в доступной литературе нам удалось обнаружить лишь небольшое количество публикаций, обращающих внимание на изменение объёма макулы, выявленного на ОКТ, у пациентов с рассеянным склерозом [14, 15].

Под нашим наблюдением в течение 6–12 лет находились 28 пациентов с подтверждённым диагнозом «рас-

сеянный склероз», которым мы в течение этого периода регулярно проводили оптическую когерентную томографию макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва. В этой статье мы постарались проанализировать результаты наших многолетних наблюдений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения макулярной зоны сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, выявить патогномичные для этого заболевания ОКТ-признаки и проследить их изменения во времени по мере прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 28 человек. Всем пациентам в ходе каждого визита проводилось офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения при помощи таблицы Снеллена, биомикроскопию, офтальмоскопию на мидриазе, а также оптическую когерентную томографию. ОКТ проводилась на аппарате RTVue-100 (Optovue Inc., США). Длина пучка скана – 810 нм, частота А-скана – 25 000 сканов в секунду, разрешение прибора – 5 мкм. Мы проводили ОКТ-сканирование диска зрительного нерва и слоя нервных волокон, а также макулярной зоны сетчатки. Для исследования мы выбрали два параметра: толщину фовеа и общий объём макулы в пределах 6 мм зоны. В настоящий момент отсутствуют стандартизированные значения данных величин, поэтому за показатель нормы мы принимали соответствующие средние по популяции возрастные значения, заложенные производителем в нормативную базу прибора. Мы также обращали внимание на субъективные жалобы пациентов. Контрольными точками были выбраны первая дата обращения и последнее имеющееся на данный момент обследование. В ходе исследования сравнивались изменения исследуемых величин, а также была проведена качественная и количественная оценка изменений, их взаимосвязь друг с другом и с общим состоянием пациентов по основному заболеванию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все статистические исследования проводились в программе IBM SPSS Statistics v. 23 (Microsoft Corp., США), принятый уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Под нашим наблюдением находилось 28 человек (16 мужчин, 12 женщин), 55 глаз с подтверждённым

диагнозом «рассеянный склероз». Средний возраст – $43,4 \pm 15,9$ года (95% ДИ: 39,09–47,71). Все они проходили и продолжают проходить лечение в различных неврологических центрах по поводу основного заболевания. В нашем Центре мы наблюдали за состоянием зрительных функций и проводили мониторинг зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки этих пациентов на протяжении не менее 6 лет.

Острота зрения в группе исследования при первичном обращении составила $0,96 \pm 0,24$ (95% ДИ: 0,9–1,03), толщина фовеа – 253,0 мкм (Q1–Q3: 233,0–264,0), объём макулы в пределах 6 мм зоны (далее «объём макулы») – $5,471 \text{ мм}^3$ (Q1–Q3: 5,281–5,625). В 37 (67,3 %) случаях объём макулы был ниже статистической нормы в популяции, заложенной в программном обеспечении оптического когерентного томографа (далее – нормы). Исходная толщина фовеа была ниже нормы только в 9 случаях (16,4 %).

В конечной точке исследования острота зрения в группе исследования составила $0,96 \pm 0,25$ (95% ДИ: 0,90–1,04).

При помощи парного *t*-критерия Стьюдента (сравнивались связанные совокупности количественных переменных при нормальном распределении) было установлено, что острота зрения на начальном и конечном этапе исследования не имеет статистически значимых различий ($p = 0,824$). Финальная толщина фовеа составила 247,5 мкм (Q1–Q3: 233,0–260,0). Так как сравнивались связанные совокупности количественных переменных при отсутствии нормального распределения, для анализа данной выборки мы использовали критерий Уилкоксона. Установлено, что изменения толщины фовеа статистически значимы ($p = 0,02$). Однако в конечной точке исследования толщина фовеа была ниже нормы в двух новых случаях, суммарное количество случаев – 11 (20 %). Сравнение данных связанных совокупностей бинарных переменных было выполнено при помощи теста Макнемара (для анализа был использован критерий соответствия или несоответствия показателя пределам нормы). Установлено, что изменение частоты случаев с толщиной фовеа ниже нормы статистически не значимо ($p = 0,5$).

На финальном этапе исследования объём макулы составил $5,393 \text{ мм}^3$ (Q1–Q3: 5,197–5,565). При помощи критерия Уилкоксона (сравнивались связанные совокупности количественных переменных при отсутствии нормального распределения) установлено, что изменения объёма макулы статистически значимы ($p = 0,023$). При этом количество случаев, в которых объём был ниже нормы, составило 42 (76,4 %). При помощи теста Макнемара для сравнения связанных совокупностей бинарных номинальных переменных установлено, что изменение частоты случаев с объёмом макулы ниже нормы близко к статистически значимому ($p = 0,063$).

На всех этапах наблюдения не было выявлено случая изолированного снижения толщины фовеа без снижения объёма макулы относительно нормы. В 13 (23,6 %) случаях показатели толщины фовеа и объёма макулы были в пределах нормы на всех этапах наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования на протяжении всего периода наблюдения не было отмечено ухудшения остроты зрения среди пациентов. У большинства из них в анамнезе были эпизоды выпадения зрения, преходящего двоения, появления и исчезновения скотом и т. д. Однако на протяжении всего периода наблюдения они не предъявляли каких-либо новых жалоб на зрение, на ухудшение остроты зрения или его качества. Но при этом по мере прогрессирования основного заболевания отмечалось прогрессивное ухудшение соматического статуса исследуемых пациентов. Полученные результаты согласуются с литературными данными [7].

В ходе нашего исследования мы пришли к выводу, что у большинства наших пациентов наблюдалась характерная картина оптической когерентной томографии макулярной зоны, при которой сохранение относительно пределов нормы толщины фовеа сопровождается снижением общего объёма макулы в пределах 6 мм зоны. Данное явление мы связываем с особенностями строения макулярной зоны сетчатки, при котором ганглиозные клетки сетчатки в фовеа отсутствуют, в зоне 3 мм наблюдается их наибольшая концентрация, а в зоне 3–6 мм с назальной стороны присутствует значительная часть слоя нервных волокон зрительного нерва [15, 16, 17]. Таким образом, мы пришли к выводу о том, что одновременно с истончением слоя нервных волокон идёт потеря ганглиозных клеток сетчатки.

Характерным клиническим примером, иллюстрирующим наше предположение, может служить случай пациентки К. За 7 лет наблюдения она не предъявляла жалоб на зрение, на всех этапах исследования острота зрения составляла 1,0. При первичном проведении ОКТ макулярной зоны было обнаружено небольшое снижение объёма макулы по сравнению с нормой, при сохранённой толщине фовеа (рис. 1). При последнем осмотре объём фовеа был снижен значительно на фоне сохранения толщины фовеа в пределах нормы (рис. 2).

У 6 пациентов исследуемой группы в анамнезе был один или несколько эпизодов ретробульбарного неврита (РН) на одном или обоих глазах. Этим пациентам мы не стали выделять в отдельную группу из-за их малого количества, что могло бы привести к ошибкам статистического анализа. Кроме того, мы исходили из литературных данных о том, что патологические процессы в зрительном нерве происходят независимо от того, был ли в анамнезе РН. Также и в нашем исследовании у всех пациентов с перенесённым ретробульбарным невритом наблюдались те же закономерности, что и в общей выборке. Во всех случаях объём макулы был снижен уже на начальных этапах исследования с сохранением толщины фовеа. Также картина изменений ОКТ диска зрительного нерва полностью соответствовала литературным данным [18], однако данный параметр не являлся предметом нашего исследования. Показательным будет клинический случай пациента Г. При первичном осмотре отмечалось снижение объёма макулы, которое со временем прогрессировало (рис. 3, 4). Аналогичные

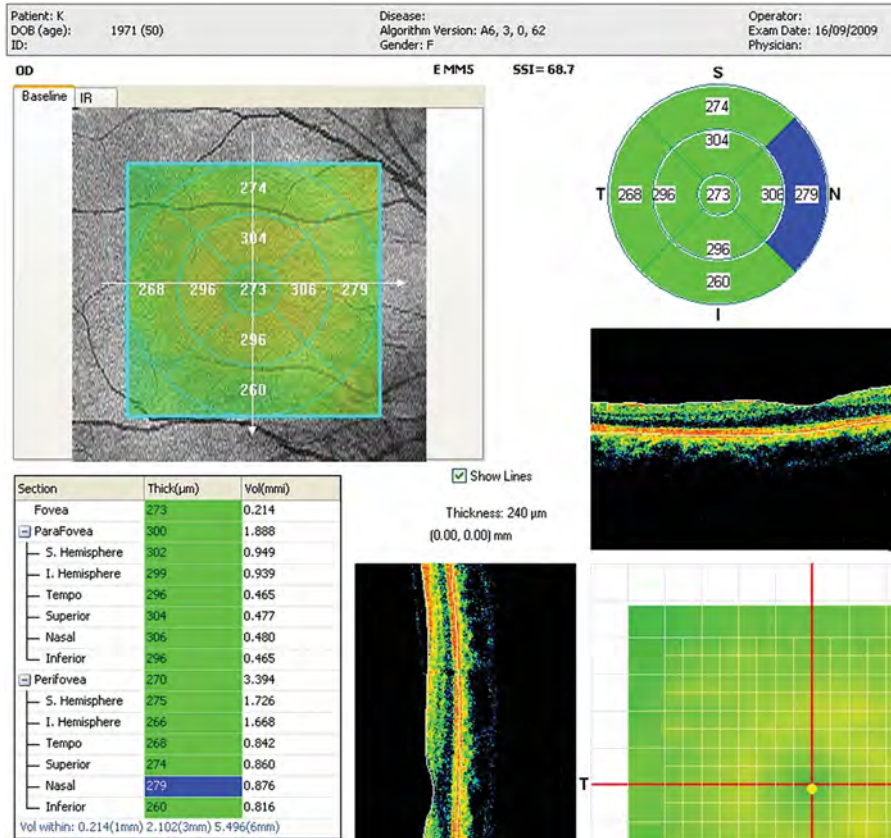


РИС. 1.
Результаты ОКТ-диагностики макулярной зоны пациентки К. в начале исследования

FIG. 1.
Results of OCT of the macular area of patient K. at the beginning of the study

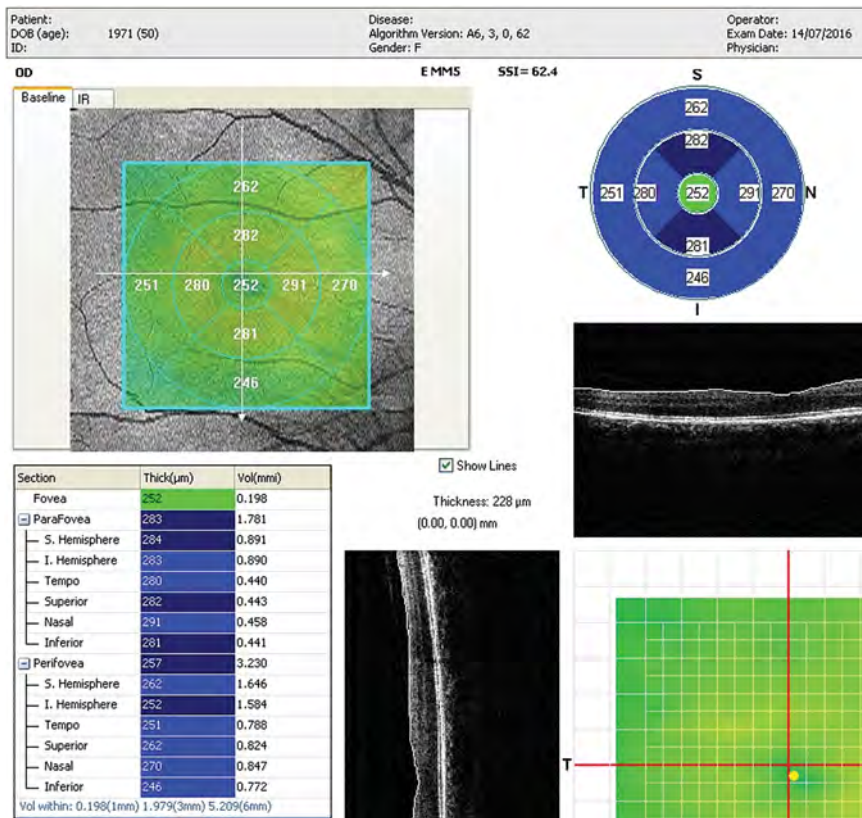


РИС. 2.
Результаты ОКТ-диагностики макулярной зоны пациентки К. в конце исследования

FIG. 2.
Results of OCT of the macular area of patient K. at the end of the study

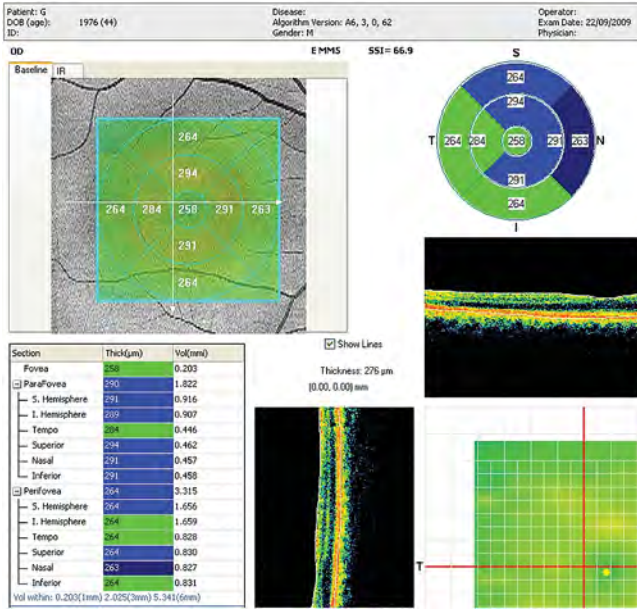


Рис. 3. Результаты ОКТ-диагностики макулярной зоны пациента Г. с эпизодом ретробульбарного неврита в анамнезе в начале исследования

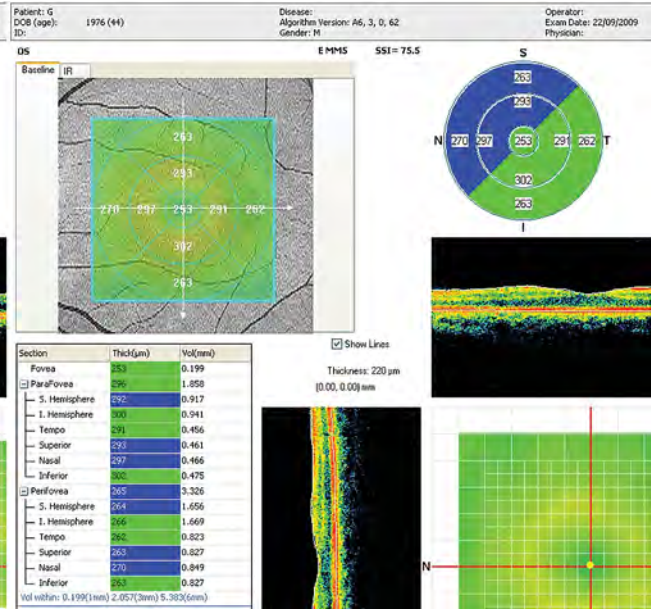


FIG. 3. Results of OCT of the macular area of patient G. with a history of retrobulbar neuritis at the beginning of the study

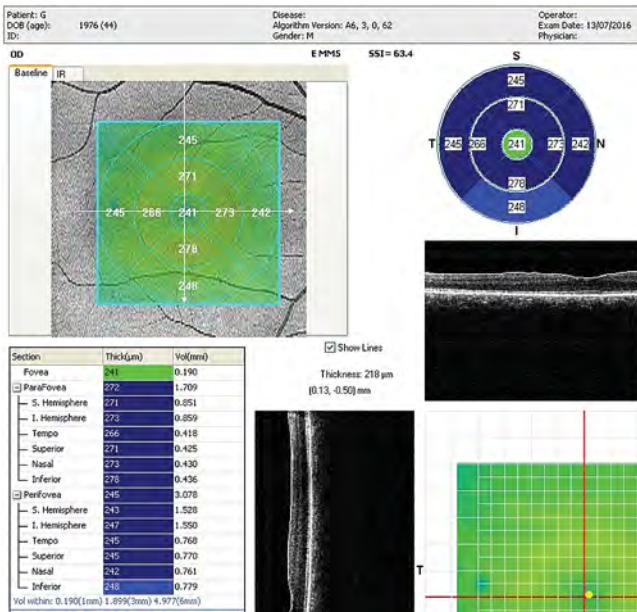


Рис. 4. Результаты ОКТ-диагностики макулярной зоны пациента Г. с эпизодом ретробульбарного неврита в анамнезе в конце исследования

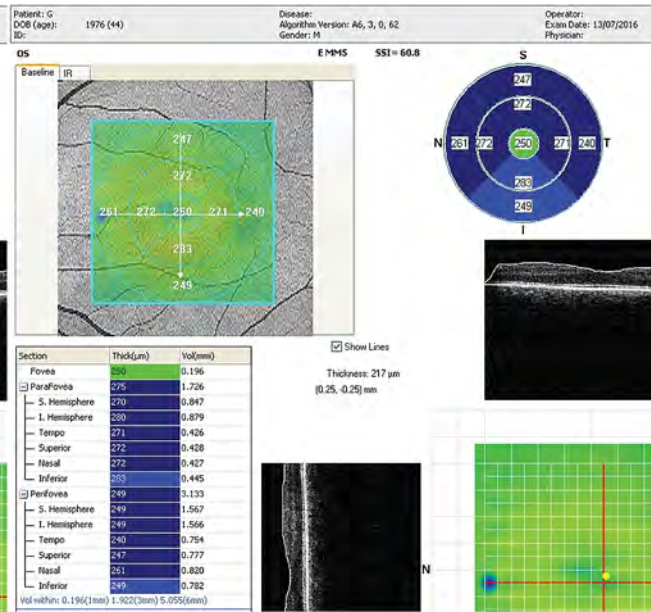


FIG. 4. Results of OCT of the macular area of patient G. with a history of retrobulbar neuritis at the end of the study

изменения происходили и с толщиной слоя нервных волокон ДЗН (рис. 5, 6). При этом толщина фовеа оставалась в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения. Острота зрения также оставалась стабильной и составляла 0,16.

Все исследуемые нами пациенты наблюдались длительный промежуток времени – от 6 до 12 лет. Исследование проводилось на сравнительно небольшой группе, однако, учитывая несомненный интерес полученных нами данных, мы считаем целесообразным продолжить

работу с большим числом испытуемых, и, возможно, совместно с другими, в том числе и неврологическими, учреждениями здравоохранения.

Также, учитывая и длительное время наблюдения, и тот факт, что были зафиксированы случаи снижения объема макулы при отсутствии его изначально, можно выдвинуть предположение о том, что описываемые нами изменения растянуты во времени.

Более масштабная и систематическая оценка исследуемых нами параметров поможет более точно выявить

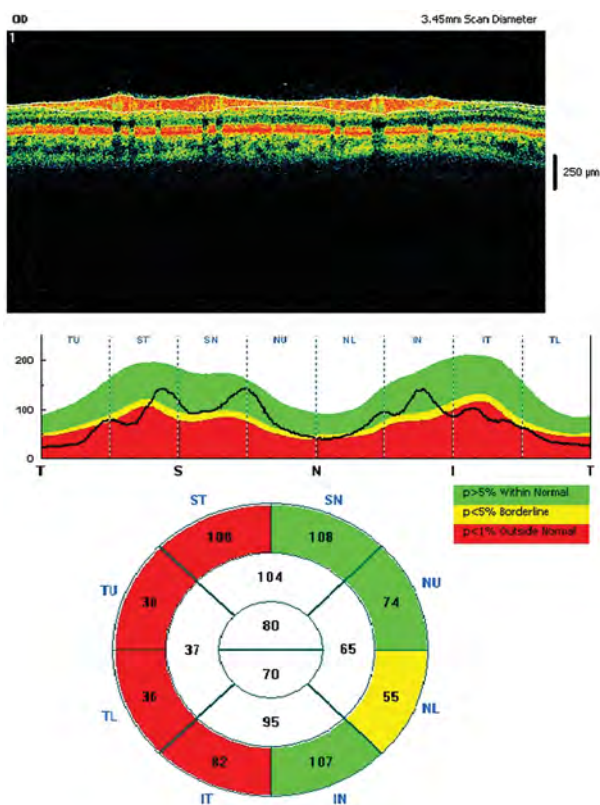


РИС. 5.
Результаты ОКТ-диагностики ДЗН пациента Г. с эпизодом ретробульбарного неврита в анамнезе в начале исследования

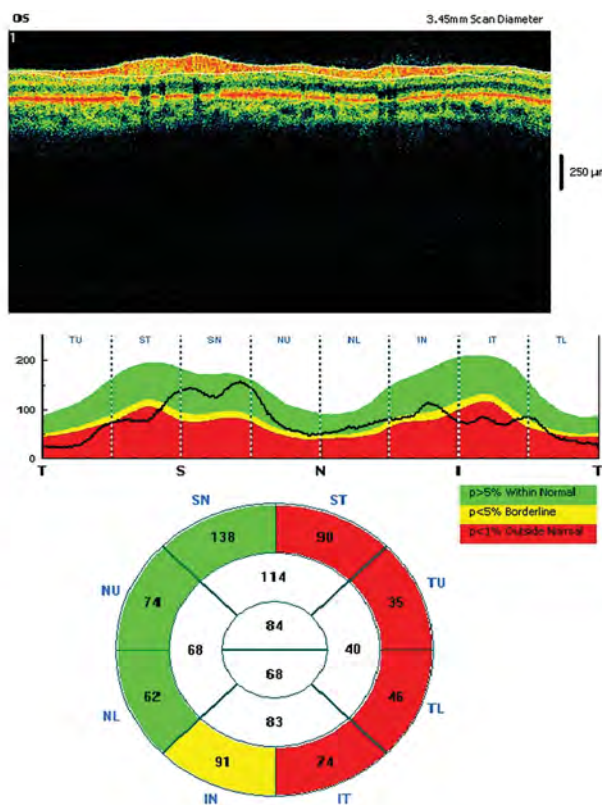


FIG. 5.
Results of OCT of the optic nerve head of patient G. with a history of retrobulbar neuritis at the beginning of the study

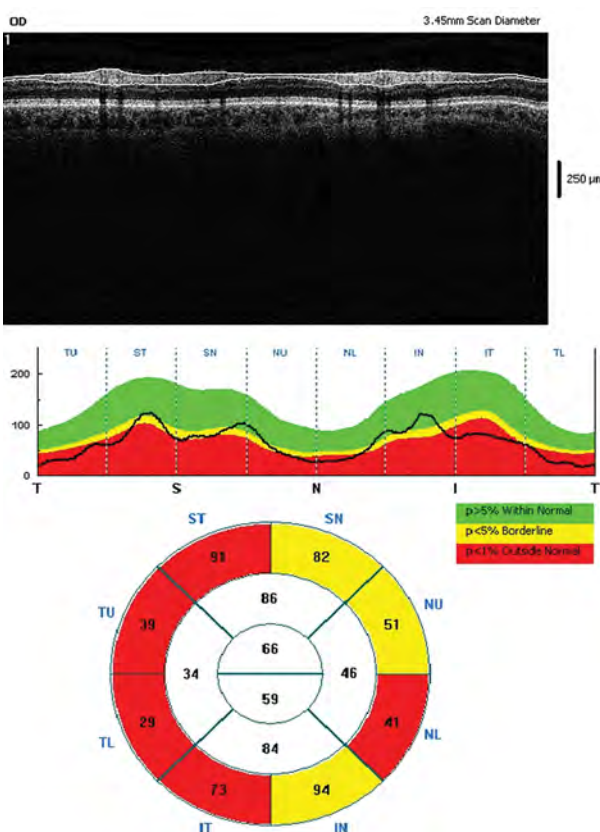


РИС. 6.
Результаты ОКТ-диагностики ДЗН пациента Г. с эпизодом ретробульбарного неврита в анамнезе в конце исследования

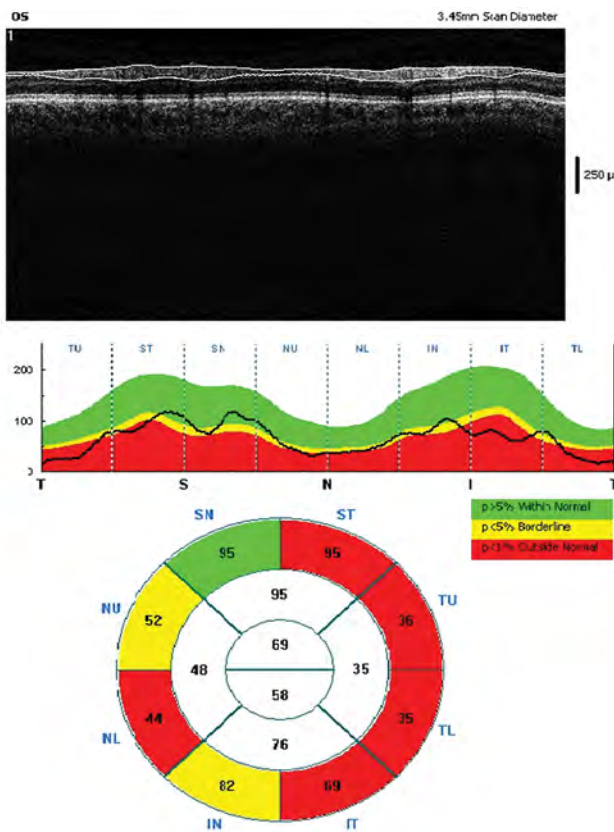


FIG. 6.
Results of OCT of the optic nerve head of patient G. with a history of retrobulbar neuritis at the end of the study

существующие закономерности и их корреляцию с другими симптомами заболевания, а также с проводимым лечением, что в итоге благоприятно скажется на наблюдении и лечении пациентов с рассеянным склерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптическая когерентная томография представляет собой большую ценность как инструмент в диагностике и мониторинге течения рассеянного склероза. Помимо распространённой оценки изменений, происходящих в слое нервных волокон, дополнительным важным диагностическим критерием может являться снижение общего объёма макулы в 6 мм зоне с сохранением толщины фовеа в пределах нормы. Пациенты с наличием «неопределённых жалоб» на выпадения в поле зрения, дискомфорт, преходящие эпизоды двоения, у которых при этом сохраняется 100%-е зрение и нормальная офтальмоскопическая картина глазного дна, должны быть направлены на проведение ОКТ-диагностики. Выявление на ОКТ истончения слоя нервных волокон, уменьшения объёма макулы в пределах 6 мм зоны при нормальной толщине фовеа может служить важным диагностическим признаком наличия у пациента рассеянного склероза. Таких пациентов необходимо направлять на проведение МРТ-исследования. Кроме того, ОКТ-картина макулы и ДЗН сама по себе также может являться важным критерием диагностики и мониторинга течения рассеянного склероза, особенно учитывая то, что регулярное проведение МРТ-диагностики достаточно затратно и не всегда доступно для пациентов, особенно в удалённых регионах. Несомненно, большой интерес представляет корреляция изменений сетчатки и волокон зрительного нерва с течением и длительностью основного заболевания. Это будет являться темой наших дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ehtesham N, Mosallaei M, Karimzadeh MR, Moradikazerouni H, Sharifi M. microRNAs: Key modulators of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol.* 2020; 39(6): 264-279. doi: 10.1080/08830185.2020.1779712
2. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* 1976; 26(6 PT 2): 26-28. doi: 10.1212/wnl.26.6_part_2.26
3. Toussaint D, Périer O, Verstappen A, Bervoets S. Clinico-pathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol.* 1983; 3(3): 211-220.
4. Subei AM, Eggenberger ER. Optical coherence tomography: Another useful tool in a neuro-ophthalmologist's armamen-

tarium. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(6): 462-466. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313d4e

5. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology.* 2009; 116(7): 1257-1263, 1263.e1-1263.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.013

6. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A; OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *J Neurol Sci.* 2007; 263(1-2): 3-14. doi: 10.1016/j.jns.2007.05.024

7. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G, et al. Etude de la perte axonale optique en tomographie en cohérence optique (OCT) chez 15 patients atteints de sclérose en plaques et comparaison avec une population de témoins appariés [Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects]. *Rev Neurol (Paris).* 2008; 164(11): 927-934. (In French). doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.008

8. Pula JH, Reder AT. Multiple sclerosis. Part I: Neuro-ophthalmic manifestations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(6): 467-475. doi: 10.1097/ICU.0b013e328331913b

9. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: A pilot study. *J Neurol Sci.* 2009; 282(1-2): 96-105. doi: 10.1016/j.jns.2009.04.010

10. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, Almarcegui C, Dolz I, Vilades E, et al. Retinal and optic nerve degeneration in patients with multiple sclerosis followed up for 5 years. *Ophthalmology.* 2017; 124(5): 688-696. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.005

11. Soufi G, AitBenhaddou E, Hajji Z, Tazrout S, Benomar A, Soufi M, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in Moroccan patients with multiple sclerosis. *J Fr Ophthalmol.* 2015; 38(6): 497-503. doi: 10.1016/j.jfo.2014.11.008

12. Pillay G, Ganger A, Singh D, Bhatia R, Sharma P, Menon V, et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer changes on optical coherence tomography in early multiple sclerosis and optic neuritis cases. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(1): 114-119. doi: 10.4103/ijo.IJO_539_17

13. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006; 113(2): 324-332. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.040

14. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(13): 8344-8349. doi: 10.1167/iovs.12-10362

15. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009; 66(11): 1366-1372. doi: 10.1001/archneurol.2009.230

16. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(6): 2012-2017. doi: 10.1167/iovs.04-0335

17. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005; 112(10): 1734-1746. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.05.023

18. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66151. doi: 10.1371/journal.pone.0066151

Сведения об авторах

Коновалов Михаил Егорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России; главный врач, ООО «Офтальмологический центр Коновалова», e-mail: konovalov@konovalov-eye-center.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3954-6233>

Зенина Мария Леонидовна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, ООО «Офтальмологический центр Коновалова», e-mail: zenina@konovalov-eye-center.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8501-277X>

Бурдель Константин Владимирович – врач-офтальмолог, ООО «Офтальмологический центр Коновалова», e-mail: konstantinburdel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4585-5339>

Коновалова Мария Михайловна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: drkonovalovamaria@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3597-2101>

Information about the authors

Mikhail E. Konovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Ophthalmology, Academy of Postgraduate Education of Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia; Chief Physician, Konovalov Eye Center, e-mail: konovalov@konovalov-eye-center.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3954-6233>

Maria L. Zenina – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician, Konovalov Eye Center, e-mail: zenina@konovalov-eye-center.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8501-277X>

Konstantin V. Burdel – Ophthalmologist, Konovalov Eye Center, e-mail: konstantinburdel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4585-5339>

Maria M. Konovalova – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Botkin Hospital, e-mail: drkonovalovamaria@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3597-2101>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОКТ-А БИОМАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В ДИНАМИКЕ И ИХ СВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМИ ФАКТОРАМИ

Стулова А.Н.¹,
Семенова Н.С.¹,
Железнякова А.В.²,
Акопян В.С.¹,
Липатов Д.В.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Стулова Анна Николаевна,
e-mail: anna_stulova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Исследование в динамике ОКТ-ангиографических (ОКТ-А) показателей у пациентов с сахарным диабетом (СД) и их взаимосвязи с системными факторами необходимо для выявления новых биомаркеров прогрессирования заболевания.

Цель исследования: оценить с помощью ОКТ-А изменения ретинального кровотока и их связь с системными факторами у пациентов с СД 1-го типа (СД1) без офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии (ДР).

Методы. В исследование включены 38 пациентов с СД1 без офтальмоскопических признаков ДР и 39 здоровых добровольцев. Всем участникам выполнена 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТ-А. В группе СД повторное обследование проведено через 1 год. Исследуемые показатели включали в себя площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), индекс ациркулярности (ИА), сосудистую плотность в двух кольцевых зонах диаметром 300 мкм (СП0–300 и СП300–600), скелетизированную плотность (СКП), а также результаты биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Результаты. Через год наблюдения зарегистрировано статистически значимое повышение уровня ИА ($p = 0,005$) и снижение СП0–300 в поверхностном сосудистом сплетении (ПСС) ($p < 0,0001$) и глубоком капиллярном сплетении (ГКС) ($p = 0,032$). Выявлена положительная умеренная связь между ИА и уровнем триглицеридов (ТГ) ($r = 0,627$, $p = 0,007$), а также отрицательная связь между уровнем кетонов и значениями СП (ПСС СП0–300: $r = -0,695$, $p = 0,030$; промежуточное капиллярное сплетение (ПКС) СП0–300: $r = -0,551$, $p = 0,041$; ГКС СП0–300: $r = -0,704$, $p = 0,003$; ПСС СП300–600: $r = -0,853$, $p = 0,001$).

Заключение. Повышение ИА и снижение СП в ПСС и ГКС может указывать на прогрессирование ретинопатии в отсутствие офтальмоскопических признаков. Обнаруженная взаимосвязь ОКТ-А и системных параметров подтверждает значимость этих показателей как потенциальных биомаркеров заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, оптическая когерентная томография, ретинальный кровоток

Статья получена: 01.09.2021

Статья принята: 16.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 122-127. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.14

TIME-RELATED OCT-A CHANGES IN PRECLINICAL RETINOPATHY AND THEIR ASSOCIATION WITH SYSTEMIC FACTORS

Stulova A.N.¹,
Semenova N.S.¹,
Zheleznyakova A.V.²,
Akopyan V.S.¹,
Lipatov D.V.^{2,3}

¹ Lomonosov Moscow State University
(Lomonosova ave. 27/1, Moscow
119991, Russian Federation)

² Endocrinology Research Center
(Dmitrya Ulyanova str. 11, Moscow
117036, Russian Federation)

³ Peoples Friendship University
of Russia (Miklukho-Maklaya str. 6,
Moscow 117198, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna N. Stulova,
e-mail: anna_stulova@mail.ru

ABSTRACT

Background. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a promising tool for the detection of microvascular impairment at the preclinical stage of diabetic retinopathy (DR). Evaluation of dynamic OCT-A changes and their association with systemic factors can help to reveal early biomarkers of DR progression.

Aim: to evaluate time-related OCT-A changes and their association with systemic factors in type 1 diabetes mellitus (DM1) patients with no apparent DR

Materials and methods. 38 DM1 patients with no apparent DR and 39 healthy volunteers were included in the study. All participants underwent 7-field fundus photography, OCT and OCT-A. We analyzed OCT-A parameters (foveal avascular zone (FAZ) area (mm²), acircularity index (AI), vessel density (VD), skeletonized density (SD)) as well as the results of blood and urea tests.

Results. After one year of observation, AI was significantly higher ($p = 0.005$) and VD0–300 was significantly lower in superficial vascular plexus (SVP, $p < 0.0001$) and deep capillary plexus (DCP, $p = 0.032$) in DM1 patients. We have also registered a positive correlation between AI and triglycerides (TG) level ($r = 0.627$, $p = 0.007$) as well as a negative correlation between ketones and VD (SVP VD0–300: $r = -0.695$, $p = 0.030$; intermediate capillary plexus (ICP, VD0–300: $r = -0.551$, $p = 0.041$; DCP, VD0–300: $r = -0.704$, $p = 0.003$; SVP, VD300–600: $r = -0.853$, $p = 0.001$).

Conclusions. After one year of observation, we have registered an increase in AI level and a decline in VD in SVP and DCP which can be the earliest signs of DR progression. A significant correlation between these parameters and systemic factors indicates their role as potential DR biomarkers.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, optical coherence tomography, retinal vessels

Received: 01.09.2021
Accepted: 16.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., Akopyan V.S., Lipatov D.V. Time-related OCT-A changes in preclinical retinopathy and their association with systemic factors. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 122-127. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.14

ОБОСНОВАНИЕ

С совершенствованием технологии ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) появляется всё больше данных, свидетельствующих об изменениях ретинального и хориоидального кровотока у пациентов с сахарным диабетом (СД) ещё до появления офтальмоскопических признаков [1–4]. Изучение взаимосвязи системных и ОКТ-А показателей необходимо для выявления новых биомаркеров прогрессирования заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить с помощью ОКТ-А изменения ретинального кровотока и их связь с системными факторами у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа без офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии.

МЕТОДЫ

Обсервационное двухцентровое проспективное исследование проводилось с октября 2019 по май 2021 г. на базе кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследовании были включены пациенты с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) (38 пациентов, 71 глаз) и 39 здоровых добровольцев (70 глаз). Кроме стандартного офтальмологи-

ческого осмотра участникам была выполнена 7-польная фоторегистрация глазного дна, ОКТ и ОКТ-А. В группе СД повторное обследование было выполнено через 1 год.

ОКТ-А сканы отдельных сосудистых сплетений обрабатывали в программе ImageJ и оценивали следующие параметры: площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), индекс ациркулярности (ИА), сосудистую плотность в двух кольцевых зонах диаметром 300 мкм (СП0–300 и СП 300–600) и скелетизированную плотность (СкП). Исследуемые системные факторы включали в себя длительность заболевания, возраст манифестации, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), результаты биохимического анализа крови (креатинин, общий белок, общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности) и общего анализа мочи (кетоны, глюкоза, белок).

Статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 23.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнительного анализа параметров использовали обобщенные уравнения оценки, для корреляционного анализа – критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении ОКТ-А параметров были выявлены статистически значимые различия в уровне ИА между группами ($p < 0,0001$). Кроме того, СП300–600 и СкП в ПСС были ниже у пациентов в группе СД (СП: контроль – $27,06 \pm 1,68$, СД – $26,05 \pm 2,38$, $p = 0,030$; СкП: контроль –

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ОКТ-А И СИСТЕМНЫХ ПАРАМЕТРОВ

ОКТ-А параметры	Системные показатели				
	Длительность СД	Возраст манифестации	ТГ	Креатинин (моча)	Кетоны (моча)
ИА	$r = 0,95$ $p = 0,375$	$r = -0,310$ $p = 0,770$	$r = 0,627^*$ $p = 0,007$	$r = 0,053$ $p = 0,851$	$r = -0,100$ $p = 0,704$
СП0–300 (ПСС)	$r = -0,209$ $p = 0,052$	$r = 0,235^*$ $p = 0,029$	$r = -0,279$ $p = 0,278$	$r = -0,084$ $p = 0,776$	$r = -0,695^*$ $p = 0,003$
СП0–300 (ПКС)	$r = 0,101$ $p = 0,359$	$r = -0,027$ $p = 0,808$	$r = -0,209$ $p = 0,052$	$r = 0,055$ $p = 0,845$	$r = -0,551^*$ $p = 0,041$
СП0–300 (ГКС)	$r = 0,198$ $p = 0,065$	$r = -0,209$ $p = 0,052$	$r = -0,012$ $p = 0,913$	$r = -0,715^*$ $p = 0,006$	$r = -0,704^*$ $p = 0,003$
СП300–600 (ПСС)	$r = -0,256^*$ $p = 0,020$	$r = 0,394^*$ $p < 0,0001$	$r = -0,052$ $p = 0,893$	$r = -0,169$ $p = 0,665$	$r = -0,853^*$ $p = 0,001$
СкП (ПСС)	$r = -0,383^*$ $p = 0,001$	$r = 0,153$ $p = 0,189$	$r = -0,239$ $p = 0,480$	$r = 0,445$ $p = 0,317$	$r = -0,572$ $p = 0,139$
СкП (ПКС)	$r = -0,292^*$ $p = 0,011$	$r = 0,147$ $p = 0,691$	$r = -0,265$ $p = 0,405$	$r = 0,529$ $p = 0,147$	$r = -0,686^*$ $p = 0,028$

Примечание. * – статистически значимая корреляция; r – критерий Пирсона; p – уровень статистической значимости.

TABLE 1
CORRELATION ANALYSIS OF OCT-A PARAMETERS AND SYSTEMIC RISK FACTORS

0,32 ± 0,02; СД – 0,16 ± 0,02, $p < 0,0001$). Анализ ОКТ-А параметров в динамике показал статистически значимое повышение уровня ИА ($p = 0,005$) и снижение СПО–300 в ПСС ($p < 0,0001$) и ГКС ($p = 0,032$) через год наблюдения.

В ходе корреляционного анализа была зарегистрирована положительная умеренная связь между ИА и уровнем ТГ ($r = 0,627$; $p = 0,007$), а также установлена отрицательная связь между уровнем кетонов в моче и значениями СП в отдельных сплетениях (ПСС СПО–300: $r = -0,695$, $p = 0,003$; ПКС СПО–300: $r = -0,551$, $p = 0,041$; ГКС СПО–300: $r = -0,704$, $p = 0,003$; ПСС СП300–600: $r = -0,853$, $p = 0,001$). Длительность заболевания статистически значимо коррелировала с СКП в ПСС ($r = -0,383$; $p < 0,0001$) и ПКС ($r = -0,292$; $p = 0,011$). Результаты отображены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения ФАЗ и васкулярной плотности на доклинической стадии ретинопатии были описаны в последние годы зарубежными и отечественными авторами [5–9]. Однако эти исследования носили кросс-секционный характер и не оценивали параметры ОКТ-А в динамике. Проведённое проспективное исследование впервые демонстрирует динамические изменения ОКТ-А показателей. Повышение ИА и снижение СП в ПСС и ГКС может свидетельствовать о прогрессировании ДР.

В литературе описаны противоречивые результаты оценки взаимосвязи уровня гликированного гемоглобина и показателей ОКТ-А [10, 11]. В работе J. Gołębiewska et al. в группе пациентов с СД 1-го типа была выявлена отрицательная корреляционная связь уровня HbA1c и СП в поверхностном сплетении [12]. В нашем исследовании мы не зарегистрировали статистически значимой корреляции между уровнем HbA1c и показателями васкулярной плотности, что согласуется с результатами M.K. Durbin et al. и может быть связано с низкой чувствительностью HbA1c [13]. В качестве альтернативного показателя контроля гликемии многие авторы предлагают использовать показатель TIR (time in range – время в пределах целевого диапазона), отражающий какой процент времени уровень глюкозы находится в пределах допустимых значений при непрерывном мониторинге [14, 15].

Результаты проведённого исследования демонстрируют статистически значимую взаимосвязь СП и показателей функции почек. В работе L.R. Shaw et al. установлена отрицательная корреляция уровня креатинина сыворотки крови с СП в ПСС и его положительная корреляция с ИА [16]. По данным крупных эпидемиологических исследований, поздние стадии ретинопатии сопровождаются выраженной нефропатией, однако только единичные работы описывают аналогичную взаимосвязь на начальных стадиях заболевания [17, 18].

Корреляция показателей липидного профиля и ретинального кровотока описана для пациентов с СД без офтальмоскопических признаков ДР и более свойственна для СД 2-го типа [19, 20]. Выявленная взаимосвязь параметров ОКТ-А с длительностью СД и возрастом манифестации согласуется с результатами J. Gołębiewska et al.

и указывает на клиническую значимость показателей СП в ПСС и ГКС [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования было зарегистрировано повышение ациркулярности ФАЗ и снижение сосудистой плотности в ПСС и ГКС через год наблюдения у пациентов с СД, что может указывать на прогрессирование ретинопатии в отсутствие офтальмоскопических признаков. Обнаруженная взаимосвязь ОКТ-А и системных параметров подтверждает значимость этих показателей как потенциальных биомаркеров заболевания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, et al. Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus. Report 1: Diabetic retinopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(10): 34. doi: 10.1167/tvst.9.10.34
2. Dai Y, Zhou H, Chu Z, Zhang Q, Chao JR, Rezaei KA, et al. Microvascular changes in the choriocapillaris of diabetic patients without retinopathy investigated by swept-source OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61(3): 50. doi: 10.1167/iovs.61.3.50
3. Forte R, Haulani H, Jürgens I. Quantative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Retina.* 2020; 40(2): 333-344. doi: 10.1097/IAE.0000000000002376
4. Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, Ozalkak S, Doguizi S, Aycan Z. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 2019; 207: 37-44. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.011
5. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акopian В.С., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Ранние функциональные и микроциркуляторные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без видимой диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет.* 2021; 24(3): 243-250. doi: 10.14341/DM12532
6. Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV. OCTA and functional signs of preclinical retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021; 52(S1): S30-S34. doi: 10.3928/23258160-20210518-06
7. Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10(2): 40-45. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45
8. Agra CLDM, Lira RPC, Pinheiro FG, Sá LHSE, Bravo Filho VTF. Optical coherence tomography angiography: microvascular alterations in diabetic eyes without diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2021; 84(2): 149-157. doi: 10.5935/0004-2749.20210023

9. Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, Stopa M. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(4): 689-697. doi: 10.1007/s00417-019-04264-8
10. Onoe H, Kitagawa Y, Shimada H, Shinjima A, Aoki M, Urakami T. Foveal avascular zone area analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; 64(3): 271-277. doi: 10.1007/s10384-020-00726-3
11. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(1): 190-196. doi: 10.1167/iovs.16-20531
12. Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, Groszek A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186479. doi: 10.1371/journal.pone.0186479
13. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(4): 370-376. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080
14. Wysocka-Mincewicz M, Baszyńska-Wilk M, Gołębiewska J, Olechowski A, Byczyńska A, Hautz W, et al. Influence of metabolic parameters and treatment method on OCT angiography results in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 4742952. doi: 10.1155/2020/4742952
15. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(11): 2370-2376. doi: 10.2337/dc18-1131
16. Shaw LT, Khanna S, Chun LY, Dimitroyannis RC, Rodriguez SH, Massamba N, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters in a black diabetic population and correlations with systemic diseases. *Cells.* 2021; 10(3): 551. doi: 10.3390/cells10030551
17. Атарщиков Д.С., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Нефро-ретинальный синдром. *Сахарный диабет.* 2008; 11(3): 34-37. doi: 10.14341/2072-0351-5358
18. Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to pre-clinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: The Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes.* 2005; 54(2): 527-533. doi: 10.2337/diabetes.54.2.527
19. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(4): 306-312. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5877
20. Lee DH, Yi HC, Bae SH, Cho JH, Choi SW, Kim H. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202103. doi: 10.1371/journal.pone.0202103
- in type 1 diabetes mellitus. Report 1: Diabetic retinopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2020; 9(10): 34. doi: 10.1167/tvst.9.10.34
2. Dai Y, Zhou H, Chu Z, Zhang Q, Chao JR, Rezaei KA, et al. Microvascular changes in the choriocapillaris of diabetic patients without retinopathy investigated by swept-source OCT angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61(3): 50. doi: 10.1167/iovs.61.3.50
3. Forte R, Haulani H, Jürgens I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Retina.* 2020; 40(2): 333-344. doi: 10.1097/IAE.0000000000002376
4. Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, Ozalkak S, Doguizi S, Aycan Z. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 2019; 207: 37-44. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.011
5. Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV, Shestakova MV. Early functional and microcirculatory changes in patients with type 1 diabetes mellitus and no apparent diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus.* 2021; 3(24): 243-250. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12532
6. Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV. OCTA and functional signs of preclinical retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021; 52(S1): S30-S34. doi: 10.3928/23258160-20210518-06
7. Neroev VV, Okhotsimskaya TD, Fadeeva VA. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT angiography. *Russian Ophthalmological Journal.* 2017; 10(2): 40-45. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45
8. Agra CLDM, Lira RPC, Pinheiro FG, Sá LHSE, Bravo Filho VTF. Optical coherence tomography angiography: microvascular alterations in diabetic eyes without diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2021; 84(2): 149-157. doi: 10.5935/0004-2749.20210023
9. Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, Stopa M. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(4): 689-697. doi: 10.1007/s00417-019-04264-8
10. Onoe H, Kitagawa Y, Shimada H, Shinjima A, Aoki M, Urakami T. Foveal avascular zone area analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; 64(3): 271-277. doi: 10.1007/s10384-020-00726-3
11. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(1): 190-196. doi: 10.1167/iovs.16-20531
12. Gołębiewska J, Olechowski A, Wysocka-Mincewicz M, Odrobina D, Baszyńska-Wilk M, Groszek A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186479. doi: 10.1371/journal.pone.0186479
13. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(4): 370-376. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080
14. Wysocka-Mincewicz M, Baszyńska-Wilk M, Gołębiewska J, Olechowski A, Byczyńska A, Hautz W, et al. Influence of metabolic parameters and treatment method on OCT angiography results

REFERENCES

1. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, et al. Optical coherence tomography angiography

in children with type 1 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020; 2020: 4742952. doi: 10.1155/2020/4742952

15. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(11): 2370-2376. doi: 10.2337/dc18-1131

16. Shaw LT, Khanna S, Chun LY, Dimitroyannis RC, Rodriguez SH, Massamba N, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters in a black diabetic population and correlations with systemic diseases. *Cells.* 2021; 10(3): 551. doi: 10.3390/cells10030551

17. Atarshchikov DS, Lipatov DV, Shestakova MV. Nephroretinal syndrome. *Diabetes mellitus.* 2008; 11(3): 34-37. (In Russ.). doi: 10.14341/2072-0351-5358

18. Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to pre-clinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: The Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes.* 2005; 54(2): 527-533. doi: 10.2337/diabetes.54.2.527

19. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(4): 306-312. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5877

20. Lee DH, Yi HC, Bae SH, Cho JH, Choi SW, Kim H. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202103. doi: 10.1371/journal.pone.0202103

Сведения об авторах

Стулова Анна Николаевна – аспирант кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: anna_stulova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5121-803X>

Семенова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: semenovans@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7928-5410>

Железнякова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии эндокринопатий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, e-mail: azhelez@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>

Акопян Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: akopyan_vs@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-0481-3642>

Липатов Дмитрий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», e-mail: glas1966@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

Information about the authors

Anna N. Stulova – Postgraduate, Ophthalmology Department, Lomonosov Moscow State University, e-mail: anna_stulova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5121-803X>

Nataliya S. Semenova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Ophthalmology Department, Lomonosov Moscow State University, e-mail: semenovans@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7928-5410>

Anna V. Zheleznyakova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Endocrinology Research Centre, e-mail: azhelez@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>

Vladimir S. Akopyan – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Lomonosov Moscow State University, e-mail: akopyan_vs@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-0481-3642>

Dmitry V. Lipatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Diabetic Retinopathy, Endocrinology Research Centre, e-mail: glas1966@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ АНГИОГРАФИИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АНАЛИЗЕ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МИОПИИ И НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ НА ФОНЕ ОСЕВОЙ МИОПИИ

Дроздова Е.А.¹,
Жиляева О.В.²,
Суслó И.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия)

² ООО «ПолиКлиника» (454100, г. Челябинск, ул. 40-летия Победы, 11, неж. пом. 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жиляева Ольга Васильевна,
e-mail: zhild@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии (ОКТА) на современном этапе является важным методом визуализации и оценки патологии глазного дна при различных заболеваниях. Исследование сочетанных патологий освещено недостаточно.

Цель исследования. Сравнить ОКТА-особенности в течении хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) при патологической миопии (ПМ) и при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации в сочетании с осевой миопией (нВМД + М) на фоне антиангиогенной терапии.

Методы. В проспективное исследование включено 70 глаз с активной ХНВ. Сравнительный анализ параметров проведён между двумя группами: с ПМ – 47 глаз; с нВМД + М – 23 глаза.

Результаты. Установлено 4 ОКТА-рисунка (паттерна) в обеих группах – плотный, разреженный, смешанный и неидентифицируемый. При ПМ плотный паттерн выявлен в 28 (59,57 %) глазах, разреженный – в 16 (34,04 %), смешанный – в 2 (4,26 %), неидентифицируемый – в 1 (2,13 %). В группе нВМД + М плотный паттерн встречался редко – в 1 (4,35 %) глазу, разреженный – в 7 (30,44 %), смешанный – в 9 (39,13 %), неидентифицируемый – в 6 (26,08 %). Для первой группы был характерен плотный паттерн, который встречался в более молодом возрасте, для второй группы – плотный и смешанный паттерны. Наибольшие площадь и плотность ХНВ выявлены при разреженном паттерне в обеих группах ($p < 0,05$). Период наблюдения до достижения стабилизации ХНВ был больше при разреженном и смешанном паттернах в группе ПМ, при разреженном и неидентифицируемом – в группе нВМД + М ($p < 0,05$). Разреженный и неидентифицируемый паттерны требуют большего количества инъекций. Гало определялось при наличии интравитреальной жидкости в сетчатке.

Заключение. ОКТА показала общие черты и отличительные особенности в течении ХНВ у пациентов с ПМ и нВМД + М при антиангиогенной терапии. ОКТА может быть полезной в оценке активности ХНВ и прогнозировании эффекта лечения.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография-ангиография, патологическая миопия, возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, анти-VEGF терапия, антиангиогенная терапия

Статья поступила: 31.08.2021

Статья принята: 22.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Дроздова Е.А., Жиляева О.В., Суслó И.С. Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии в сравнительном анализе хориоидальной неоваскуляризации при патологической миопии и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на фоне осевой миопии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 128-135. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.15

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN PATHOLOGICAL MYOPIA AND NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN COMBINATION WITH AXIAL MYOPIA IN COMPARATIVE ANALYSIS

Drozdova E.A.¹,
Zhiliaeva O.V.²,
Suslo I.S.²

¹ South-Ural State Medical University
(Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk
454092, Russian Federation)

² ООО "ПоліКлініка" (40-letiya
Pobedy str. 11, non-residential
premises 1, Chelyabinsk 454100,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Zhiliaeva,
e-mail: zhild@mail.ru

ABSTRACT

Background. Optical coherence tomography angiography (OCTA) is currently an important method of visualization and assessment of fundus pathology in various diseases. The study of combined pathologies is not well covered.

The aim: to compare OCTA features during choroidal neovascularization (CNV) in pathological myopia (PM) and in neovascular age-related macular degeneration in combination with axial myopia (nAMD + M) against the background of anti-VEGF therapy.

Materials and methods. A prospective study included 70 eyes with active CNV. Comparative analysis of parameters was carried out between two groups: with PM – 47 eyes; with nAMD + M – 23 eyes.

Results. 4 OCTA patterns were established in both groups: dense, loose, mixed and unidentifiable. With PM, dense pattern was found in 28 (59.57 %) eyes, loose pattern – in 16 (34.04 %), mixed pattern – in 2 (4.26 %), unidentifiable pattern – in 1 (2.13 %). In the nAMD + M group, dense pattern was rare – in 1 (4.35 %) eye, loose pattern – in 7 (30.44 %), mixed pattern – in 9 (39.13 %), unidentifiable pattern – in 6 (26.08 %). The first group was characterized by a dense pattern that was found at a younger age, the second group was characterized by dense and mixed patterns. The greatest area and density of CNV were found with a loose pattern in both groups ($p < 0.05$). The observation period until the stabilization of CNV was achieved was longer in the loose and mixed patterns in the PM group, and in the loose and unidentifiable – in the nAMD + M group ($p < 0.05$). Loose and unidentifiable patterns require more injections. The halo was determined by the presence of intraretinal fluid in the retina.

Conclusion. OCTA showed common features and distinctive features in the course of CNV in patients with PM and nAMD + M during anti-VEGF therapy. OCTA can be useful in assessing CNV activity and predicting the effect of treatment.

Key words: optical coherence tomography angiography, pathological myopia, age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF therapy, antiangiogenic therapy

Received: 31.08.2021
Accepted: 22.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Drozdova E.A., Zhiliaeva O.V., Suslo I.S. Optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization in pathological myopia and neovascular age-related macular degeneration in combination with axial myopia in comparative analysis. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 128-135. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.15

ОБОСНОВАНИЕ

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) представляет собой неспецифический патологический процесс ангиогенеза в оболочках заднего полюса глаза, который при отсутствии лечения неизбежно приводит к необратимой потере центрального зрения [1, 2]. Наиболее частой причиной развития ХНВ является неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД), реже – патологическая миопия (ПМ), поствоспалительная и идиопатическая ХНВ. В патогенезе формирования неоваскулярной мембраны ведущее значение имеют локальная ишемия тканей и повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor). Наиболее оправданным и эффективным способом лечения ХНВ при различных патологических состояниях общепризнано проведение интравитреальной анти-VEGF терапии. Режимы терапии и длительность лечения имеют свои особенности при каждом из этих заболеваний, что может быть связано как с морфологией тканей и кровоснабжением заднего полюса глаза, так и со структурной характеристикой ХНВ. Доказано, что при развитии осевой миопии увеличение переднезадней оси (ПЗО) глаза ассоциируется с уменьшением толщины хориоидеи, которая непосредственно является источником роста сети неоваскулярных сосудов [3, 4]. В настоящее время для детального исследования морфологии оболочек глаза и неоваскулярного комплекса применяются оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография (ОКТА) [5, 6, 7]. Несмотря на большое количество публикаций, посвящённых отдельным нозологиям, практически не представлены исследования пациентов при сочетании патологий в глазу [8, 9, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение паттернов неоваскулярной мембраны и особенностей ответа на анти-VEGF терапию у пациентов с сочетанием в глазу нВМД и осевой миопии средней и высокой степени в сравнении с миопической ХНВ посредством ОКТ-ангиографии.

МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование с участием 66 человек (70 глаз) с впервые выявленной активной ХНВ. Согласно цели исследования, пациенты были распределены в две группы: первая группа – 47 глаз с ПМ (4 мужчины, 39 женщин; у 4 человек – бинокулярное поражение); вторая группа – 23 глаза с нВМД + М (5 мужчин, 18 женщин).

Патологическую миопию, осложнённую ХНВ, определяли согласно классификации К. Ohno-Matsui (2015): критерием ПМ являлось наличие на глазном дне атрофических изменений, равных или более серьёзных, чем диффузная атрофия (категории 2–4), или наличие «плюс»-изменений, или наличие задней стафиломы [11].

Согласно данным номенклатуры нВМД Американской академии офтальмологии от 2019 г. [12], в нашем исследовании не учитывали термин «макулярная неоваскуляризация» и использовали термин «хориоидальная неоваскуляризация» для обозначения поздней стадии экссудативной ВМД, т. к. рассматривали исключительно 1-й, 2-й типы и смешанный 1-й и 2-й тип ХНВ. Пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование. Общими критериями исключения служили наличие других заболеваний сетчатки, оперативные вмешательства на глазу (кроме экстракции катаракты) и интравитреальные инъекции, глаукома, сахарный диабет, нечёткость изображений. ОКТА осуществляли на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США). Проводился анализ морфометрических ОКТ-показателей при центральной фиксации взгляда пациента в фовеальной зоне аксиальных и фронтальных (En Face) сканов, в том числе в режимах Angio Retina, Angio Analytics (зона сканирования 3 × 3 мм). ОКТА осуществлялась в режиме Angio Retina путём визуализации кровеносных сосудов посредством алгоритма SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) – амплитудной декорреляции с разделением спектра. Параметры ОКТА анализировали послойно: в поверхностном (Superficial) и глубоком (Deep) слоях, наружных слоях сетчатки (Outer Retina), слое хориокапиллярис (Choriocapillaris). Антиангиогенную терапию проводили препаратом Ранибизумаб 0,05 мг (Lucentis, № ЛСР-004567/08 от 16.06.2008, Novartis Pharma (Швейцария)) интравитреально: при патологической миопии – в режиме 1 + PRN (pro-re-nata), у пациентов с неоваскулярной ВМД на фоне осевой миопии – в режиме 3 + PRN, затем – при признаках активации ХНВ. Активность ХНВ оценивалась исходно посредством флуоресцентной ангиографии (ФАГ) – лиеджд флуоресцеина; спектральной ОКТ – по наличию экссудативных изменений: интравитреальной (ИРЖ), субретинальной жидкости (СРЖ), экссудативной отслойке пигментного эпителия (ЭОПЭ).

Период наблюдения составил от 6 до 58 месяцев, в среднем – 28,12 (18,36; 39,02) месяца.

Статистический анализ параметров проведён с использованием программ Excel, IBM SPSS Statistics 19 (Microsoft Corp., США); расчётные показатели – медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR, interquartile range). При сравнении переменных использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа корреляционной связи использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели гендерно-полового состава и данные клинко-инструментальных параметров представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1 видно, что в группе ПМ пациенты существенно моложе, миопические дегенеративные изменения значительно более выражены (длина ПЗО, сферический эквивалент). Зрительные функции и пол не имели различий.

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ
ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1
CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS
OF PATIENTS IN THE STUDY GROUPS

Показатель	ПМ (n = 47)	нВМД + М (n = 23)	p
	Me (IQR)		
Возраст, годы	56,00 (43,00–66,00)	69,00 (67,00–79,50)	p < 0,001
Пол, муж./жен.	4/39	5/18	p = 0,055
Исходная МКОЗ	0,10 (0,04–0,30)	0,10 (0,03–0,20)	p = 0,301
ПЗО, мм	29,00 (27,98–29,66)	25,42 (24,25–27,55)	p < 0,001
Сферический эквивалент, диоптрии	-8,50 (-12,00÷-6,00)	-6,75 (-9,25÷-4,88)	p = 0,011

Примечание. МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения.

С помощью спектральной ОКТ в обеих группах установлен 2-й тип и смешанный 1-й и 2-й тип ХНВ, которые на горизонтальных ОКТ-сканах характеризовались обязательным наличием гиперрефлективного материала над пигментным эпителием сетчатки. На фронтальных сканах ОКТА наиболее четкое и полное изображение сети новообразованных сосудов визуализировалось в слое Outer Retina в обеих группах, гипоиntenсивное кольцо (гало) вокруг ХНВ определялось в слое Outer Retina и более четко – в слое Choriocapillaris вокруг артефакта ХНВ.

На основании изображений ОКТА оценивали фенотипы ХНВ по морфологическому рисунку (паттерну). Наиболее полная характеристика паттернов в нашем исследовании соответствовала описанию в отношении неоваскулярной ВМД F. Sulzbacher et al. [9]. Условно все ХНВ были разделены на 4 паттерна: плотный (клубочковый) – высокоинтенсивная гиперрефлективная (с высокой интенсивностью сигнала) сосудистая сеть с часто разветвленными и компактно упакованными капиллярами, ми-

нимальным межсосудистым пространством, в виде клубочка шаровидной или веретеновидной формы с четкими контурами; разреженный (плоскостной) спутанный или упорядоченный – отдельно лежащие сосуды крупного диаметра с низким индексом ветвления, неправильной формы, с не совсем четкими контурами, значительной долей межсосудистого пространства; смешанный – сочетание участков плотного и разреженного паттернов; неидентифицируемый – отсутствие неоваскулярных сосудов во всех слоях на изображении при исследовании ОКТА при ХНВ, подтвержденной другими методами (ОКТ, ФАГ).

При ОКТА-исследовании пациентов с миопической ХНВ были определены следующие паттерны: плотный, разреженный (в виде упорядоченного или спутанного сосудистого рисунка), смешанный и неидентифицируемый (рис. 1).

В группе нВМД + М наиболее часто встречались смешанный и неидентифицируемый паттерны, в единичных случаях – плотный и разреженный (рис. 2).

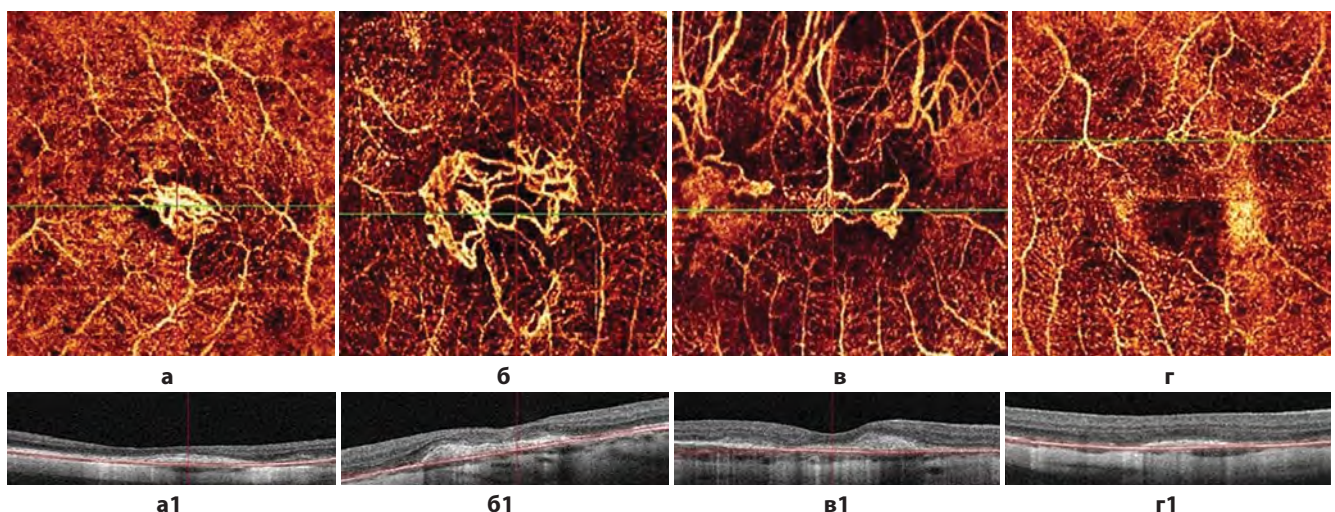


РИС. 1.
Паттерны ХНВ при ПМ: **а** – плотный; **б** – разреженный (спутанный); **в** – смешанный; **г** – неидентифицируемый; **а1–г1** – горизонтальные сканы ОКТА

FIG. 1.
CNV patterns at PM: **a** – dense; **b** – loose (tangled); **v** – mixed; **r** – unidentifiable; **a1–r1** – horizontal scans of OCTA

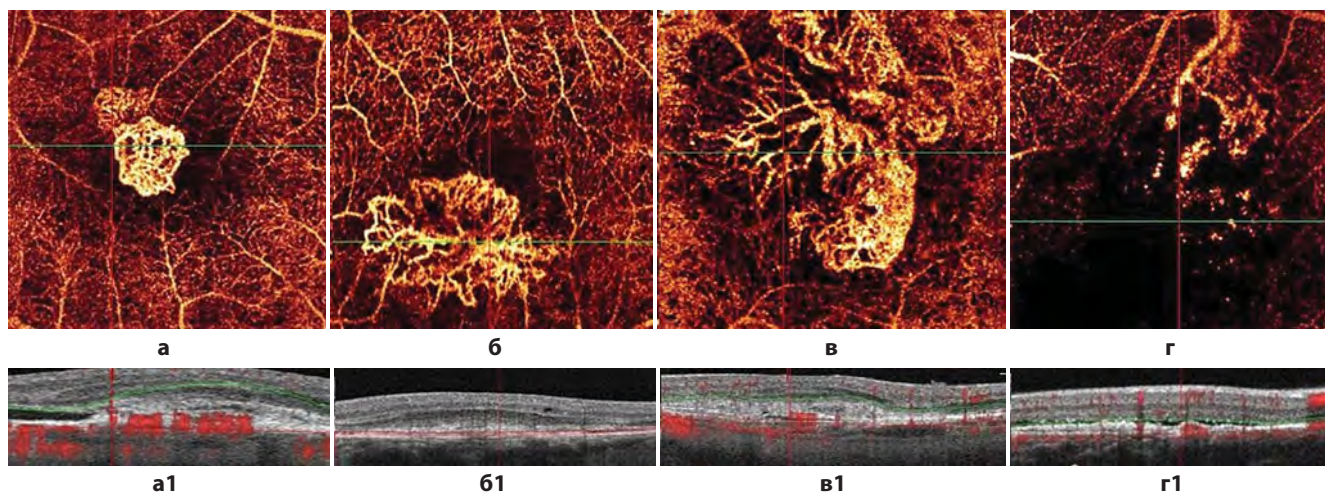


РИС. 2.
 Паттерны ХНВ при нВМД + М: **а** – плотный; **б** – разреженный (упорядоченный); **в** – смешанный; **г** – неидентифицируемый; **а1-г1** – горизонтальные сканы ОКТА

FIG. 2.
 CNV patterns at nAMD + M: **a** – dense; **б** – loose (regularized); **в** – mixed; **г** – unidentifiable; **a1-г1** – horizontal scans of OCTA

Сравнительный анализ частоты встречаемости паттернов ХНВ при ОКТ-ангиографическом исследовании у пациентов с ПМ и нВМД + М представлен в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
ПАТТЕРНЫ ХНВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, n (%)
TABLE 2
CNV PATTERNS IN THE STUDY GROUPS, n (%)

Паттерн	ПМ (n = 47)	нВМД + М (n = 23)
Плотный	28 (59,57 %)	1 (4,35 %)
Разреженный	16 (34,04 %)	7 (30,44 %)
Смешанный	2 (4,26 %)	9 (39,13 %)
Неидентифицируемый	1 (2,13 %)	6 (26,08 %)
Всего	47 (100 %)	23 (100 %)

По данным таблицы 2 видно, что в группе ПМ преобладал плотный паттерн ($p < 0,05$), реже встречался разреженный, смешанный и неидентифицируемый – в единичных случаях. Во второй группе смешанный, разреженный и неидентифицируемый паттерны выявлены в равных долях.

Большинство паттернов в группе ПМ локализовались над пигментным эпителием сетчатки (ПЭС). В разреженном и смешанном паттернах более 50 % неоваскулярного комплекса определялось над ПЭС; сосудистая сеть в них характеризовалась более редким переплетением сосудов. В группе нВМД + М разреженный паттерн был представлен сетью сосудов под ПЭС, плотный – сетью сосудов над ПЭС. В группе нВМД + М встречались ХНВ 1-го типа (10 (43,48 %) глаз), 2-го типа и смешанного 1-го и 2-го типа, однако все смешанные ХНВ ввиду наличия компонента выше пигментного эпителия были отнесены нами ко 2-му типу (13 (56,52 %) глаз).

Для выявления клинических особенностей при определенном морфологическом рисунке ХНВ на ОКТА у пациентов в исследуемых группах мы провели сравнение паттернов с учётом возраста, зрительных функций, площади ХНВ и плотности сосудистой сети в ней (табл. 3).

По данным таблицы 3, при анализе особенностей фенотипов выявлен статистически значимо более молодой возраст при плотном паттерне в первой группе и при плотном и смешанном паттернах – во второй группе. Все параметры общей выборки имеют статистически значимые различия между исследуемыми группами. Исходные значения МКОЗ не различались между группами и в зависимости от паттерна. Наибольшие площадь и плотность ХНВ выявлены при разреженном паттерне в обеих группах ($p < 0,05$).

Часто выявляемым признаком при ОКТА является гипointенсивный ободок (гало) вокруг ХНВ. Гало считают признаком активности ХНВ (ранее описано как область, соответствующая локальному нарушению кровотока) [13]. Мы изучали наличие гало на изображениях ОКТА при различных морфологических проявлениях экссудации на ОКТ: интратретиальной жидкости, субретиальной жидкости, наличии кистовидных изменений в сетчатке, экссудативной отслойке пигментного эпителия (ЭОПЭ), а также при визуализации субретиального гиперрефлективного материала (СГРМ). Гало всегда присутствовало только при ИРЖ в виде отёка нейроэпителия сетчатки (прямая корреляция: $r = 0,624$; $p = 0,009$). Тёмный ободок обнаруживали в слое Choriocapillaris в том числе при отсутствии подтверждения признаков ХНВ на ОКТА, ОКТ. В нашем исследовании это было выявлено случайно в двух глазах (в 1 – при ПМ, в 1 – при нВМД + М), в обоих случаях за 3 и 4 мес. соответственно до появления впоследствии ХНВ и одновременно на изображениях ОКТА и ОКТ.

В конце периода наблюдения оценивали остроту зрения, морфологические параметры ХНВ при ОКТА и количество антиангиогенных инъекций, которое потребовалось для достижения стабилизации процесса (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТТЕРНОВ ПРИ ОКТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ
ДЛЯ ОТРАЖЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ ХНВ

Показатели	Плотный		Разреженный		Смешанный			Неидентифицируемый			Всего	
	ПМ (n = 28)	нВМД + М (n = 1)	ПМ (n = 16)	нВМД + М (n = 7)	ПМ (n = 2)	нВМД + М (n = 9)	ПМ (n = 1)	нВМД + М (n = 6)	ПМ (n = 47)	нВМД + М (n = 23)		
Возраст, лет	53,00 (43,00–61,00)*	66,00 (54,00–71,00)*	59,00 (52,00–64,00)	77,00 (68,00–83,00)	59,00 (51,00–62,00)	67,00 (59,00–73,00)*	23,00 (–)	79,00 (78,00–81,00)	56,00 (48,00–65,00)	69,00 (65,00–77,50)		
МКОЗ	0,10 (0,05–0,20)	0,10 (0,04–0,20)	0,10 (0,02–0,20)	0,10 (0,02–0,30)	0,10 (0,03–0,20)	0,10 (0,04–0,30)	0,10 (0,02–0,20)	0,10 (0,01–0,10)	0,10 (0,04–0,30)	0,10 (0,03–0,20)		
Площадь ХНВ, мм ²	0,813 (0,615–0,987)	0,618 (0,534–0,846)	1,4848 (1,156–1,632)*	6,619 (2,315–10,767)*	1,215 (0,915–1,198)	2,377 (1,835–4,576)	–	–	0,931 (0,136–1,221)	3,295 (0,389–7,617)		
Плотность ХНВ, мм ²	0,296 (0,097–0,456)	0,292 (0,113–0,416)	0,695 (0,345–0,968)*	2,577 (1,514–5,523)*	0,346 (0,267–0,454)	1,644 (1,367–1,854)	–	–	0,393 (0,098–0,403)	1,439 (0,236–3,659)		

Примечание. * – статистическая значимость параметра в пределах своей группы (p < 0,05); МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

ТАБЛИЦА 4
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТТЕРНОВ ПРИ ОКТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ
В КОНЦЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

Показатели	Плотный		Разреженный		Смешанный			Неидентифицируемый			Всего	
	ПМ (n = 28)	нВМД + М (n = 1)	ПМ (n = 16)	нВМД + М (n = 7)	ПМ (n = 2)	нВМД + М (n = 9)	ПМ (n = 1)	нВМД + М (n = 6)	ПМ (n = 47)	нВМД + М (n = 23)		
МКОЗ	0,25 (0,05–0,30)	0,40 (0,10–0,50)	0,30 (0,03–0,40)	0,35 (0,10–0,60)	0,20 (0,04–0,40)	0,45 (0,15–0,60)	0,10 (0,02–0,30)	0,20 (0,05–0,30)	0,25 (0,05–0,20)	0,40 (0,10–0,60)		
Площадь ХНВ, мм ²	0,367 (0,255–0,537)	0,212 (0,118–0,243)	0,858 (0,453–0,982)*	2,730 (1,312–4,237)*	0,475 (0,389–1,105)	1,255 (0,293–1,405)	–	–	0,239 (0,155–0,332)	0,923 (0,223–1,105)		
Плотность ХНВ, мм ²	0,056 (0,34–0,112)	0,154 (0,067–0,264)	0,237 (0,156–0,476)*	0,953 (0,256–2,573)*	0,097 (0,064–0,157)	0,274 (0,174–0,680)	–	–	0,086 (0,071–0,122)	0,186 (0,123–0,480)		
Количество инъекций, л	3,55 (2,35–4,20)	5,60 (4,35–6,20)	4,30 (2,90–5,40)	6,55 (5,90–8,20)	3,40 (2,45–4,00)	6,55 (5,90–8,20)	2,00 (–)	9,80 (6,20–9,70)*	3,70 (2,55–4,60)	7,90 (5,35–9,95)		
Период терапии, мес.	22,10 (10,30–32,00)*	24,15 (17,36–34,02)	28,20 (18,30–39,40)	39,25 (26,25–48,40)*	27,60 (16,55–35,30)	27,60 (15,40–29,28)*	14,00 (–)	36,30 (27,60–44,70)*	26,10 (12,35–35,00)	30,10 (19,70–39,10)		

Примечание. * – статистическая значимость параметра в пределах своей группы (p < 0,05); МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

По данным таблицы 4 видно, что при ПМ потребовалось относительно большее количество инъекций для стабилизации ХНВ при разреженном паттерне, при нВМД + М – значительно большее количество при разреженном и неидентифицируемом паттернах, причём оба эти паттерна включали в основном ХНВ 1-го типа (3 и 6 глаз соответственно). S. Mrejen et al. ранее сообщали, что при неоваскулярной ВМД из всех вариантов ХНВ наиболее часто встречается ХНВ 1-го типа (от 60 до 85 % ХНВ), остальные 15–40 % приходятся на другие типы [14]. В нашем исследовании доля ХНВ 1-го типа в группе нВМД + М составила менее 44 %, ХНВ 2-го типа установлена более чем в 56 % случаев, что можно объяснить влиянием длины ПЗО и чертами сходства с течением ХНВ при ПМ. Наибольшие площадь и плотность ХНВ в конце периода наблюдения остаются при разреженном паттерне в обеих группах ($p < 0,05$). В первой группе длительность периода терапии относительно больше при разреженном и смешанном паттернах, во второй группе – значительно дольше при разреженном и неидентифицируемом. Результаты нашего исследования совпадают с данными F. Sulzbacher et al. [9]. В своей работе авторы предположили, что разреженный паттерн, в котором чаще встречаются сосуды крупного калибра, состоит из более зрелых, длительно существующих и высланных перипериферических сосудов, в связи с чем такие ХНВ более устойчивы к антиангиогенной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На течение ХНВ в группе нВМД + М оказывает влияние длина ПЗО, что объясняет общие черты с группой ПМ. При нВМД + М высока доля ХНВ 2-го типа (56,52 %). Для ПМ и нВМД + М плотный паттерн характеризуется более молодыми незрелыми неоваскулярными сосудами, разреженный – длительно существующими сосудами крупного калибра. Площадь и плотность ХНВ статистически значимо больше при разреженном паттерне у пациентов с ПМ и нВМД + М. Более зрелые сосуды с большим диаметром слабее реагируют на антиангиогенную терапию независимо от причины заболевания – ПМ или нВМД + М. При нВМД + М наружные слои сетчатки над ПЭС (2-й тип ХНВ) вовлекаются в неоангиогенез в более молодом возрасте, и стабилизация ХНВ при нВМД + М требует значительно большее количество инъекций анти-VEGF терапии при неидентифицируемом паттерне. Гало коррелирует с наличием интратретинальной жидкости в сетчатке.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

Выражение признательности

Авторы статьи выражают благодарность Шаимовой Венере Айратовне, доктору медицинских наук, главному врачу ООО «Центр зрения», г. Челябинск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Либман Е.С., Калеева Э.В., Рязанов Д.П. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2012; 5: 24-26.
2. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017; 37(12): 2347-2351. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489
3. Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А., Андреева И.В., Плюхова А.А., Кобзова М.В., и др. Анализ изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131(4): 38-48. doi: 10.17116/oftalma2015131438-48
4. Зайцева Н.В., Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Шевела Е.Я., Григорьева А.В. Прогностические признаки эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 1(14): 89-91.
5. Панова И.Е., Шаимов Т.Б., Шаимова В.А. Неинвазивная диагностика полипоидной хориоидальной васкулопатии как варианта течения возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2018; 15(25): 273-280. doi: 10.18008/1816-5095-2018-25-273-280
6. Будзинская М.В., Педанова Е.К. Современные подходы к диагностике и ведению пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Эффективная фармакотерапия. Офтальмология*. 2018; 2(22): 26-30.
7. Нероев В.В., Охочимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10(2): 40-47.
8. Bruyère E, Miere A, Cohen SY, Martiano D, Sikorav A, Po-peanga A, et al. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37(11): 2095-2101. doi: 10.1097/IAE.0000000000001456
9. Sulzbacher F, Pollreizs A, Kaider A, Kickinginger S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95(4): 414-420. doi: 10.1111/aos.13364
10. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye*. 2019; 33: 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8
11. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CM, Saw SM, Verhoeven VJ, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159: 877-883.e7. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.022
12. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, 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
13. Coscas F, Lupidi M, Boulet JF, Sellam A, Cabral D, Serra R, et al. Optical coherence tomography angiography in exudative

age-related macular degeneration: A predictive model for treatment decisions. *Br J Ophthalmol.* 2019; 103(9): 1342-1346. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313065

14. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina.* 2013; 33(9): 1735-1762. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993f66

REFERENCES

1. Libman ES, Kaleeva EV, Ryazanov DP. Complex characteristics of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. *Rossiyskaya oftal'mologiya onlayn.* 2012; 5: 24-26. (In Russ.).

2. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017; 37(12): 2347-2351. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489

3. Avetisov SE, Budzinskaya MV, Zhabina OA, Andreeva IV, Plyukhova AA, Kobzova MV, et al. Fluorescein angiography and optical coherence tomography findings in central fundus of myopic patients. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2015; 131(4): 38-48. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2015131438-48

4. Zaitseva NV, Shchuko AG, Iureva TN, Shevela EY., Grigorieva AV. Prognostic signs of the effectiveness of antiangiogenic therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2017; 1(14): 89-91. (In Russ.).

5. Panova IE, Shaimov TB, Shaimova VA. Non-invasive diagnosis of polypoid choroidal vasculopathy as a variant of the course of age-related macular degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2018; 15(2S): 273-280. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-2S-273-280

6. Budzinskaya MV, Pedanova EK. Modern approaches to the diagnosis and management of patients with wet age-related macular degeneration. *Effective Pharmacotherapy. Ophthalmology.* 2018; 2(22): 26-30. (In Russ.).

7. Neroev VV, Okhotsimskaya TD, Fadeeva VA. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT-

angiography. *Russian Ophthalmological Journal.* 2017; 10(2): 40-47. (In Russ.).

8. Bruyère E, Miere A, Cohen SY, Martiano D, Sikorav A, Po-peanga A, et al. Neovascularization secondary to high myopia imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2017; 37(11): 2095-2101. doi: 10.1097/IAE.0000000000001456

9. Sulzbacher F, Pollreis A, Kaider A, Kicking S, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(4): 414-420. doi: 10.1111/aos.13364

10. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gut-fleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye.* 2019; 33: 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8

11. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CM, Saw SM, Verhoeven VJ, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159: 877-883.e7. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.022

12. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, 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

13. Coscas F, Lupidi M, Boulet JF, Sellam A, Cabral D, Serra R, et al. Optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration: A predictive model for treatment decisions. *Br J Ophthalmol.* 2019; 103(9): 1342-1346. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313065

14. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina.* 2013; 33(9): 1735-1762. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993f66

Сведения об авторах

Дроздова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Жилыева Ольга Васильевна – врач-офтальмолог, ООО «Поликлиника», e-mail: zhild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4315-5507>

Сусло Ирина Сергеевна – врач-офтальмолог, ООО «Поликлиника», <https://orcid.org/0000-0002-9400-2917>

Information about the authors

Elena A. Drozdova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Associate Professor at the Department of Eye Diseases, South Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Olga V. Zhiliaeva – Ophthalmologist, ООО "PoliKlinika", e-mail: zhild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4315-5507>

Irina S. Suslo – Ophthalmologist, ООО "PoliKlinika", <https://orcid.org/0000-0002-9400-2917>

Вклад авторов

Дроздова Е.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Жилыева О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций.

Сусло И.С. – написание текста, подготовка иллюстраций.

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ И ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОГО ИНТЕРФЕЙСА В МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЕ У БОЛЬНЫХ С ДМО

Бойко Э.В.^{1,2,3},
Осканов Д.Х.¹,
Сосновский С.В.¹

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (192283, г. Санкт-Петербург,

ул. Ярослава Гашека, 21, Россия)

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (195067, г. Санкт-Петербург,

Пискаревский просп., 47, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Осканов Джамбулат Хусенович,

e-mail: oskanovd@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Диабетический макулярный отёк (ДМО) остаётся одной из основных причин снижения центрального зрения. Определение причин рефрактерности ДМО к проводимому лечению является актуальной проблемой. Цель исследования. На основе анализа результатов оптической когерентной томографии изучить особенности патологических изменений сетчатки и витреоретинального интерфейса в макулярной зоне у больных с ДМО.

Материалы и методы. Исследовано 587 пациентов (587 глаз) с диффузным ДМО на фоне непролиферативной диабетической ретинопатии. Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем выполнялась оптическая когерентная томография макулярной зоны с оценкой структурных изменений сетчатки, морфометрических показателей, состояния витреоретинального интерфейса.

Результаты. У 351 (59,8 %) пациента с ДМО выявлены патологические варианты витреоретинального интерфейса, при которых максимально корригируемая острота зрения была статистически значимо ниже, а морфометрические показатели (толщина сетчатки и объем макулы) – статистически значимо больше. Анализ морфоструктурных изменений макулярной зоны выявил, что при патологическом витреоретинальном интерфейсе чаще встречаются отслойка нейроэпителлия и высокий отёк, а кистозный отёк больше по площади по сравнению с таковым у пациентов с нормальным витреоретинальным интерфейсом. При отслойке нейроэпителлия на фоне патологического витреоретинального интерфейса выявляются худшие морфометрические данные, при твёрдых экссудатах в макуле – худшие показатели остроты зрения по сравнению с группами без подобных изменений.

Выводы. Патологический витреоретинальный интерфейс у пациентов с диабетическим макулярным отёком встречается более чем в половине случаев и отличается высокой частотой встречаемости отслойки нейроэпителлия, высокого отёка, более высокими морфометрическими показателями при худшей остроте зрения. Отслойка нейроэпителлия соответствует худшим морфометрическим показателям макулярной зоны, наличие твёрдых экссудатов – более низкой максимально корригируемой остроте зрения. Необходимо дальнейшее исследование для оценки влияния перечисленных морфоструктурных и морфометрических изменений в комбинации с различными патологическими вариантами витреоретинального интерфейса на эффективность лечения ДМО.

Ключевые слова: диабетический макулярный отёк, кистозный отёк, отслойка нейроэпителлия, твёрдые экссудаты, витреоретинальный интерфейс

Для цитирования: Бойко Э.В., Осканов Д.Х., Сосновский С.В. Особенности патологических изменений сетчатки и витреоретинального интерфейса в макулярной зоне у больных с ДМО. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 136-143. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.16

Статья поступила: 31.08.2021

Статья принята: 25.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

FEATURES OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE RETINA AND VITREORETINAL INTERFACE IN THE MACULAR ZONE IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

Boiko E.V.^{1,2,3},
Oskanov D.Kh.¹,
Sosnovskii S.V.¹

¹ Saint Petersburg Branch
of S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
(Yaroslava Gasheka str. 21,
Saint Petersburg 192283,
Russian Federation)

² North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov
(Piskarevsky ave. 47, Saint Petersburg
195067, Russian Federation)

³ S.M. Kirov Military Medical Academy
(Akademika Lebedeva str. 6,
Saint Petersburg 194044,
Russian Federation)

Corresponding author:
Dzhambulat Kh. Oskanov,
e-mail: oskanovd@mail.ru

ABSTRACT

Background. Diabetic macular edema (DME) is one of the main causes of decreased central vision. Determining the reasons for the refractoriness of DME to treatment is an urgent problem.

Aims. Based on the analysis of optical coherence tomography, to study the features of pathological changes in the retina and vitreoretinal interface (VRI) in the macular zone in patients with DME.

Materials and methods. We studied 587 patients (587 eyes) with diffuse DME in the setting of nonproliferative diabetic retinopathy. In addition to the standard ophthalmological examination, everyone underwent optical coherence tomography of the macular zone with an assessment of structural changes in the retina, morphometric parameters, and the state of the VRI.

Results. In 351 patients (59.80%) with DME, pathological variants of the VRI were revealed, in which the best corrected visual acuity was significantly lower, and the morphometric parameters (retinal thickness and macular volume) were significantly higher. Analysis of morphostructural changes in the macular zone revealed that in pathological VRI, neuroepithelial detachment and high edema are more common, and cystic edema is larger in area compared to the group with a normal VRI. With detachment of neuroepithelium against the background of a pathological VRI, the worst morphometric data are determined, with solid exudates in the macula, the worst indices of visual loss are determined.

Conclusions. The pathological VRI in patients with diabetic macular edema occurs in more than half of the cases and is characterized by a high incidence of neuroepithelial detachment, high edema, higher morphometric parameters with worse visual acuity. At the same time, the presence of neuroepithelial detachment corresponds to the worst morphometric indicators of the macular zone, and the presence of solid exudates corresponds to a lower maximum corrected visual acuity. Further research is needed to assess the effect of the listed morphostructural and morphometric changes in combination with various pathological variants of VRI on the effectiveness of DME treatment.

Key words: diabetic macular edema; cystic edema, neuroepithelial detachment, solid exudates, vitreoretinal interface

Received: 31.08.2021
Accepted: 25.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Boiko E.V., Oskanov D.Kh., Sosnovskii S.V. Features of pathological changes in the retina and vitreoretinal interface in the macular zone in patients with diabetic macular edema. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 136-143. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.16

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее частой причиной снижения остроты зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) является диабетический макулярный отёк (ДМО) [1, 2]. Количество больных СД и диабетической ретинопатией ежегодно увеличивается [3]. Частота ДМО среди больных сахарным диабетом колеблется от 3 до 29 % [4].

С широким внедрением в повседневную клиническую практику метода оптической когерентной томографии (ОКТ) диагностика ДМО стала лёгкой и доступной [5]. ОКТ позволяет прижизненно визуализировать микроструктурные изменения как в самой сетчатке, так и на границе стекловидного тела и сетчатки [6]. В связи с важностью данной анатомической структуры в патогенезе целого ряда офтальмологических заболеваний для её обозначения широко используется термин «витреоретинальный интерфейс» (ВРИ) [5, 7].

Доказана ключевая роль патологических изменений ВРИ при таких заболеваниях сетчатки, как макулярный разрыв, эпиретинальный фиброз, витреомакулярный тракционный синдром [8, 9, 10]. В отдельных работах представлены данные, указывающие на важность определения наличия патологии ВРИ при ДМО [11, 12], частота которой, по данным литературы, колеблется от 6,5 до 75 % [5, 13].

Основным методом лечения ДМО в настоящее время является антиангиогенная терапия, однако достаточно часто наблюдается устойчивость к данному виду лечения [14]. Данный факт может объясняться изменениями витреоретинального интерфейса, что обуславливает целесообразность изучения частоты, характера изменений витреоретинального интерфейса, морфоструктурных и морфометрических особенностей сетчатки в макуле.

В связи с этим **целью данного исследования** явилось на основе анализа ОКТ-скрининга изучить особенности патологических изменений, а также морфоструктурные и морфометрические изменения в макулярной зоне у данных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 587 пациентов (587 глаз) с диффузным ДМО на фоне непролиферативной диабетической ретинопатии. В исследуемой выборке преобладали женщины (336 человек); возраст пациентов варьировал от 54 до 77 лет. У всех пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, компенсированный уровень гликемии (гликированный гемоглобин < 7,5 %) и артериального давления.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам выполнялась оптическая когерентная томография макулярной зоны с помощью томографа Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) по протоколу сканирования Macular Cube 512×128. На ОК-томограммах оценивали состояние ВРИ и ОК-морфометрические показатели в центральной зоне сетчатки (толщину сетчатки и объём макулы). Центральная

толщина сетчатки измерялась в 1-, 3- и 6-миллиметровых зонах от центра макулы и определялась как расстояние от внутренней пограничной мембраны до наружной границы пигментного эпителия. Объём макулы определялся в пределах 6-мм зоны от центра макулы. При оценке ВРИ определяли характер контура внутренней поверхности сетчатки и состояние заднего гиалоида.

Наличие любой офтальмологической патологии, кроме ДМО, способной снижать остроту зрения (заболевания, нуждающиеся в витреоретинальной хирургии: тракционная отслойка сетчатки, макулярное отверстие, витрео-макулярный тракционный синдром; заболевания сетчатки, патогенез которых опосредован нарушением регуляции VEGF: окклюзия центральной вены сетчатки или её ветвей, неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, миопическая хориоидальная неоваскуляризация и т. д.; выполнение витрэктомии в анамнезе; другие заболевания глаза, сопровождающиеся изменениями в макулярной зоне сетчатки; хронические воспалительные заболевания глаз), являлось критерием исключения из исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Числовые показатели определяли 95-процентным доверительным интервалом как M (среднее) $\pm \sigma$ (стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Распределение значений в выборке соответствовало закону нормального распределения. Для определения значимости различий использовался t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с целью данного исследования был проведён ОКТ-скрининг макулярной зоны у пациентов, вошедших в исследование. У 236 из 587 пациентов с ДМО (40,2 %) при анализе ОК-томограмм отсутствовали изменения ВРИ, что трактовалось как нормальный ВРИ. У данных пациентов отмечалось увеличение центральной толщины сетчатки (ЦТС) за счёт скопления жидкости в нейросенсорной сетчатке без нарушения контура внутренней пограничной мембраны и заднего гиалоида (рис. 1).

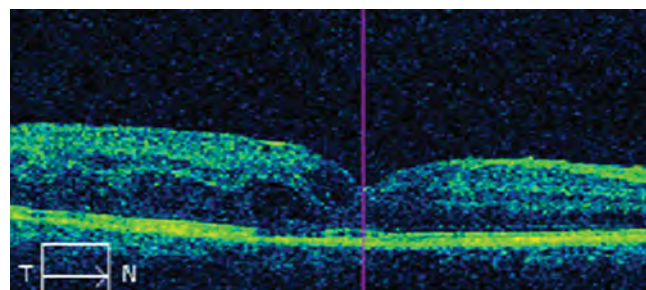


РИС. 1.
Диабетический макулярный отёк без изменений витреоретинального интерфейса

FIG. 1.
Diabetic macular edema without changes in the vitreoretinal interface

В соответствии с анатомической классификацией группы заболеваний витреомакулярного интерфейса, разработанной Международной исследовательской группой витреомакулярной тракции (The International Vitreomacular Traction Study Group) на основе данных ОКТ [15], к патологическим типам ВРИ были отнесены витреомакулярная адгезия (ВМА), витреомакулярная тракция (ВМТ), эпиретинальная мембрана (ЭРМ) в центре макулы. В ходе анализа ОК-томограмм нами выявлен дополнительный тип патологического ВРИ, формирование которого связано с пролиферативным процессом в эксцентричной эпиретинальной мембране, приводящим к сокращению последней, возникновению радиальных тангенциальных тракций и, как результат, создающим «напряжение» по внутренней поверхности сетчатки с деформацией её контура по типу складок. В ходе ОКТ-скрининга ДМО-подобные патологические варианты ВРИ выявлены у 351 (59,8%) пациента. ОКТ-картина сетчатки при различных вариантах патологического ВРИ представлена на рисунке 2.

Сравнительный анализ данных максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) в группах показал, что острота зрения при патологическом ВРИ составила $0,31 \pm 0,22$ и была статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальным ВРИ – $0,36 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

При анализе ОК-томограмм у пациентов с ДМО оценивались следующие структурные изменения в макулярной зоне:

- кистозный макулярный отёк – результат скопления жидкости в наружном плексиформном и внутрен-

нем ядерном слоях сетчатки с образованием заполненных жидкостью кистовидных полостей;

- отслойка нейроэпителия – характеризуется формированием пространства, заполненного жидкостью, между нейроэпителием и пигментным эпителием;

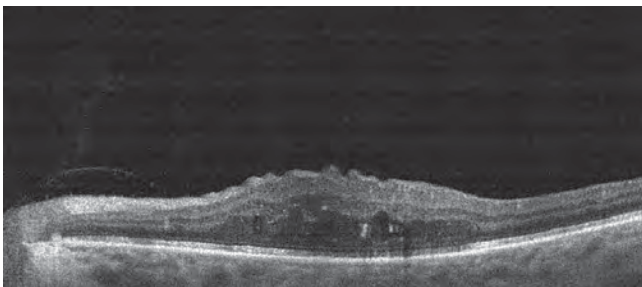
- твёрдые эксудаты – результат отложения белков и липидов в слоях нейроэпителия вследствие повышенной проницаемости сосудов и выхода компонентов плазмы крови за его пределы. Клинически значимые твёрдые эксудаты расценивались при локализации в пределах аваскулярной зоны, так как именно это состояние имеет наиболее тяжёлый для центрального зрения прогноз: после рассасывания таких эксудатов неизбежно страдают подлежащий пигментный эпителий и нейрорецепторы;

- плоский отёк, при котором выявлялась фовеолярная ямка по данным ОКТ при сохранении фовеолярного рефлекса при офтальмоскопии;

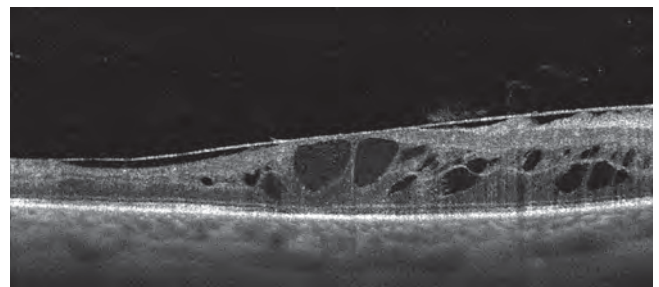
- высокий отёк – фовеолярная ямка на ОКТ сглажена, фовеолярный рефлекс отсутствует.

Результаты анализа частоты встречаемости ОКТ-морфоструктурных изменений в макулярной зоне при нормальном и патологическом ВРИ в ходе ОКТ-скрининга у пациентов с ДМО представлены в таблице 1.

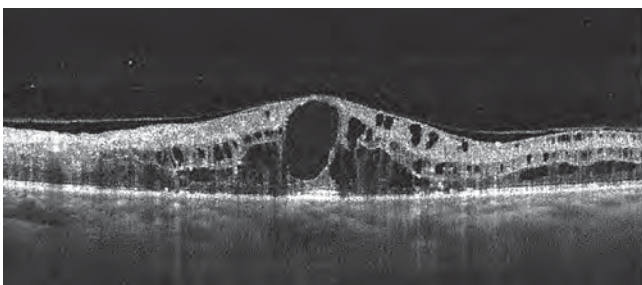
Анализ данных, представленных в таблице 1, свидетельствует о том, что у пациентов с ДМО и наличием патологического ВРИ статистически значимо чаще наблюдались такие транссудативные изменения, как отслойка нейроэпителия, высокий отёк, при этом отмечена меньшая частота встречаемости плоского отёка.



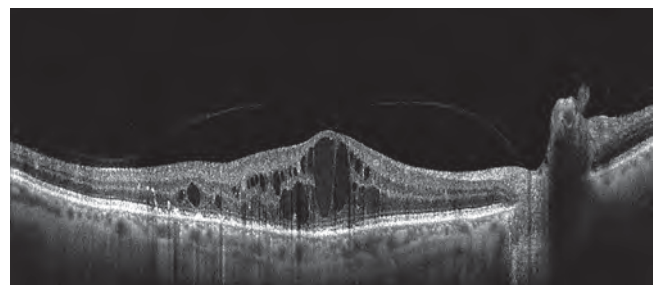
а



б



в



г

РИС. 2.

ОКТ-картина различных вариантов патологического витреоретинального интерфейса у пациентов с ДМО: **а** – складчатость сетчатки; **б** – эпиретинальная мембрана; **в** – витреомакулярная адгезия; **г** – витреомакулярная тракция

FIG. 2.

OCT image of different variants of the pathological vitreoretinal interface in patients with DME: **а** – retinal surface wrinkling; **б** – epiretinal membrane; **в** – vitreomacular adhesion; **г** – vitreomacular traction

ТАБЛИЦА 1
ЧАСТОТА ОКТ-МОРФОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЕ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ВРИ

TABLE 1
FREQUENCY OF OCT-MORPHOSTRUCTURAL CHANGES IN THE MACULAR ZONE WITH NORMAL AND PATHOLOGICAL VITREORETINAL INTERFACE

Характеристики ДМО	Нормальный ВРИ	Патологический ВРИ
Кистозный отёк	149 (63,14 %)	233 (66,38 %)
Отслойка нейроэпителия	35 (14,83 %)	75 (21,37 %)*
Твёрдые экссудаты	19 (8,05 %)	20 (5,70 %)
Плоский отёк	92 (38,98 %)	84 (23,93 %)*
Высокий отёк	144 (61,02 %)	267 (76,07 %)*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормальным ВРИ.

Далее был проведён сравнительный анализ ОКТ-морфометрических данных ДМО при нормальном и патологическом ВРИ, результаты которого представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
ОКТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДМО ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОГО ИНТЕРФЕЙСА

TABLE 2
OCT-MORPHOMETRIC PARAMETERS OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN DIFFERENT VARIANTS OF THE VITREORETINAL INTERFACE

Показатели ДМО	Нормальный ВРИ	Патологический ВРИ
Объём макулы, м ³	13,13 ± 2,31	13,65 ± 2,37*
ЦТС в 6-мм зоне, мкм	399,92 ± 88,59	438,04 ± 95,47*
ЦТС в 3-мм зоне, мкм	482,51 ± 108,88	515,58 ± 114,81*
ЦТС в 1-мм зоне, мкм	433,32 ± 160,41	473,15 ± 161,18*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормальным ВРИ.

Из представленных в таблице 2 данных следует, что у пациентов с ДМО и наличием патологического ВРИ наблюдались статистически значимо больший объём макулы и большая ЦТС в 1-, 3- и 6-мм зонах макулы. Эти данные находятся в прямом соответствии с ОКТ-морфоструктурными изменениями, которые показали, что при патологическом ВРИ статистически значимо чаще наблюдаются высокий отёк и отслойка нейроэпителия.

Как было показано выше, статистически значимой разницы в частоте встречаемости кистозного макулярного отёка у пациентов с нормальным и патологическим ВРИ не получено. Вместе с тем представлялось целесообразным проведение детального анализа ОКТ-морфометрических характеристик центральной зоны сетчатки у пациентов с кистозным макулярным отёком при различных вариантах ВРИ (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3
ОКТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИСТОЗНОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОМ ИНТЕРФЕЙСЕ

TABLE 3
OCT-MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF CYSTIC DIABETIC MACULAR EDEMA IN NORMAL AND PATHOLOGICAL VITREORETINAL INTERFACE

Характеристики	Нормальный ВРИ	Патологический ВРИ
ЦТС в 6-мм зоне, мкм	411,71 ± 101,47	439,78 ± 94,97*
ЦТС в 3-мм зоне, мкм	507,59 ± 120,15	533,26 ± 115,62*
ЦТС в 1-мм зоне, мкм	499,49 ± 154,52	514,93 ± 157,24
Объём макулы, мм ³	13,25 ± 2,59	13,94 ± 2,54*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с кистозным отёком при нормальном ВРИ.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, кистозный макулярный отёк у пациентов с патологическим ВРИ отличается статистически значимо большими значениями показателей объёма макулы и толщины сетчатки в 3- и 6-мм зонах. Полученные данные находятся в прямом соответствии с предыдущими результатами о более выраженном трансудативном компоненте у пациентов с ДМО при патологическом ВРИ.

Как было показано выше в таблице 1, диабетический макулярный отёк может сопровождаться наличием отслойки нейроэпителия и твердых экссудатов в макуле. В таблице 4 представлен анализ ОКТ-морфометрических характеристик ДМО при нормальном и патологическом ВРИ с учетом этих изменений.

Из данных таблицы 4 следует, что при патологическом ВРИ, сопровождающемся наличием отслойки нейроэпителия и твёрдых экссудатов, не наблюдается статистически значимых различий от таковой ситуации при нормальном ВРИ.

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы между ОКТ-морфометрическими показателями макулярной зоны в таблице 4, представилось целесообразным провести сравнительный анализ данных между группами с отслойкой нейроэпителия и твёрдыми экссудатами и группой без подобных структурных изменений среди пациентов с ДМО при патологическом ВРИ. Результаты представлены в таблице 5.

Сравнительный анализ данных, представленных в таблице 5, свидетельствует о том, что у пациентов с ДМО на фоне патологического ВРИ показатели объёма макулы и центральная толщина сетчатки имели максимальные значения при наличии отслойки нейроэпителия ($p < 0,05$). При наличии твёрдых экссудатов констатировано, что при меньшей центральной толщине сетчатки и объёме макулы МКОЗ была статистически значимо меньше. Полученные данные отражают закономерность взаимосвязи трансудативных изменений в макулярной зоне с наличием патологического ВРИ у пациентов с ДМО.

Сравнительный анализ ОКТ-морфометрических характеристик высокого ДМО при нормальном и патологическом ВРИ представлен в таблице 6.

ТАБЛИЦА 4
ОКТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА С НАЛИЧИЕМ
ОТСЛОЙКИ НЕЙРОЭПИТЕЛИЯ ИЛИ ТВЕРДЫХ
ЭКССУДАТОВ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ
ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОМ ИНТЕРФЕЙСЕ

TABLE 4
OCT-MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF DIABETIC
MACULAR EDEMA WITH NEUROEPITHELIAL DETACHMENT
OR SOLID EXUDATES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL
VITREORETINAL INTERFACE

Характеристики	Нормальный ВРИ		Патологический ВРИ	
	Отслойка нейроэпителия	Твёрдые экссудаты	Отслойка нейроэпителия	Твёрдые экссудаты
ЦТС в 6-мм зоне, мкм	460,29 ± 112,95	443,37 ± 86,05	487,92 ± 88,73*	446,20 ± 54,66 [#]
ЦТС в 3-мм зоне, мкм	574,57 ± 120,86	478,79 ± 120,11	579,59 ± 108,12*	463,80 ± 76,16 [#]
ЦТС в 1-мм зоне, мкм	565,51 ± 183,16	350,11 ± 156,23	560,61 ± 152,45*	344,35 ± 75,98 [#]
Объём сетчатки, мм ³	15,02 ± 2,76	13,79 ± 2,34	15,05 ± 2,20*	13,27 ± 1,79 [#]

Примечание. * – $p > 0,05$ по сравнению с группой с отслойкой нейроэпителия при нормальном ВРИ; [#] – $p > 0,05$ по сравнению с группой с твёрдыми экссудатами при нормальном ВРИ.

ТАБЛИЦА 5
МАКСИМАЛЬНО КОРРИГИРУЕМАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ
И ОКТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА
ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОМ
ИНТЕРФЕЙСЕ С УЧЁТОМ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

TABLE 5
BEST CORRECTED VISUAL ACUITY
AND OCT-MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS
OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN PATHOLOGICAL
VITREORETINAL INTERFACE TAKING INTO ACCOUNT
STRUCTURAL CHANGES

Характеристики	Нет отслойки нейроэпителия и твердых экссудатов	Отслойка нейроэпителия	Твёрдые экссудаты
МКОЗ	0,32 ± 0,23	0,32 ± 0,19	0,22 ± 0,21*; [#]
ЦТС в 6-мм зоне, мкм	423,99 ± 95,34	487,92 ± 88,73*	446,20 ± 54,66 [#]
ЦТС в 3-мм зоне, мкм	502,56 ± 112,20	579,59 ± 108,12*	463,80 ± 76,16*; [#]
ЦТС в 1-мм зоне, мкм	459,65 ± 156,97	560,61 ± 152,45*	344,35 ± 75,98*; [#]
Объём сетчатки, мм ³	13,27 ± 2,30	15,05 ± 2,20*	13,27 ± 1,79 [#]

Примечание. * – $p > 0,05$ по сравнению с группой без отслойки нейроэпителия и твёрдых экссудатов; [#] – $p > 0,05$ по сравнению с группой с группой с отслойкой нейроэпителия.

ТАБЛИЦА 6
ОКТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ВЫСОКОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО
ОТЁКА ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ
ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОМ ИНТЕРФЕЙСЕ

TABLE 6
OCT-MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS
OF HIGH DIABETIC MACULAR EDEMA IN NORMAL
AND PATHOLOGICAL VITREORETINAL INTERFACE

Характеристики	Нормальный ВРИ	Патологический ВРИ
ЦТС в 6-мм зоне, мкм	418,93 ± 97,62	450,71 ± 95,99*
ЦТС в 3-мм зоне, мкм	518,81 ± 113,29	541,85 ± 112,77*
ЦТС в 1-мм зоне, мкм	523,90 ± 147,54	527,00 ± 144,63
Объём макулы, мм ³	12,57 ± 1,82	13,59 ± 2,52*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с высоким отёком при нормальном ВРИ.

Из данных таблицы 6 следует, что при макулярном отёке с отсутствием фовеолярной ямки по данным ОКТ

центральная толщина сетчатки в 3- и 6-мм зонах, а также показатели объёма макулы статистически значимо больше на фоне патологического ВРИ, что дополнительно отражает более выраженный транссудативный, а возможно, и тракционный компонент в патогенезе отека у пациентов с патологическим ВРИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании ОКТ-скрининга установлено, что ДМО у большинства пациентов ассоциируется с патологическим ВРИ в форме витреомакулярной адгезии, витреомакулярной тракции, эпиретинальной мембраны в макуле и впервые выделенного нами варианта в виде складчатости сетчатки, ассоциированной с эксцентричной эпиретинальной мембраной.

Диабетический макулярный отёк, протекающий на фоне патологического ВРИ, отличался статистически значимо более высокими показателями объёма и центральной толщины сетчатки, большей частотой встреча-

емости отслойки нейроэпителия и высокого отёка, худшими функциональными (МКОЗ) показателями.

В случаях наличия кистозного и высокого отёка площадь вовлечённой в патологический процесс сетчатки при патологическом ВРИ статистически значимо больше, о чём свидетельствуют большие показатели объёма макулы и центральной толщины сетчатки в 3- и 6-мм зонах.

Также выявлено, что наличие отслойки нейроэпителия при патологическом ВРИ соответствует худшим ОКТ-морфометрическим данным, а наличие твёрдых эксудатов – низким показателям МКОЗ по сравнению с группой без подобных изменений.

Полученные данные обосновывают целесообразность изучения влияния характера изменений сетчатки в макулярной зоне при диабетическом макулярном отёке на эффективность его лечения, что, возможно, позволит выявить критерии изменения тактики лечения при его неэффективности.

ВЫВОДЫ

Анализ репрезентативного материала ОКТ-скрининга у пациентов с ДМО позволил установить, что патологический витреоретинальный интерфейс встречается более чем в половине случаев. Диабетический макулярный отёк при патологическом ВРИ отличается высокой частотой встречаемости отслойки нейроэпителия, высокого отёка, статистически значимо более высокими ОКТ-морфометрическими показателями (объём макулы, центральная толщина сетчатки) при более низкой остроте зрения. Наличие отслойки нейроэпителия при патологическом витреоретинальном интерфейсе соответствует худшим ОКТ-морфометрическим показателям макулярной зоны, а наличие твёрдых эксудатов – худшим функциональным показателям. Необходимо дальнейшее исследование для оценки влияния на эффективность лечения ДМО перечисленных морфоструктурных и морфометрических изменений в комбинации с различными патологическими вариантами ВРИ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015; 122(10): 2044-2052. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(6865): 782-787. doi: 10.1038/414782a
3. Hirst M. Foreword. In: Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O (eds). *Diabetes atlas*; 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation (IDF) publishers; 2003: 7-11. URL: www.idf.org/diabetesatlas [date of access: 01.11.2015].

4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Maslin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 615-625. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031

5. Kozak I, Barteselli G, Sepah YJ, Sadiq MA, High R, Do DV, et al. Correlation of vitreomacular traction with foveal thickness, subfoveal choroidal thickness, and vitreomacular/foveal angle. *Curr Eye Res*. 2017; 42(2): 297-301. doi: 10.1080/02713683.2016.1175020

6. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Коскин С.А., Ян А.В., Куликов А.Н. *Антиангиогенная терапия в офтальмологии*. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова; 2013.

7. Akbar Khl, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(8): 1078-1081. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305966

8. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Русановская А.В., Мирнова Т.С., Письменская В.А., Белоусова Е.В., и др. Оптимизация тактики ведения пациентов с витреофовеолярным тракционным синдромом. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2014; 14(3): 23-27.

9. Maier M, Abraham S, Frank C, Lohmann CP, Feucht N. Therapeutic options in vitreomacular traction with or without a macular hole. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016; 233(5): 622-630. doi: 10.1055/s-0042-101349

10. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Ganaputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by SD-OCT: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2015; 122(4): 787-795. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014

11. Ophir A, Martinez MR, Mosqueda P, Trevino A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (London)*. 2010; 24(10): 1545-1553. doi: 10.1038/eye.2010.80

12. Yoon D, Rusu I, Barbazetto I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol*. 2014; 34(4): 817-823. doi: 10.1007/s10792-013-9884-6

13. Chang C-K, Cheng C-K, Bai C-H, Peng C-H, Hu C-C. Development of vitreo macular interface abnormality in patients with diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol*. 2012; 2(3): 93-98. doi: 10.1016/J.TJO.2012.05.001

14. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Антонюк С.В., Юсупов А.Ф., Музаффаров У.Р. Дифференцированный подход к назначению ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011; 6(3): 24-28.

15. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120(12): 2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042

REFERENCES

1. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema:

100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015; 122(10): 2044-2052. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017

2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(6865): 782-787. doi: 10.1038/414782a

3. Hirst M. Foreword. In: Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O (eds). *Diabetes atlas*; 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation (IDF) publishers; 2003: 7-11. URL: www.idf.org/diabetesatlas [date of access: 01.11.2015].

4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4): 615-625. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031

5. Kozak I, Barteselli G, Sepah YJ, Sadiq MA, High R, Do DV, et al. Correlation of vitreomacular traction with foveal thickness, subfoveal choroidal thickness, and vitreomacular/foveal angle. *Curr Eye Res*. 2017; 42(2): 297-301. doi: 10.1080/02713683.2016.1175020

6. Boyko EV, Sosnovsky SV, Berezin RD, Koskin SA, Yan AV, Kulikov AN. *Antiangiogenic therapy in ophthalmology*. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy; 2013. (In Russ.)

7. Akbar Khl, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA. Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(8): 1078-1081. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305966

8. Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Rusanovskaya AV, Mironova TS, Pismenskaya VA, Belousova EV, et al. Optimization of clinical management of vitreoprophoveolar traction syndrome. *Cataract and Refractive Surgery*. 2014; 14(3): 23-27. (In Russ.)

9. Maier M, Abraham S, Frank C, Lohmann CP, Feucht N. Therapeutic options in vitreomacular traction with or without a macular hole. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016; 233(5): 622-630. doi: 10.1055/s-0042-101349

10. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by SD-OCT: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2015; 122(4): 787-795. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014

11. Ophir A, Martinez MR, Mosqueda P, Trevino A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (London)*. 2010; 24(10): 1545-1553. doi: 10.1038/eye.2010.80

12. Yoon D, Rusu I, Barbazetto I. Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities. *Int Ophthalmol*. 2014; 34(4): 817-823. doi: 10.1007/s10792-013-9884-6

13. Chang C-K, Cheng C-K, Bai C-H, Peng C-H, Hu C-C. Development of vitreo macular interface abnormality in patients with diabetic macular edema. *Taiwan J Ophthalmol*. 2012; 2(3): 93-98. doi: 10.1016/J.TJO.2012.05.001

14. Shishkin MM, Yuldasheva NM, Antonyuk SV, Yusupov AF, Muzaffarov UR. A differentiated approach to the prescription of angiogenesis inhibitors for diabetic macular edema. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2011; 6(3): 24-28. (In Russ.)

15. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120(12): 2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042

Сведения об авторах

Боико Эрнест Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», e-mail: boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Осканов Джамбулат Хусенович – врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: oskanovd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8842-2643>

Сосновский Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: svsosnovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8969-6240>

Information about the authors

Ernest V. Boiko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Saint-Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Ophthalmology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Professor at the Ophthalmology Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, e-mail: boiko111@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Dzhambulat Kh. Oskanov – Ophthalmologist at the Vitreoretinal Surgery Unit, Saint-Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: oskanovd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8842-2643>

Sergei V. Sosnovskii – Cand. Sc. (Med.), Docent, Ophthalmologist at the Vitreoretinal Surgery Unit. Saint-Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: svsosnovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8969-6240>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VEGF И eNOS У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ОТСУТСТВИИ И НАЛИЧИИ НАЧАЛЬНОЙ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Шевченко А.В.¹,
Прокофьев В.Ф.¹,
Коненков В.И.¹,
Климонтов В.В.¹,
Черных Д.В.²,
Трунов А.Н.²,
Еремина А.В.²,
Черных В.В.²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, Россия)

² Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трунов Александр Николаевич,
e-mail: sci@mntk.nsk.ru

РЕЗЮМЕ

Дисбаланс продукции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и полиморфизм кодирующих их генов влияют на предрасположенность пациентов к развитию и прогрессированию диабетической ретинопатии (ДР).

Цель исследования: анализ полиморфизма регуляторных регионов генов VEGF (rs699947 и rs3025039), eNOS (rs 2070744) и их комбинаций у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с наличием и отсутствием начальной непролиферативной ДР.

Материалы и методы. В исследование включены 200 пациентов с СД 2-го типа (155 женщин и 45 мужчин 43–70 лет): без признаков ДР – 111 человек, с ДР – 89 человек. Исследовали полиморфизм регуляторных регионов генов VEGF (rs699947 и rs3025039) и eNOS (rs2070744) с использованием анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и real-time ПЦР методом TaqMan зондов. Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 23 и пакета оригинальных программ объёмной обработки биоинформации.

Результаты. Гетерозиготность в позиции VEGF-2578 статистически значимо снижалась у пациентов с ДР. Выявлены два комплексных генотипа, частота которых статистически значимо снижена у пациентов страдающих СД 2-го типа и развитием ДР: VEGF-2578CA:VEGF+936CC и NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC. Показана предрасположенность к раннему развитию ДР у носителей минорного генотипа гена eNOS в комплексе NOS3-786CC:VEGF+936CT и снижение частоты гомозиготного генотипа дикого типа eNOS у пациентов с СД 2-го типа с офтальмопатологией. Частота NOS3-786TT:VEGF2578AA генотипа статистически значимо ниже у пациентов с ретинопатией с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

Заключение. Наряду с клиническими факторами риска развития ДР при СД 2-го типа значительный вес имеет генетический полиморфизм регуляторных регионов анализируемых нами генов. При анализе потенциальных генетических маркеров важно учитывать возможные совместные эпистатические/гипостатические эффекты. Комплексный анализ вариантов полиморфных локусов генов может помочь раннему прогнозу развития ДР.

Ключевые слова: непролиферативная ретинопатия, VEGF полиморфизм, eNOS полиморфизм, комплексные генотипы

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных Д.В., Трунов А.Н., Еремина А.В., Черных В.В. Особенности полиморфизма генов VEGF и eNOS у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии и наличии начальной непролиферативной диабетической ретинопатии. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(6-1): 144-152. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.17

Статья получена: 23.06.2021

Статья принята: 12.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

VEGF AND eNOS GENES POLYMORPHISM FEATURES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH AND WITHOUT INITIAL NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Shevchenko A.V.¹,
 Prokof'ev V.F.¹,
 Kononov V.I.¹,
 Klimontov V.V.¹,
 Chernykh D.V.²,
 Trunov A.N.²,
 Eremina A.V.²,
 Chernykh V.V.²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

² Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Kolkhidskaya str. 10, Novosibirsk 630096, Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksandr N. Trunov,
 e-mail: sci@mntk.nsk.ru

ABSTRACT

The endothelial NO synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) imbalance and the polymorphism of these genes may be the predisposition for diabetic retinopathy (DR) development and progression.

The aim: to analyze VEGF (rs699947 and rs3025039) and eNOS (rs2070744) genes polymorphism and their combinations in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) with and without initial non-proliferative DR.

Materials and methods. The study included 200 patients with type 2 diabetes (155 women and 45 men, age – 43–70 years): 111 people without and 89 people with DR. The polymorphism of the regulatory regions of VEGF (rs699947 and rs3025039) and eNOS (rs2070744) genes was studied using restriction fragment length polymorphism analysis and TaqMan Real-Time PCR by. Statistical processing was carried out using the software packages Statistica 10.0, SPSS Statistics 23 and the package of original programs for volumetric processing of bioinformation.

Results. The VEGF-2578 heterozygosity and two complex genotypes – VEGF-2578 CA:VEGF+936CC and NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC – significantly decreased in patients with DR. The predisposition to early DR development to minor genotype of eNOS gene in the NOS3-786CC:VEGF+936CT complex and significantly decreased the homozygous wild-type eNOS genotype in DM2 patients with ophthalmopathy were shown. NOS3-786TT:VEGF2578AA genotype significantly decreased in group with retinopathy developing and the glycated hemoglobin high level.

Conclusion. Along with the clinical risk factors for the development of DR in DM2, the genetic polymorphism of the regulatory regions of the genes analyzed by us has a significant weight. When analyzing potential genetic markers, it is important to consider possible joint epistatic/hypostatic effects. The complex analysis of polymorphic gene can help early prognosis of the DR development.

Key words: non-proliferative retinopathy, VEGF polymorphism, eNOS polymorphism, complex genotypes

Received: 23.06.2021
 Accepted: 12.11.2021
 Published: 28.12.2021

For citation: Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Kononov V.I., Klimontov V.V., Chernykh D.V., Trunov A.N., Eremina A.V., Chernykh V.V. VEGF and eNOS genes polymorphism features in patients with diabetes mellitus with and without initial non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 144-152. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.17

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее серьёзных микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР), которая в настоящее время является ведущей причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста в развитых странах [1]. Ангиогенез в сетчатке в значительной степени контролируется фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Степень ДР напрямую связана с уровнями VEGF, которые увеличивают аномальный ангиогенез и проницаемость гематоретинального барьера, что приводит к отёку жёлтого пятна [2, 3]. Многие авторы рассматривают VEGF как потенциальный посредник непролиферативной ретинопатии и первичный инициатор пролиферативной диабетической ретинопатии [3, 4, 5].

Важную роль в вазомоторном тоне, ангиогенезе и проницаемости сосудов играет и оксид азота (NO), избыточное высвобождение которого вызывает различные сосудистые осложнения. Процесс образования оксида азота запускается под действием фермента NO-синтазы (NOS) [3, 6]. Процесс регулируется тремя изоформами NOS, которые в различной степени экспрессируются в сетчатке – эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцибельной (iNOS) [7]. Предполагается, что индукция экспрессии eNOS способствует ранним диабетическим изменениям сетчатки [3]. Основываясь на экспериментальных моделях патологической неоваскуляризации и обследованиях пациентов с ДР, показано, что ангиогенный эффект VEGF частично опосредуется через eNOS [3]. Точная роль eNOS в развитии сосудов сетчатки всё ещё остаётся неоднозначной [6].

Дисбаланс продукции eNOS и VEGF, а также полиморфизм кодирующих их генов оказывают влияние на функцию эндотелия и предрасположенность пациентов к развитию тяжёлых осложнений со стороны микрососудов и может способствовать развитию и прогрессированию ДР [3, 8]. Показана ассоциированность полиморфизма регуляторных регионов *eNOS* и *VEGF* с изменением уровня транскрипции генов и соответственно с изменением уровня их белковой продукции [9, 10]. Однако значение полиморфизма регуляторных регионов кодирующих их генов в развитии ДР исследовано слабо, поэтому именно данный анализ представляется важным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полиморфизма регуляторных регионов генов *VEGF* (rs699947 и rs3025039), *eNOS* (rs2070744) и их комбинаций у пациентов с СД 2-го типа с наличием и отсутствием начальной непролиферативной ДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное сравнительное исследование. Набор пациентов осуществлялся в клинике Научно-исследовательского института клинической и экс-

периментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» и в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России в период с 2014 по 2018 г. В исследование включались мужчины и женщины европеоидного происхождения с длительностью СД 2-го типа (с момента постановки диагноза) не менее года. Критериями исключения являлись: СД 1-го типа и другие типы СД; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии; наличие у пациента на момент обследования пролиферативной ДР, острых и/или обострения хронических воспалительных заболеваний глаза, глаукомы, увеита, а также проведение лечебных мероприятий с использованием препаратов – ингибиторов ангиогенеза в течение трёх месяцев до включения в исследование.

Всем пациентам проводилось детальное клиническое обследование в условиях стационара, включавшее оценку метаболических параметров, а также скрининг/мониторинг осложнений СД и ассоциированных заболеваний. Определение уровня гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), параметров липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов, уровня креатинина) проводили на биохимическом анализаторе «Beckman Coulter AU480» (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI (2009). Офтальмологическое обследование (визометрия, определение полей зрения и наличия скотом, бинокулярная офтальмоскопия, двухмерное ультразвуковое сканирование) и постановка диагноза ДР проводились на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Всего в исследование было включено 200 больных СД 2-го типа: 155 женщин (из них 42 – в постменопаузе) и 45 мужчин, возраст – от 43 до 70 лет. Все пациенты, включённые в исследование, получали сахароснижающую терапию, в том числе метформин ($n = 146$), препараты сульфонилмочевины ($n = 75$), ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа ($n = 32$), инсулин ($n = 109$), в большинстве случаев – в виде комбинаций. Медиана концентрации HbA1c составила 8,4 % (диапазон значений – от 4,9 до 16,8 %). У большинства обследованных выявлены сосудистые осложнения СД и ассоциированные состояния: артериальная гипертензия ($n = 193$), ожирение ($n = 155$), хроническая болезнь почек 1–3-й стадии ($n = 117$), ишемическая болезнь сердца ($n = 75$), макроангиопатия нижних конечностей ($n = 30$).

Проведённое обследование позволило разделить пациентов на две группы: пациенты с признаками начальной непролиферативной ДР ($n = 89$) и пациенты без признаков ДР ($n = 111$). Характеристика пациентов, вошедших в эти группы, представлена в таблице 1. Длительность СД (с момента постановки диагноза) ожидаемо оказалась больше, уровень HbA1c выше у больных с ДР по сравнению с пациентами без данного осложнения.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
С РЕТИНОПАТИЕЙ И БЕЗ РЕТИНОПАТИИ

TABLE 1
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF THE GROUPS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
MELLITUS WITH AND WITHOUT RETINOPATHY

Признак	Без диабетической ретинопатии (n = 111)	С начальной непролиферативной диабетической ретинопатией (n = 89)	p
Возраст, годы	63 (55; 67)	62 (57,5; 67)	0,913
Длительность диабета, годы	11 (6; 16)	14 (11; 19)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	33,3 (29,4; 38,7)	34,1 (32; 37,9)	0,390
HbA1c, %	7,8 (6,6; 9,5)	8,8 (8; 10,2)	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,4; 3,9)	2,7 (2,2; 3,7)	0,214
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	0,306
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,4; 5,9)	4,9 (4,4; 5,8)	0,127
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,3; 2,6)	1,695 (1,2; 2,7)	0,802
Мочевина, ммоль/л	5,7 (4,8; 6,4)	6,2 (4,8; 7,6)	0,163
Креатинин, мкмоль/л	79,9 (72,9; 93,7)	89 (77; 104,8)	0,058
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (60; 85)	64 (52; 80)	0,426

Примечание. Данные представлены как медианы (25–75-й перцентили); p – уровень статистической значимости различий по U-критерию Манна – Уитни.

«Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено этическими комитетами НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН и Новосибирского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» (протокол № 3 от 04.09.2014). У всех пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала, а также использование данных исследования в научных целях.

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови с использованием коммерческих систем ДНК-сорб-АМ (амплиПрайм, Москва) согласно инструкции производителя. Анализировали полиморфизм 5' и 3' некодирующих локусов гена *VEGF* (rs699947 и rs3025039) и 5' некодирующего локуса гена *eNOS* (иное принятое наименование гена *NOS3*) (rs2070744). Полиморфный вариант гена rs699947 амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров 5'GGGCCTTAGGACACCATACC3' и 5'-5'TGCCCCAGGGAACAAAGT3', ампликон гидролизовали эндонуклеазой BglIII («СибЭнзим», Новосибирск) и подвергали электрофорезу в 2,5%-ном агарозном геле (дикий тип – 267 п. н., минорный – 208;60 п. н.). Полиморфизм rs3025039 и rs2070744 анализировали с использованием тест-систем Синтол (Россия) методом Real-Time ПЦР.

Статистическая обработка. Частоту встречаемости отдельных генотипов и комплексов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип/комплекс генотипов, к общему числу обследованных в группе. Статистическая значимость различий частот распределения изучаемых признаков в альтернатив-

ных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырёхпольных таблиц. Для анализа данных также использовали U-тест Манна – Уитни и критерий χ^2 по Пирсону. Описание количественных переменных представлено в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м квартилями). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных параметров проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Математическую обработку связи генетических признаков с количественными лабораторными показателями проводили в соответствии с методическими и аналитическими подходами квантильного анализа. При данном подходе в качестве параметров повышенной концентрации показателей принимали диапазоны выше p75 (верхний квартиль), а сниженной – ниже p25 (нижний квартиль) [11]. Статистическая обработка проводилась с помощью специализированных пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS Statistics 23 (Microsoft Corp., США) и пакета программ объёмной обработки биоинформации, включая многомерный генетический анализ, на основе методов комбинаторики в теории вероятности [12–14]. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали однонуклеотидный полиморфизм (*SNP*) промоторного региона гена *VEGF* -2578C/

A (rs699947), 3`регуляторного региона *VEGF +936C/T* (rs3025039) и промоторного региона гена *eNOS -786T/C* (rs2070744) у пациентов с СД 2-го типа с наличием непролиферативной ДР и без ДР, а также одновременное носительство трёх анализируемых генотипов в группах. Кроме того, было проанализировано распределение частот генотипов в подгруппах, сформированных с учётом продолжительности диабета и уровня гликированного гемоглобина (GHb) у пациентов. Частоты генотипов в группе больных СД 2-го типа без ретинопатии соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди – Вайнберга, а в группе больных СД 2-го типа с ретинопатией наблюдается отклонение от нормального распределения *VEGF-2578*, что, вероятно, связано со специфическим накоплением определённых генотипов в группе с патологией. Выявлено, что в группе пациентов с ДР гетерозиготность в позиции *VEGF-2578C/A* статистически значимо снижалась (отношение шансов (ОШ) – 0,44; $p = 0,0067$). Частоты генотипов в двух других полиморфных позициях статистически значимо не различались между двумя группами пациентов с СД 2-го типа (табл. 2).

Кроме того, показано, что частота двух комплексных генотипов встречается статистически значимо чаще в группе пациентов, страдающих СД 2-го типа, без ДР: *VEGF-2578 CA:VEGF+936CC* и *NOS3-786CT:VEGF-2578CA:VEGF+936CC* (ОШ = 0,40, $p = 0,0040$ и ОШ = 0,27, $p = 0,0088$ соответственно). Комплексными генотипами считались комбинации генотипов разных генов, либо комбинации генотипов в нескольких полиморфных позициях одного гена. Принимая во внимание, что у ряда пациентов при небольшом стаже СД 2-го типа

развивается ДР, а у других длительно страдающих СД 2-го типа офтальмологические осложнения не наблюдаются, были выделены подгруппы раннего развития ДР со стажем СД 2-го типа до 10 лет и альтернативная группа пациентов без сосудистых поражений сетчатки со стажем заболевания СД 2-го типа более 10 лет (табл. 3). Выбор длительности основного заболевания был основан на расчёте λ -критерия Колмогорова – Смирнова. Данный критерий позволяет найти точку, в которой сумма накопленных расхождений между двумя распределениями («раннее развитие ретинопатии» – «отсутствие ретинопатии») является наибольшей, и оценить статистическую значимость этого расхождения. Такой точкой максимального расхождения между двумя сопоставляемыми группами в нашей выборке пациентов оказался стаж СД 2-го типа равный 10 годам. Показана предрасположенность к раннему развитию ДР у носителей минорного генотипа гена *eNOS* в комплексе *NOS3-786CC:VEGF+936CT* (ОШ = 6,89; $p = 0,0256$) и пониженный риск развития офтальмопатологии у пациентов с СД 2-го типа с наличием гомозиготного генотипа дикого типа *eNOS* (ОШ = 0,24; $p = 0,0465$). Поскольку на развитие ДР значительное влияние оказывает уровень гликемии, мы проанализировали особенности распределения генотипов в группе пациентов с поражением сетчатки глаз с учётом этого лабораторного показателя (табл. 3).

С применением квантильного анализа выделены группы с высоким (HbA1c > 9,79 %) и низким (HbA1c < 7,25 %) уровнем гликированного гемоглобина. *NOS3-786TT:VEGF2578AA* генотип встречался статистиче-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *VEGF*, *eNOS*
И ИХ КОМПЛЕКСОВ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с СД и начальной ДР (n = 89)	Пациенты с СД без ДР (n = 111)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786</i>	CC	16 (18,18)	15 (14,42)	1,32	0,61–2,85	0,5564
<i>NOS3-786</i>	CT	43 (48,86)	46 (44,23)	1,20	0,68–2,13	0,5628
<i>NOS3-786</i>	TT	29 (32,95)	43 (41,35)	0,70	0,39–1,26	0,2950
<i>VEGF-2578</i>	CC	30 (33,71)	26 (23,42)	1,66	0,89–3,09	0,1158
<i>VEGF-2578</i>	CA	32 (35,96)	62 (55,86)	0,44	0,25–0,79	0,0067
<i>VEGF-2578</i>	AA	27 (30,34)	23 (20,72)	1,67	0,87–3,17	0,1400
<i>VEGF+936</i>	CC	56 (62,92)	79 (71,17)	0,69	0,38–1,25	0,2278
<i>VEGF+936</i>	CT	32 (35,96)	31 (27,93)	1,45	0,80–2,64	0,2837
<i>VEGF+936</i>	TT	1 (1,12)	1 (0,90)	1,25	0,08–20,27	1,0000
<i>VEGF-2578:VEGF+936</i>	CA-CC	19 (21,35)	45 (40,54)	0,40	0,21–0,75	0,0040
<i>NOS3-786:VEGF-2578:VEGF+936</i>	CT-CA-CC	5 (5,68)	19 (18,27)	0,27	0,10–0,76	0,0088

Примечание. p – статистическая значимость различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера.

TABLE 2
FREQUENCY OF *VEGF*, *eNOS* GENOTYPES
AND THEIR COMPLEXES IN THE ANALYZED GROUPS

ТАБЛИЦА 3

АНАЛИЗ РАЗЛИЧИЙ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ *VEGF*, *eNOS* И ИХ КОМБИНАЦИЙ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С УЧЁТОМ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

TABLE 3

ANALYSIS OF FREQUENCIES DIFFERENCES OF *VEGF*, *eNOS* GENOTYPES AND THEIR COMBINATIONS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY TAKING INTO ACCOUNT THE DURATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE GLYCATED HEMOGLOBIN LEVEL

Генотип	Пациенты с начальной ДР и СД < 10 лет, % (n = 16)	Пациенты без ДР и СД > 10 лет, % (n = 65)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786 TT</i>	3 (18,75)	32 (49,23)	0,24	0,06–0,91	0,0465
<i>NOS3-786 CC:VEGF+936 CT</i>	4 (25,00)	3 (4,62)	6,89	1,36–34,80	0,0256
Генотип	Пациенты с начальной ДР и высоким уровнем HbA1c, % (n = 27)	Пациенты с ДР и низким уровнем HbA1c, % (n = 9)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786 TT:VEGF2578AA</i>	1 (3,70)	3 (33,33)	0,08	0,01–0,87	0,0406

Примечание. p – статистическая значимость различий частоты по двустороннему варианту точного метода Фишера.

ски значимо реже в группе с ДР и высоким уровнем гликированного гемоглобина (ОШ = 0,08, p = 0,0406) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические факторы риска ДР, такие как продолжительность заболевания, неудовлетворительный контроль гликемии и артериального давления, не позволяют адекватно прогнозировать развитие заболевания у отдельных пациентов, что предполагает наличие иных факторов риска, в том числе генетического компонента в развитии патологии. По некоторым данным, вклад генетической предрасположенности в развитие непролиферативной ДР оценивается как 27 %, а при развитии пролиферативной ДР – 52 % относительно всех потенциальных факторов риска [15, 16]. Одним из часто анализируемых генов у пациентов с ДР является *VEGF*, в том числе позиции его регуляторных регионов rs699947(-2578C/A) и rs3025039(+936C/T), анализируемые нами. Данные, представленные в международной литературе на сегодняшний день, достаточно дискутируемые. Нами выявлено снижение частоты гетерозиготного варианта гена *VEGF-2578* у пациентов с развитием ДР. Этот же генотип присутствует и в комплексах с двумя другими анализируемыми нами *SNP*, частота которых снижена в группах пациентов с сахарным диабетом с ДР. Большинство представленных метаанализов для пациентов как азиатского, так и европейского происхождения подтверждают, что rs699947 и rs3025039 статистически значимо связаны с ДР при диабете 2-го типа. Однако показана и ассоциированность этих полиморфных сайтов с болезнью только в азиатских популяциях, либо вообще отсутствие связи полиморфизма этих *SNP* с развитием ДР [15, 17–19]. Видимо эти различия могут быть обусловлены не только популяционным разнообразием групп, но и тем, что ретинопатия имеет достаточно сложную систему классификации и определённые клинические конечные точки, такие, как непролиферативная ДР,

пролиферативная ДР, диабетический макулярный отёк. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдаются изменения сетчатки, имитирующие раннюю ДР, что может ещё больше затруднить исследования [20, 21]. Не исключено, что выявляемые ассоциации регуляторных регионов не связаны напрямую с вариабельностью уровней *VEGF* в сыворотке и, как следствие, развитием патологии, а могут быть следствием функциональных взаимоотношений между генами в локусах, связанных с *VEGF* [22]. Кроме того, вклад единичных полиморфных позиций может быть ничтожно мал в развитии патологии, и зачастую только общий вклад нескольких генетических маркеров значим в этиологии заболевания. Это применимо к анализируемой нами полиморфной позиции регуляторного региона гена *eNOS*. Причём с учётом таких факторов развития ретинопатии, как стаж основного заболевания и уровень гликированного гемоглобина, в комплексах *SNP-SNP* показана позитивная ассоциированность *eNOS-786CC* с патологией и протективная роль *eNOS-786TT* в развитии заболевания. Ранее показано, что замена тимина на цитозин в этой полиморфной позиции ведёт к значительному снижению уровня экспрессии промотора гена и, соответственно, к последующему снижению уровня NO [9]. И именно снижение продукции NO, приводящее к повышению уровня *VEGF* при диабете, может быть связано с развитием диабетической ретинопатии [23]. Можно предположить и опосредованный механизм положительной связи *eNOS* полиморфизма с патологией. Показано, что полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, связанный со снижением активности *eNOS* и продукции оксида азота, приводит к повышению артериального давления (АД) [24, 25]. Высокие значения АД в свою очередь являются значимым фактором риска развития ДР, поскольку у пациентов с СД 2-го типа сопутствующая гипертензия вызывает усиленное внутреннее ремоделирование мелких артерий и ослабление расширения сосудов [3]. Кроме того, основные молекулярные механизмы, связанные с сосудистой дисфункцией, особенно эндотелиаль-

ной дисфункцией при ДР, являются многофакторными. VEGF и eNOS задействованы во многих сигнальных путях, связанных с развитием микроангиопатии сетчатки, и функциональный полиморфизм кодирующих их генов, несомненно, влияет на экспрессию генов других секреторных факторов, связанных с ДР [26, 27]. В исследованиях M.S. Joshi et al. (2013) делается заключение, что существующие генетические вариации eNOS и VEGF являются важными для регуляции функционального состояния и выживания клеток эндотелия и влияют на предрасположенность пациентов к возникновению и развитию микрососудистых осложнений. По мнению исследователей, определение факторов риска и изучение субклинических признаков диабетических микрососудистых осложнений даст возможность реализовать новые лечебные стратегии, которые позволят снизить развитие сосудистых осложнений при СД и улучшить прогноз развития заболевания [28].

Результаты нашего исследования показывают, что значимую роль в механизмах развития ДР при СД 2-го типа играют не только клинические факторы риска, но и генетические, связанные с полиморфизмом регуляторных регионов исследуемых в работе генов, которые безусловно связаны с процессами, приводящими к развитию различных сосудистых осложнений при СД. Причём при анализе потенциальных генетических маркеров важно учитывать возможные совместные эпистатические/гипостатические эффекты. На сегодняшний день нет однозначного ответа о степени влияния единичных SNP на развитие ДР при СД 2-го типа, поэтому комплексный анализ вариантов полиморфных локусов генов, вовлечённых в патогенез, может помочь раннему прогнозу развития этого сосудистого осложнения.

Ограничения исследования: относительно небольшой размер выборки, отбор и обследование пациентов в одних клинических центрах.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
2. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751
3. Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Busselberg D, Krasnik V, Vesely P, et al. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: Evidences from preclinical and clinical researches. Review Article. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(3): 222-231. doi: 10.1111/aos.13384
4. Aiello LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 77: S113-S119. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x
5. Abdelghany AA, Toraih EA, Mohamed AA, Lashine RM, Mohammad MH, Nafie MS, et al. Association of VEGF gene family

variants with central macular thickness and visual acuity after aflibercept short-term treatment in diabetic patients: A pilot study. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(2): 261-272. doi: 10.1159/000511087

6. Ha JM, Jin SY, Lee HS, Shin HK, Lee DH, Song SH, et al. Regulation of retinal angiogenesis by endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20(5): 533-538. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.5.533

7. Vielma AH, Retamal MA, Schmachtenberg O. Nitric oxide signaling in the retina: What have we learned in two decades? *Brain Res*. 2012; 1430: 1112-1125. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.045

8. Amer AK, Khalaf NA, Aboelmakarem SH, Elsobky MS, Abdelrasoul MR, Abdelazeem AA, et al. Vascular endothelial growth factor +405G/C polymorphism as a predictor of diabetic retinopathy. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44: 54. doi: 10.1186/s42269-020-00287-y

9. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010; 16(4): 314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013

10. Guo L, Jiang F, Tang Y-T, Si M-Y, Jiao X-Y. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(4): 224-234. doi: 10.1089/dia.2013.0181

11. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*; пер. с англ. М.: Практика; 1998.

12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: МедиаСфера; 2002.

13. Бююль А., Цёфель П. *SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей*; пер. с нем. СПб.: ДиаСофтЮП; 2005.

14. Шахмейстер А.Х. *Комбинаторика. Статистика. Вероятность*. М.: МЦНМО; 2010.

15. Hampton B, Schwartz S, Brantley MA Jr, Flynn HW Jr. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 2175-2193. doi: 10.2147/OPHTH.S94508

16. Looker HC, Nelson RG, Chew E, Klein R, Klein BE, Knowler WC, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007; 56(4): 1160-1166. doi: 10.2337/db06-1299

17. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *J Diabetes*. 2017; 9(8): 738-753. doi: 10.1111/1753-0407.12480

18. Hu L, Gong C, Chen X, Zhou H, Yan J, Hong W. Associations between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and different types of diabetic retinopathy susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 7059139. doi: 10.1155/2021/7059139

19. Yang Q, Zhang Y, Zhang X, Li X, Liu J. Association of VEGF gene polymorphisms with susceptibility to diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2020; 52(5): 264-279. doi: 10.1055/a-1143-6024

20. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6): 290-294. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290

21. Jampo LM. Classifications of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(1): 6-7. doi: 10.1177/1120672119889532
22. Choi SH, Ruggiero D, Sorice R, Song C, Nutile T, Smith AV, et al. Six novel loci associated with circulating VEGF levels identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2016; 12(2): e1005874. doi: 10.1371/journal.pgen.1005874
23. Bazzaz JT, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B, et al. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet*. 2010; 31(3): 103-107. doi: 10.3109/13816810.2010.482553
24. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, Park JY, Attipoe S, Hagberg J, et al. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(4): 510-516. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000126
25. Silva RF, Trapé AA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206254. doi: 10.1371/journal.pone.0206254
26. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591
27. Chen CF, Liou SW, Wu HH, Lin CH, Huang LS, Woung LC, et al. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors. *Int J Med Sci*. 2016; 13(9): 717-723. doi: 10.7150/ijms.16345
28. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(4): 253-261. doi: 10.1111/1440-1681.12070
7. Vielma AH, Retamal MA, Schmachtenberg O. Nitric oxide signaling in the retina: What have we learned in two decades? *Brain Res*. 2012; 1430: 1112-1125. doi: 10.1016/j.brainres.2011.10.045
8. Amer AK, Khalaf NA, Aboelmakarem SH, Elsobky MS, Abdelrasoul MR, Abdelazeem AA, et al. Vascular endothelial growth factor +405G/C polymorphism as a predictor of diabetic retinopathy. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44: 54. doi: 10.1186/s42269-020-00287-y
9. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010; 16(4): 314-319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013
10. Guo L, Jiang F, Tang Y-T, Si M-Y, Jiao X-Y. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(4): 224-234. doi: 10.1089/dia.2013.0181
11. Glantz S. *Statistics in medicine and biology*. Moscow: Praktika; 1998. (In Russ.).
12. Rebrova OYu. *Statistical analysis of the medical data. Using a package of applied Statistica programs*. Moscow: Mediasfera; 2002. (In Russ.).
13. Buyul A, Tsefel P. *SPSS: The art of information processing. Analysis of statistical data and recovery of hidden patterns*. Saint Petersburg: DiaSoftYuP; 2005. (In Russ.).
14. Shakhmeister A.H. *Combinatorics. Statistics. Probability*. Moscow: MTsNMO; 2010. (In Russ.).
15. Hampton B, Schwartz S, Brantley MA Jr, Flynn HW Jr. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 2175-2193. doi: 10.2147/OPHTH.S94508
16. Looker HC, Nelson RG, Chew E, Klein R, Klein BE, Knowler WC, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2007; 56(4): 1160-1166. doi: 10.2337/db06-1299
17. Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, Lu YQ. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *J Diabetes*. 2017; 9(8): 738-753. doi: 10.1111/1753-0407.12480
18. Hu L, Gong C, Chen X, Zhou H, Yan J, Hong W. Associations between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and different types of diabetic retinopathy susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 7059139. doi: 10.1155/2021/7059139
19. Yang Q, Zhang Y, Zhang X, Li X, Liu J. Association of VEGF gene polymorphisms with susceptibility to diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2020; 52(5): 264-279. doi: 10.1055/a-1143-6024
20. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6): 290-294. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290
21. Jampo LM. Classifications of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30(1): 6-7. doi: 10.1177/1120672119889532
22. Choi SH, Ruggiero D, Sorice R, Song C, Nutile T, Smith AV, et al. Six novel loci associated with circulating VEGF levels identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2016; 12(2): e1005874. doi: 10.1371/journal.pgen.1005874
23. Bazzaz JT, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B, et al. eNOS gene polymorphism association with

REFERENCES

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
2. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017; 2(14): e93751. doi: 10.1172/jci.insight.93751
3. Opatrilova R, Kubatka P, Caprnda M, Busselberg D, Krasnik V, Vesely P, et al. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: Evidences from preclinical and clinical researches. Review article. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(3): 222-231. doi: 10.1111/aos.13384
4. Aiello LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 77: S113-S119. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x
5. Abdelghany AA, Toraih EA, Mohamed AA, Lashine RM, Mohammad MH, Nafie MS, et al. Association of VEGF gene family variants with central macular thickness and visual acuity after aflibercept short-term treatment in diabetic patients: A pilot study. *Ophthalmic Res*. 2021; 64(2): 261-272. doi: 10.1159/000511087
6. Ha JM, Jin SY, Lee HS, Shin HK, Lee DH, Song SH, et al. Regulation of retinal angiogenesis by endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016; 20(5): 533-538. doi: 10.4196/kjpp.2016.20.5.533

retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet.* 2010; 31(3): 103-107. doi: 10.3109/13816810.2010.482553

24. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, Park JY, Attipoe S, Hagberg J, et al. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(4): 510-516. doi: 10.1590/S0066-782X2010005000126

25. Silva RF, Trapé AA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0206254. doi: 10.1371/journal.pone.0206254

26. Gui F, You Z, Fu S, Wu H, Zhang Y. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 591. doi: 10.3389/fendo.2020.00591

27. Chen CF, Liou SW, Wu HH, Lin CH, Huang LS, Woung LC, et al. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors. *Int J Med Sci.* 2016; 13(9): 717-723. doi: 10.7150/ijms.16345

28. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(4): 253-261. doi: 10.1111/1440-1681.12070

Сведения об авторах

Шевченко Алла Владимировна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Прокофьев Виктор Федорович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Коненков Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Климонтков Вадим Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией эндокринологии, заместитель руководителя филиала по научной работе, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», e-mail: klimontov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>

Черных Дмитрий Валерьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3173-7748>

Трунов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Еремينا Алена Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отдела, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6913-0925>

Черных Валерий Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Information about the authors

Alla V. Shevchenko – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Viktor F. Prokof'ev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Vladimir I. Konenkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of the Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Vadim V. Klimontov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Endocrinology, Deputy Director for Science, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, e-mail: klimontov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>

Dmitriy V. Chernykh – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3173-7748>

Aleksandr N. Trunov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Alena V. Eremina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer of the Scientific Department, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6913-0925>

Valeriy V. Chernykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МАКУЛЯРНОГО КРОВОТОКА У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Коленко О.В.^{1,2},
Сорокин Е.Л.^{1,3},
Филь А.А.¹

¹ Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211, Россия)

² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коленко Олег Владимирович,
e-mail: naukahvmtk@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В последнее время вопросам развития сосудистых ретинальных расстройств после перенесённой преэклампсии уделяется всё большее внимание. Отмечено, что ключевая роль в этом процессе отводится длительно сохраняющейся после родов системной эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования: выявить особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во взаимосвязи с показателями кровотока макулярной области у женщин с преэклампсией.

Методы. В основную группу было включено 45 женщин с преэклампсией в III триместре беременности (35–36 недель). Возраст их находился в пределах от 19 до 40 лет ($27 \pm 5,2$ года). Группа сравнения была представлена 20 женщинами с физиологической беременностью в III триместре (35–36 недель). Возраст их составил в среднем $26 \pm 5,1$ года (18–38 лет).

Соматически здоровые небеременные женщины (20 чел.) были включены в контрольную группу. Их возраст варьировал от 19 до 38 лет ($26 \pm 5,4$ года). Проводился сравнительный анализ изучаемых показателей макулярного кровотока, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза между группами.

Результаты. При изучении числа тромбоцитов у беременных оказалось, что у пациенток с преэклампсией данный показатель оказался статистически значимо ниже относительно групп сравнения и контроля ($p < 0,05$). Уровень фибриногена у женщин с осложнённой беременностью был статистически значимо выше, чем у женщин с физиологической беременностью и у соматически здоровых небеременных ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин основной группы наблюдались расстройства ретинальной микроциркуляции.

Заключение. Выявленные расстройства сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у женщин в период осложнённой беременности сопровождалась нарушениями макулярного кровотока в виде снижения показателей общей средней плотности сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, субфовеолярной толщины хориоидеи и повышения площади аваскулярной зоны относительно группы женщин с физиологической беременностью и соматически здоровыми небеременными.

Ключевые слова: преэклампсия, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, макулярный кровоток, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во взаимосвязи с показателями макулярного кровотока у женщин с преэклампсией. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 153-158. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.18

Статья получена: 06.07.2021

Статья принята: 18.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

FEATURES OF VASCULAR-PLATELET AND COAGULATION HEMOSTASIS IN RELATION TO PARAMETERS OF MACULAR BLOOD FLOW IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Kolenko O.V.^{1,2},
Sorokin E.L.^{1,3},
Fil A.A.¹

¹ Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Tikhookeanskaya str. 211, Khabarovsk 680033, Russian Federation)

² Postgraduate Institute for Public Health Workers (Krasnodarskaya str. 9, Khabarovsk 680000, Russian Federation)

³ Far-Eastern State Medical University (Muravyeva-Amurskogo str. 35, Khabarovsk 680000, Russian Federation)

Corresponding author:
Oleg V. Kolenko,
e-mail: naukakhmntk@mail.ru

ABSTRACT

Background. Recently, more and more attention has been paid to the development of vascular retinal disorders after suffering preeclampsia. It is noted that the key role in this process is assigned to the systemic endothelial dysfunction that persists for a long time after delivery.

Aim: to elucidate the features of vascular-platelet and coagulation hemostasis in relation to the indicators of blood flow in the macular region in women with preeclampsia.

Materials and methods. The main group included 45 women with preeclampsia in the third trimester of pregnancy (35–36 weeks). Their age ranged from 19 to 40 years (27 ± 5.2 years). The comparison group was represented by 20 women with physiological pregnancy in the third trimester (35–36 weeks). Their age averaged 26 ± 5.1 years (18–38 years). Somatically healthy non-pregnant women (20 people) were included in the control group. Their age ranged from 19 to 38 years (26 ± 5.4 years). A comparative analysis of the studied parameters of macular blood flow, vascular-platelet and coagulation hemostasis between the groups was carried out.

Results. When studying the number of platelets in pregnant women, it turned out that in patients with preeclampsia, this indicator was statistically significantly lower compared to the comparison and control groups ($p < 0.05$). The level of fibrinogen in women with complicated pregnancies was statistically significantly higher than in women with physiological pregnancy and in somatically healthy nonpregnant women ($p < 0.05$). In addition, retinal microcirculation disorders were observed in women of the main group.

Conclusions. The revealed disorders of vascular-platelet and coagulation hemostasis in women during the period of complicated pregnancy were accompanied by disorders of macular blood flow in the form of a decrease in the total average density of vessels in the superficial vascular plexus, subfoveolar thickness of the choroid and an increase in the area of the avascular zone relative to the group of women with physiological pregnancy and somatically healthy nonpregnant women.

Key words: preeclampsia, vascular platelet hemostasis, coagulation hemostasis, macular blood flow, endothelial dysfunction

Received: 06.07.2021

Accepted: 18.11.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil A.A. Features of vascular-platelet and coagulation hemostasis in relation to parameters of macular blood flow in women with preeclampsia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 153-158. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.18

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее время вопросам развития сосудистых ретинальных расстройств после перенесённой преэклампсии уделяется всё большее внимание [1–3]. Отмечено, что ключевая роль в этом процессе отводится длительно сохраняющейся после родов системной эндотелиальной дисфункции [4, 5].

Одним из объективных критериев изучения состояния ретинального кровотока является выполнение оптической когерентной томографии в режиме ангиографии (ангио-ОКТ). С помощью данного метода появилась возможность прижизненной оценки таких важных показателей, как общая средняя плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении (ОПС), площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ПФАЗ), субфовеолярная толщина хориоидеи (СТХ). Ранее нами было выявлено снижение показателей ОПС и СТХ, сочетающееся с повышением ПФАЗ у женщин с преэклампсией [6]. Ряд авторов также отметили снижение показателя СТХ у женщин с преэклампсией [7, 8]. Однако C.Z. Venfisa et al., напротив, выявили значительное увеличение данного показателя [9]. Эти патологические изменения способны инициировать впоследствии сосудистые ретинальные расстройства.

Но, как известно, формирование сосудистой патологии происходит лишь при комплексном воздействии различных патогенетических групп факторов: внесосудистых, сосудистых и внутрисосудистых. К последним относится состояние реологических свойств крови. При сосудистых расстройствах они могут значительно изменяться [10].

В литературе мы не нашли данных о состоянии реологических свойств крови во взаимосвязи с особенностями макулярного кровотока у беременных женщин с преэклампсией в III триместре беременности. Между тем эти данные, на наш взгляд, способны помочь в прогнозировании наличия и степени риска формирования сосудистых ретинальных расстройств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснить особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза во взаимосвязи с показателями кровотока макулярной области у женщин с преэклампсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу было включено 45 женщин с преэклампсией в III триместре беременности (35–36 недель). Возраст их находился в пределах от 19 до 40 лет ($27 \pm 5,2$ года). Первая беременность была зафиксирована у 32 женщин, повторная – у 13. Акушерами-гинекологами была установлена преэклампсия во всех случаях на основании клинических и лабораторных исследований. Степень тяжести преэклампсии идентифицировались согласно её клинической классификации [11].

Умеренная степень преэклампсии была выявлена у 35 женщин основной группы, тяжёлая степень – у 10 женщин. В 69 % случаев (31 чел.) роды проходили через естественные родовые пути, в 31 % случаев (14 чел.) – с помощью кесарева сечения.

Группа сравнения была представлена 20 женщинами с физиологической беременностью в III триместре (35–36 недель). Возраст их составил в среднем $26 \pm 5,1$ года (18–38 лет). Первая беременность была зафиксирована у 13 женщин, повторная – у 7. У всех женщин группы сравнения беременность завершилась естественным родоразрешением и без осложнений.

Соматически здоровые небеременные женщины (20 чел.) были включены в контрольную группу. Их возраст варьировал от 19 до 38 лет ($26 \pm 5,4$ года).

Критериями исключения пациенток из групп было наличие вредных привычек (курение), сопутствующей патологии органа зрения и системных эндокринных, аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета, ревматической патологии), а также нарушений гемостаза и функций почек.

Исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2000). В обязательном порядке у всех пациенток было получено информированное согласие на проведение лечения и обследования. Получено положительное заключение локального этического комитета КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края.

Всей совокупности обследуемых, наряду с общеофтальмологическими методами (биомикроскопия, обратная офтальмоскопия), проводилось однократное углублённое исследование кровотока макулярной области с помощью ангио-ОКТ (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, США). Использовался протокол сканирования HD Angio Retina 6*6, оценивались общая средняя плотность поверхностного сосудистого сплетения в макулярной области (ОПС, %) и площадь фовеолярной аваскулярной зоны сетчатки (ПФАЗ, мм²).

Субфовеолярная толщина хориоидеи (СТХ, мкм) определялась с использованием протокола Retina Map. В ручном режиме измерялось расстояние по вертикали от пигментного эпителия до границы склера/хориоидеи.

В основной группе и группе сравнения показатели ангио-ОКТ изучались на 35–36-й неделе беременности (III триместр). Исследование выполнялось однократно.

С целью выяснения исходного состояния сосудистого гемостаза в III триместре беременности всей совокупности женщин был проведён анализ их коагулограмм, полученных при изучении обменной карты пациенток. Определялись показатели тромбоцитарного (число тромбоцитов – с помощью автоматического анализатора ABX Micros 60 Horiba, Франция) и плазменного звена гемостаза (уровень фибриногена, индекс АЧТВ, тромбиновое время). Данные показатели исследовались с помощью скрининговых коагуляционных тестов (гемостазиологический анализатор HELENA BioSciences, Франция).

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКУЛЯРНОГО КРОВОТОКА, СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН В ГРУППАХ

TABLE 1

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF MACULAR BLOOD FLOW, VASCULAR-PLATELET AND COAGULATION HEMOSTASIS IN WOMEN IN GROUPS

Группы	Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Фибриноген (г/л)	Индекс АЧТВ	Тромбиновое время (с)	Общая средняя плотность поверхностного сосудистого сплетения, %	Площадь фовеолярной аваскулярной зоны, мм^2	Субфовеальная толщина хориоидеи, $\mu\text{м}$
Основная	$172 \pm 12,5^{2,3}$	$5,97 \pm 0,09^{2,3}$	$0,98 \pm 0,12$	$15,3 \pm 0,5$	$43,1 \pm 2,3^{2,3}$	$0,531 \pm 0,170^3$	228 ± 16^3
Сравнения	$232 \pm 15,5^1$	$3,58 \pm 0,78^1$	$1,01 \pm 0,14$	$15,7 \pm 0,9$	$47,8 \pm 2,6^{1,3}$	$0,476 \pm 0,109^3$	237 ± 12^3
Контроль	$235,1 \pm 20,2^1$	$3,0 \pm 1,0^1$	$1,0 \pm 0,1$	$15,4 \pm 0,7$	$53,6 \pm 2,4^{1,2}$	$0,253 \pm 0,073^{1,2}$	$287 \pm 16^{1,2}$

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия от основной группы; ² – статистически значимые отличия от группы сравнения; ³ – статистически значимые отличия от группы контроля ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей кровотока макулярной области, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза осуществлялся между группами. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределений проверялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение. Множественные сравнения групп производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующими апостериорными тестами Даннетта. Рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона (r). Критический уровень статистической значимости равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в таблице 1.

При оценке показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза оказалось, что число тромбоцитов у пациенток с преэклампсией (основная группа) составило $172 \pm 12,5 \times 10^9/\text{л}$ и было статистически значимо ниже относительно групп сравнения и контроля ($212 \pm 15,5 \times 10^9/\text{л}$ и $235,1 \pm 20,2 \times 10^9/\text{л}$) ($p < 0,05$). В свою очередь в группе сравнения количество тромбоцитов статистически значимо не отличалось от показателя контрольной группы ($p > 0,05$).

При оценке показателей коагуляционного гемостаза обращало на себя внимание статистически значимое увеличение уровня фибриногена в основной группе относительно группы сравнения и контроля ($5,97 \pm 0,09$ против $3,58 \pm 0,78$ и $3,0 \pm 1,0$ г/л; $p < 0,05$).

Одновременно с этим во всех исследуемых группах не замечено тенденции к срыву «внутреннего» (путь контактной активации) и общего пути свёртывания крови, на что указывал индекс АЧТВ, который был в пределах референсных значений ($0,98 \pm 0,12$, $1,01 \pm 0,14$ и $1,0 \pm 0,1$ соответственно). Различия между группами по данному показателю отсутствовали ($p > 0,05$). Но вместе с тем отмечалась тенденция к укорочению тромбинового вре-

мени в основной группе ($15,3 \pm 0,5$ с) в сравнении с группами сравнения и контроля ($15,7 \pm 0,9$ и $15,4 \pm 0,7$ с), однако статистически не значимая ($p > 0,05$).

Не исключено, что повышение уровня фибриногена у женщин основной группы поспособствовало укорочению времени формирования фибрина под действием тромбина.

Анализируя данные таблицы, видно, что показатель ОПС в основной группе статистически значимо отличался от показателей групп сравнения и контроля ($p < 0,05$). Наряду с этим не выявлено статистически значимых отличий показателя ПФАЗ и СТХ между основной группой и группой сравнения ($0,531 \pm 0,170 \text{ мм}^2$ и $228 \pm 16 \text{ мкм}$ против $0,476 \pm 0,109 \text{ мм}^2$ и $237 \pm 12 \text{ мкм}$, $p > 0,05$). У женщин группы сравнения в III триместре беременности показатели кровотока макулярной области имели статистически значимые отличия от показателей группы контроля ($p < 0,05$).

С целью выяснения наличия взаимосвязи между показателями макулярного кровотока, сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза был проведён корреляционный анализ, в ходе которого была выявлена умеренная статистически значимая прямая и обратная взаимосвязь между данными показателями: ОПС и число тромбоцитов – $r = 0,581$ ($p < 0,05$); ОПС и фибриноген – $r = -0,578$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, расстройство адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов способствуют прокоагуляционным срывам при осложнённой беременности [12, 13]. По результатам проведённого исследования видно, что у женщин с преэклампсией значительно меньше количество тромбоцитов относительно женщин с физиологической беременностью и соматически здоровых небеременных ($p < 0,05$). По данным литературы, преэклампсия сопровождается укорочением длительности жизни тромбоцитов, что может привести к развитию тромбоцитопении [13]. Однако некото-

рые авторы указывают также на склонность к повышению размеров тромбоцитов, которая может свидетельствовать об их ускоренном метаболизме и быстром разрушении [12, 13].

При развитии преэклампсии нарастает и уровень гиперфибриногенемии [14]. Многие авторы полагают, что уровень фибриногена – лабораторная детерминанта, которая связана с осложнённым течением беременности [12, 15].

Результаты собственного исследования позволили убедиться в том, что уровень фибриногена у женщин с преэклампсией был статистически значимо выше, чем у женщин с физиологической беременностью и у соматически здоровых небеременных ($p < 0,05$).

Кроме того, у женщин основной группы наблюдались расстройства ретинальной микроциркуляции. Они выражались, в частности, в снижении показателей макулярного кровотока, что могло негативно влиять на транскпиллярный обмен и способствовать развитию тканевой гипоксии у женщин с преэклампсией. Ангиоспазм и релогические расстройства в совокупности, согласно данным авторов, лежат в основе мультиорганных нарушений преэклампсии. Как выяснено нами ранее, они являются также причинами формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в отдалённом постродовом периоде. По-видимому, на расстройства ретинального кровотока оказывает влияние не один, а целый комплекс факторов, а именно ангиоспазм в заднем отрезке глаза, сочетающийся с нарушениями внутрисосудистого гемостаза (склонность к повышенной агрегации и адгезии форменных элементов к изменённому эндотелию) [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведённого исследования удалось установить, что число тромбоцитов статистически значимо ниже у женщин с преэклампсией ($p < 0,05$). Наряду с этим, преэклампсия сопровождается состоянием гиперфибриногенемии, что подтверждалось статистически значимым повышением уровня фибриногена в основной группе ($p < 0,05$). Во всех исследуемых группах не было выявлено тенденции к нарушению эффективности «внутреннего» (путь контактной активации) и общего путей свёртывания крови, что характеризовали референсные значения индекса АЧТВ. Выявленные расстройства сосудистого гемостаза у женщин в период осложнённой беременности сопровождались нарушениями макулярного кровотока в виде снижения показателей ОПС, СТХ и повышения ПФАЗ относительно группы женщин с физиологической беременностью и соматически здоровыми небеременными. Полученные данные позволяют утверждать о необходимости повышенной настороженности врачей-акушеров-гинекологов при ведении пациенток с преэклампсией и направления на обязательный офтальмологический осмотр в условиях специализированной клиники в III триместре беременности.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123(24): 2856-2869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127
2. Valdiviezo C, Garovic VD. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clinical Cardiology*. 2012; 35(3): 160-165. doi: 10.1002/clc.21965
3. Волкова Е.В., Рунихина Н.К., Винокурова И.Н. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011; (1): 25-30.
4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; (1): 72-78.
5. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белосова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(3): 24-31. doi: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31
6. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Помыткина Н.В. и др. Состояние показателей ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде. *Офтальмохирургия*. 2019; (3): 63-71. doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-63-71
7. Atas M, Acmaz G, Aksoy H, Demircan S, Atas F, Gulhan A, et al. Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in preeclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography. *Hypertens Pregnancy*. 2014; 33(3): 299-310. doi: 10.3109/10641955.2013.877924
8. Jiang M-S, Xu X-L, Yang T, Li F, Zhang X-D. Comparison of choroidal thickness in preeclamptic, healthy pregnant and non-pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Res*. 2019; 62(1): 1-10. doi: 10.1159/000499916
9. Benfica CZ, Zanella T, Farias LB, Oppermann MLR, Canani LHS, Lavinsky D. Choroidal thickness in preeclampsia measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(9): 2069-2076. doi: 10.1007/s10792-018-1043-7
10. Литвицкий П.Ф. Нарушение регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(1): 82-92. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92
11. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокрыничкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.: Минздрав России; 2016.
12. Макацария А.Д. *Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практики: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011.
13. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Зайнетдинова Л.Ф., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б. и др. Показа-

тели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией. *Вестник Южно-уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура*. 2014; 14(1): 88-95.

14. Сидельникова В.М., Кирыушенков П.А. *Гемостаз и беременность*. М.: Триада-Х; 2004.

15. Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Рудзевич А.Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010; (4): 13-30.

REFERENCES

1. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123(24): 2856-2869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127

2. Valdiviezo C, Garovic VD. Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clinical Cardiology*. 2012; 35(3): 160-165. doi: 10.1002/clc.21965

3. Volkova EV, Runikhina NK, Vinokurova IN. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular diseases in women. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2011; (1): 25-30. (In Russ.).

4. Sidorova IS, Nikitina NA. Pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; (1): 72-78. (In Russ.).

5. Strizhakov AN, Timokhina EV, Pitskhelauri EG, Belousova VS, Yakushina NI. Preeclampsia today: Pathogenesis and possibilities of prognostication and treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15(3): 24-31. (In Russ.). doi: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31

6. Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Chizhova GV, Fil AA, Pomytkina NV, et al. The state of indicators of the angiographic of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology

in the postpartum period. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019; (3): 63-71. (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-63-71

7. Atas M, Acmaz G, Aksoy H, Demircan S, Atas F, Gulhan A, et al. Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in preeclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography. *Hypertens Pregnancy*. 2014; 33(3): 299-310. doi: 10.3109/10641955.2013.877924

8. Jiang M-S, Xu X-L, Yang T, Li F, Zhang X-D. Comparison of choroidal thickness in preeclamptic, healthy pregnant and non-pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Res*. 2019; 62(1): 1-10. doi: 10.1159/000499916

9. Benfica CZ, Zanella T, Farias LB, Oppermann MLR, Canani LHS, Lavinsky D. Choroidal thickness in preeclampsia measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2019; 39(9): 2069-2076. doi: 10.1007/s10792-018-1043-7

10. Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2020; 19(1): 82-92. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92

11. Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV, et al. *Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the puerperium. Preeclampsia. Eclampsia: Clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow: Minzdrav Rossii; 2016. (In Russ.).

12. Makatsaria AD. *Thrombohemorrhagic complications of obstetric and gynecological practice: A guide for doctors*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.).

13. Syundyukova EG, Medvedev BI, Sashenkov SL, Zaynetdinova LF, Yakovleva YuA, Tarasova LB, et al. Hemostasis system indices and systemic inflammation markers in pregnant women with preeclampsia. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Education, Health Care, Physical Education*. 2014; 14(1): 88-95. (In Russ.).

14. Sidelnikova VM, Kiryushenkov PA. *Hemostasis and pregnancy*. Moscow: Triada-X; 2004. (In Russ.).

15. Byshevsky AS, Polyakova VA, Rudzевич AY. Hemostasis in physiological pregnancy, pregnancy with arterial hypertension and preeclampsia. *Trombоз, гемостаз и реология*. 2010; (4): 13-30. (In Russ.).

Сведения об авторах

Коленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, email: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Сорокин Евгений Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры общей и клинической хирургии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Филь Анастасия Александровна – научный сотрудник, Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3846-3647>

Information about the authors

Oleg V. Kolenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for Public Health Workers, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Evgenii L. Sorokin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Head for Scientific Work, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern State Medical University, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Anastasia A. Fil – Research Officer, Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: naukakhvmtk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3846-3647>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ СЕТЧАТКИ И ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНЫХ РАЗРЫВОВ БОЛЬШОГО ДИАМЕТРА

Бронский Д.И.¹,
Жукова С.И.¹,
Зайка В.А.¹,
Щуко А.Г.^{1,2,3}

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бронский Денис Игоревич,
e-mail: dr.bronskiy@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель работы: оценить особенности восстановления структурных взаимоотношений сетчатки и хориоретинального кровотока после хирургического лечения макулярных разрывов (МР) большого диаметра с применением модифицированной технологии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 14 пациентов (14 глаз) – 13 женщин и 1 мужчина – с МР среднего и большого диаметра. Средний возраст пациентов составил $67,7 \pm 5,38$ года (55–80 лет). В исследование были включены пациенты со сквозными МР 3–4-й стадии по классификации J. Gass. Всем пациентам проведено хирургическое лечение макулярного разрыва по предложенной методике инвертированного лоскута внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и заправлением его в карман, сформированный между сетчаткой и ВПМ.

Наряду с традиционными методами исследования выполняли оптическую когерентную томографию. На полученных снимках вручную замерялись параметры МР сетчатки, толщина хориоидеи в проекции разрыва и зоне fovea до операции и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции. В режиме *angio* оценивались фовеолярная аваскулярная зона (FAZ, *foveal avascular zone*), а также плотность капилляров поверхностного и глубокого ретинального сплетения в четырёх квадрантах, за исключением центральной зоны.

Результаты. У всех пациентов удалось достичь блокирования разрыва. Острота зрения на глазах с МР варьировала от 0,02 до 0,3, в то время как в группе сравнения максимально скорректированная острота зрения составляла от 0,3 до 1,0 ($p = 0,002$). Обращало на себя внимание увеличение диаметра крупных хориоидальных сосудов, а также выраженное уменьшение диаметра задней короткой цилиарной артерии. Однако несмотря на улучшение остроты зрения, у пациентов сохранялось значимое расширение фовеолярной аваскулярной зоны, которая к 6 месяцам превышала площадь FAZ парного глаза на 25,8 % ($p = 0,01$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что достижение анатомо-реконструктивного эффекта и даже умеренное улучшение остроты зрения при хирургическом лечении макулярных разрывов методом модифицированной технологии инвертированного лоскута внутренней пограничной мембраны не определяет восстановление ретинальной перфузии в полном объёме.

Ключевые слова: макулярный разрыв, инвертированный лоскут, фиксация лоскута, ретинальный кровоток, фовеолярная аваскулярная зона

Для цитирования: Бронский Д.И., Жукова С.И., Зайка В.А., Щуко А.Г. Оценка степени восстановления структуры сетчатки и хориоретинального кровотока после хирургического лечения макулярных разрывов большого диаметра. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 159-167. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.19

Статья поступила: 10.09.2021

Статья принята: 22.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF RESTORATION OF THE RETINAL STRUCTURE AND CHORIORETINAL BLOOD FLOW AFTER SURGICAL TREATMENT OF LARGE-DIAMETER MACULAR HOLES

Bronskiy D.I.¹,
Zhukova S.I.¹,
Zaika V.A.¹,
Shchuko A.G.^{1,2,3}

¹ Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Denis I. Bronskiy,
e-mail: dr.bronskiy@gmail.com

ABSTRACT

The aim: to evaluate the restoration features of the structural relationships of the retina and chorioretinal blood flow after surgical treatment of large-diameter macular hole (MH) using a modified technology.

Material and methods. A prospective study of 14 patients (14 eyes), 13 women and 1 man, with medium- and large-diameter MH was conducted. The mean age of the patients was 67.7 ± 5.38 (55–80) years. The study included patients with end-to-end MH of the 3rd–4th stage according to the classification of J. Gass. All patients underwent surgical treatment of macular rupture according to the proposed method of inverted flap of the internal limiting membrane (ILM) and filling it into a “pocket” formed between the retina and the ILM.

Optical coherence tomography (OCT) was performed along with traditional research methods. The obtained images were used to measure manually the parameters of retinal MH, the thickness of the choroid in the projection of the rupture and the fovea zone before the operation and 1, 3 and 6 months after the operation. In the angio-mode, the foveal avascular zone (FAZ) was evaluated, as well as the density of capillaries of the superficial and deep retinal plexus in four quadrants, with the exception of the central zone.

Results. In all patients, it was possible to achieve MH blocking. Visual acuity in the eyes with MH varied from 0.02 to 0.3, while in the comparison group, the best corrected visual acuity was from 0.3 to 1.0 ($p = 0.002$). An increase in the diameter of large choroidal vessels, as well as a pronounced decrease in the diameter of the posterior short ciliary artery, attracted attention. However, despite the improvement in visual acuity, patients retained a significant expansion of the FAZ, which by 6 months exceeded the FAZ area of the paired eye by 25.8 % ($p = 0.01$).

Conclusion. The results obtained indicate that the achievement of an anatomical-reconstructive effect and even a moderate improvement in visual acuity during surgical treatment of macular holes by the modified inverted flap technology of the internal limiting membrane does not determine the restoration of retinal perfusion in full.

Key words: macular hole, inverted flap, flap fixation, retinal blood flow, foveal avascular zone

Received: 10.09.2021

Accepted: 22.11.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Bronskiy D.I., Zhukova S.I., Zaika V.A., Shchuko A.G. Assessment of the degree of restoration of the retinal structure and chorioretinal blood flow after surgical treatment of large-diameter macular holes. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 159-167. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.19

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из ведущих причин снижения центрального зрения является патология макулярной области сетчатки – макулярный разрыв (МР), распространённость которого имеет тенденцию к увеличению и составляет примерно 3–5 случаев на 1000 человек в возрасте старше 55 лет. Чаще МР возникает у женщин в возрасте 60–70 лет. В 80 % случаев заболевание является односторонним [1–3].

Согласно теории, предложенной J. Gass в 1988 г., ведущую роль в патогенезе идиопатических макулярных разрывов (ИМР) отводят тангенциальным витреомакулярным тракциям. На основе этой теории была разработана используемая до сих пор классификация макулярных разрывов с выделением четырёх стадий [4].

Интерес к данной патологии значительно возрос после того, как в 1991 г. N. Kelly и R. Wendel сообщили о первом эффективном хирургическом вмешательстве по поводу макулярного разрыва. Со временем показатель успешности закрытия МР увеличился за счёт внедрения в практику новых хирургических техник и их модификаций [5, 6].

В настоящий момент «золотым стандартом» в лечении первичных макулярных разрывов является эндовитреальное хирургическое вмешательство с обязательным удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и тампонадой витреальной полости газо-воздушной смесью [7, 8].

Одним из перспективных направлений хирургии макулярных разрывов остаётся проведение витрэктомии с укрыванием макулярного дефекта перевёрнутым лоскутом внутренней пограничной мембраны (ВПМ).

Однако в некоторых случаях, несмотря на анатомическое закрытие макулярного дефекта, острота зрения остаётся низкой [3, 9, 10].

Со времени внедрения в клиническую практику и по мере развития методики оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангио расширилось понимание патогенеза, стадий и восстановления архитектуры сетчатки у пациентов с МР. В частности, чётко идентифицированы признаки анатомического восстановления микроструктуры сетчатки, к которым относится реставрация сочленения внутреннего и внешнего сегментов фоторецептора, а также внешней пограничной мембраны [11, 12].

Однако данные об изменении хориоретинального кровотока носят противоречивый характер, что и определило необходимость оценки эффективности хирургического лечения МР по предложенной технологии с позиций изучения структурных изменений на уровне сетчатки и хориоидеи, а также нарушения и восстановления ретинальной перфузии и зрительных функций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности восстановления структурных взаимоотношений сетчатки и хориоретинального кро-

вотока после хирургического лечения МР большого диаметра с применением модифицированной технологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 14 пациентов (14 глаз) – 13 женщин и 1 мужчина – с МР среднего и большого диаметра. Средний возраст пациентов составил $67,7 \pm 5,38$ года (55–80 лет). В исследование были включены пациенты со сквозными МР 3–4-й стадии по классификации J. Gass. Данные парного глаза были использованы в качестве группы сравнения в тех случаях, когда на них отсутствовал сквозной МР. Критериями исключения являлись глаукома, постстромботическая ретинопатия, помутнения хрусталика, препятствующие проведению адекватного исследования, диабетическая ретинопатия. Длительность заболевания с момента появления характерных жалоб до момента хирургического вмешательства варьировала от 3 месяцев до 1 года. Данное исследование проводилось согласно текущей версии Хельсинкской декларации (52nd WMA General Assembly, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов до участия в исследовании.

Всем пациентам проведено хирургическое лечение МР. Операции выполнены одним хирургом с сопоставимым объёмом хирургического вмешательства. Выполнена стандартная трансконъюнктивная 3-портовая витрэктомия 25G на аппарате «Eva» фирмы D.O.R.C. (Голландия) (частота – от 2500 до 6000 резов в минуту, вакуум – от 5 до 400 мм рт. ст.), проведено отделение задней гиаловидной мембраны с тщательной обработкой базиса стекловидного тела при помощи аспирационной техники под визуальным контролем с использованием оптической системы EIBOS. Далее по предложенной методике [13], принципиальным отличием которой от классической методики и её модификаций является фиксация свободного края лоскута ВПМ в сформированном кармане между ВПМ и сетчаткой [14], было выполнено закрытие макулярного разрыва.

Хирургические вмешательства выполнены в полном объёме без осложнений во всех случаях.

Всем пациентам наряду с традиционными методами исследования выполняли оптическую когерентную томографию на приборе Optovue (США). Повторные исследования производились по тем же оптическим срезам, что и во время первого исследования, – это позволяет технология TruTrack™. Сканы выполнялись в режимах Retina Map, Cross Line, Radial Line и Angio Retina 3 mm. На полученных снимках вручную замерялись параметры МР сетчатки: максимальный диаметр макулярного разрыва (MHD max, maximum diameter of macular hole), минимальный диаметр макулярного разрыва (MHD min, minimum diameter of macular hole), высота макулярного разрыва (MH height, macular hole height). Учитывая разность показателей и важность оценки параметров высоты макулярного разрыва, отдельно учитывались данные с височной (t, temporal) и носовой (n, nasal) стороны,

а также толщина хориоидеи в проекции разрыва и зоне fovea до операции и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции. В режиме *angio* оценивалась фовеолярная аваскулярная зона (FAZ, foveal avascular zone), а также плотность капилляров поверхностного и глубокого ретинального сплетения в четырёх квадрантах, за исключением центральной зоны. Результаты сравнивались с данными парного глаза при условии отсутствия на нём МР.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistics 23 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До операции пациенты предъявляли жалобы на искажение линий и наличие «пятна» в центральной зоне поля зрения. Во всех случаях визуализировались сквозные разрывы размерами от 741 до 1883 мкм с каллёзными краями, а также с интратретиальными кистами различного размера по краю разрыва (рис. 1). Высота разрывов с височной и носовой стороны варьировала от 333 до 562 мкм и от 345 до 489 мкм соответственно. У 6 (42,8%) пациентов отмечалось наличие эпиретинальной пролиферации в виде тонкой плёнки, плотно спаянной с ВПМ в области 2–3 диаметров диска зрительного нерва вокруг разрыва.

Предоперационная оценка ретинального кровотока представлялась нам неадекватной в связи с наличием отёка ретинальной ткани, что препятствовало корректному анализу данных. В связи с этим исходно оценивались только толщина и структура хориоидеи. Толщина хориоидеи в проекции разрыва варьировала от 106 до 309 мкм ($192,6 \pm 82,02$ мкм) и в среднем была на 17,4 % меньше, чем на парном глазу ($209,8 \pm 105,2$ мкм; $p = 0,14$) (табл. 1).

В первые сутки после операции у всех пациентов удалось достичь блокирования разрыва. Послеоперационных осложнений ни в одном случае не отмечалось, в течение 6 месяцев с момента операции рецидивы отсутствовали.

Мониторинг восстановления зрительных функций и хориоретинального кровотока позволил установить следующее. Острота зрения на глазах с МР варьировала от 0,02 до 0,3, в то время как в группе сравнения МКОЗ составляла от 0,3 до 1,0 ($p = 0,002$). При этом на условно здоровых глазах, в группе сравнения, у 57 % пациентов выявлены дефекты эллипсоидной зоны (рис. 2a(1), 2b(1)), в 28 % случаев присутствовала деформирующая макулярный профиль эпиретинальная мембрана (рис. 2a(2), 2b(2)), и в 1 (8,3 %) случае отмечено наличие витреомакулярной тракции в fovea (рис. 2a(3), 2b(3)).

Важными, на наш взгляд, являются результаты анализа изменений ретинального кровотока. Несмотря на улуч-

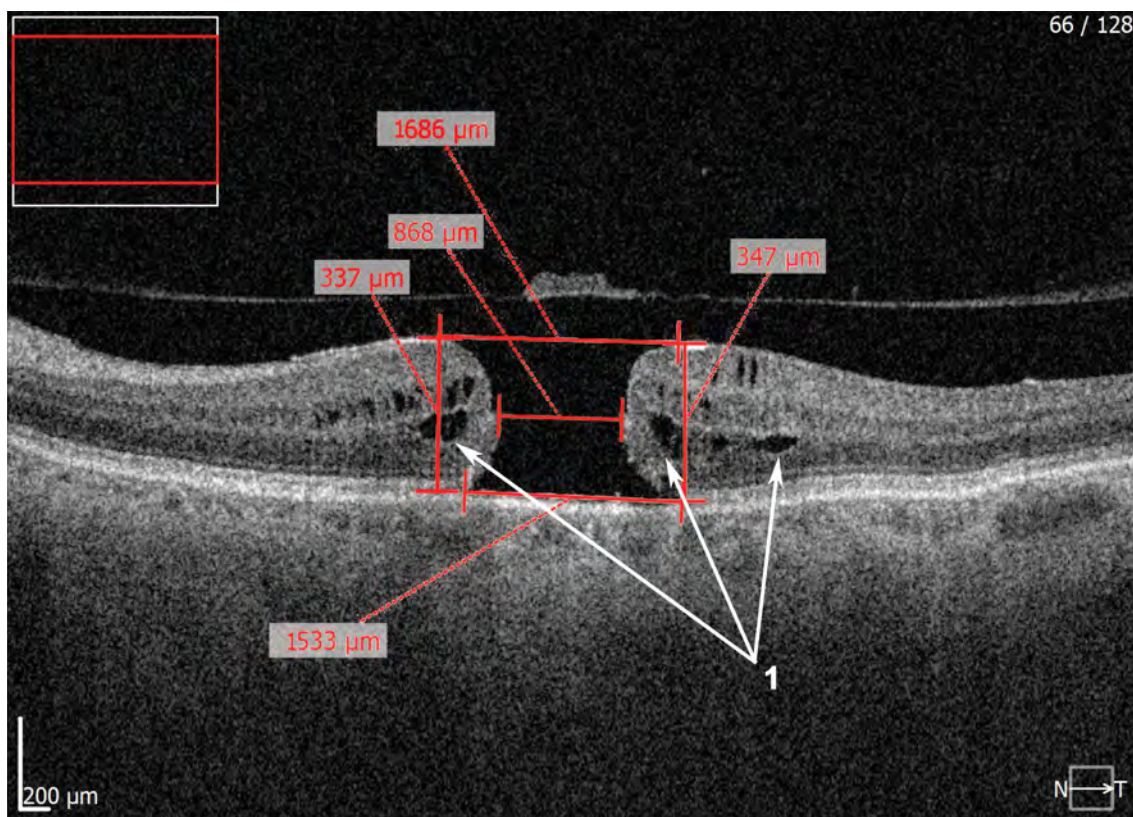


РИС. 1. ОКТ пациента со сквозным макулярным разрывом до операции с наличием интратретиальных кист различного диаметра по краю макулярного дефекта (1)

FIG. 1. OCT of a patient with a percolating macular hole before surgery with the presence of intraretinal cysts of various diameters along the edge of the macular defect (1)

шение остроты зрения, у пациентов сохранялось статистически значимое расширение фовеолярной аваскулярной зоны, которая к 6 месяцам превышала площадь FAZ парного глаза на 25,8 % ($p = 0,01$). Также в течение всего срока наблюдения отмечалось умеренное снижение

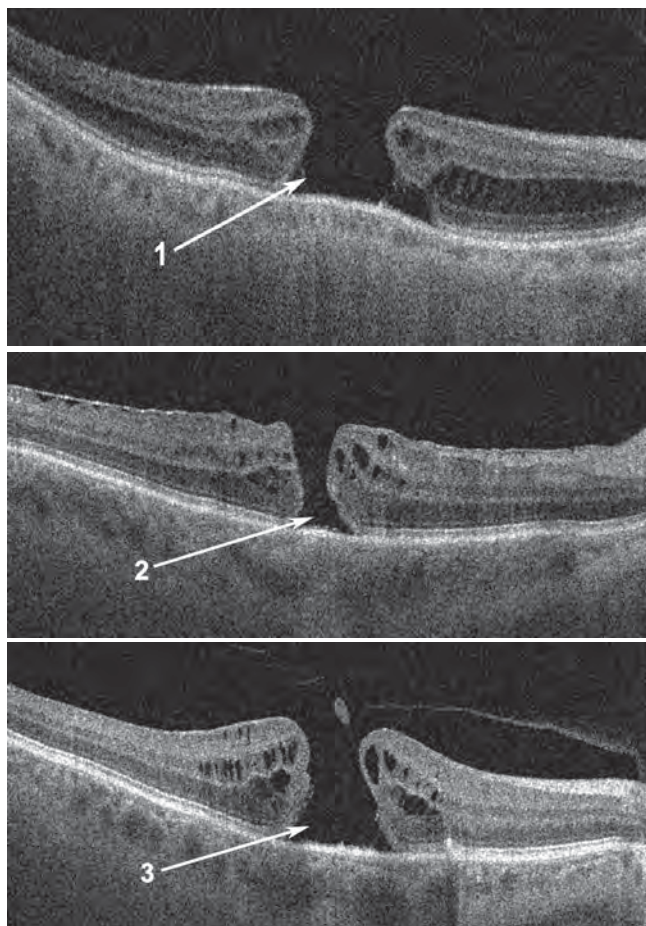
плотности капилляров как поверхностного, так и глубокого ретинального сплетения (табл. 2). Обращали на себя внимание и увеличение диаметра крупных хориоидальных сосудов, а также выраженное уменьшение диаметра задней короткой цилиарной артерии (рис. 3).

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 12)	p_U
Исходная острота зрения	0,15 ± 0,13	0,7 ± 0,28	0,001
MHD max, мкм	1281,1 ± 362,5	–	
MHD min, мкм	706,1 ± 229,6	–	
MH height(t), мкм	406,6 ± 78,08	–	
MH height(n), мкм	399,8 ± 51,25	–	
Исходная толщина хориоидеи в проекции fovea, мкм	192,6 ± 82,02	209,8 ± 105,2	0,14

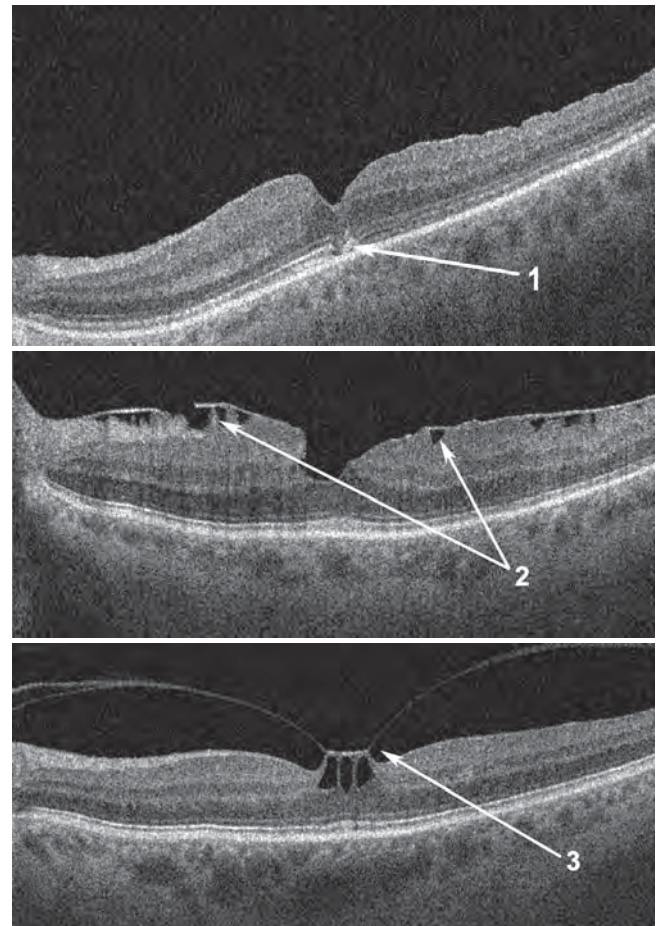
Примечание. 1-я группа – глаза с МР; 2-я группа – парный глаз.

TABLE 1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS



а

РИС. 2.
ОКТ макулярной области. **а** – глаз с МР; **б** – парный глаз; 1 – дефект эллипсоидной зоны; 2 – эпиретинальная мембрана с грубой деформацией ретинального профиля; 3 – грубая витреомакулярная тракция



б

FIG. 2.
OCT of macular area. **а** – eye with MH; **б** – fellow eye; 1 – ellipsoid zone defect; 2 – epiretinal membrane with a rough deformation of the retinal profile; 3 – rough vitreomacular traction

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ОСТРОТЫ
ЗРЕНИЯ, ТОЛЩИНЫ ХОРИОИДЕИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ
РЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА

TABLE 2
COMPARATIVE ASSESSMENT OF CHANGES
IN VISUAL ACUITY, CHOROID THICKNESS
AND RETINAL BLOOD FLOW PARAMETERS

Показатели	Группа 1			Группа 2	p_U
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	4	
	1	2	3	4	
Острота зрения	0,22 ± 0,14	0,29 ± 0,13	0,33 ± 0,14	0,71 ± 0,12	$p_{1-4, 2-4, 3-4} = 0,002$
Area (FAZ), мм ²	0,64 ± 0,39	0,58 ± 0,23	0,61 ± 0,22	0,43 ± 0,42	$p_{1-4, 2-4} > 0,05$ $p_{3-4} = 0,01$
Толщина хориоидеи в проекции МР, мкм	182,86 ± 71,4	175,72 ± 77	173,43 ± 88,15	209,83 ± 105,21	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density superfacial (nasalis)	36,31 ± 3,57	36,9 ± 3,08	35,93 ± 3,36	40,9 ± 1,75	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density superfacial (temporalis)	36,95 ± 4,03	35,84 ± 4,39	35,03 ± 3,49	38,45 ± 2,18	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density superfacial (superior)	39,24 ± 2,41	39,41 ± 2,84	38,97 ± 2,69	41,47 ± 1,29	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density superfacial (inferior)	36 ± 5,29	36,99 ± 4,08	36,96 ± 3,29	40,02 ± 3,69	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density deep (nasalis)	41,1 ± 2,63	41,96 ± 1,9	40,81 ± 2,63	43,67 ± 0,74	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density deep (temporalis)	41,07 ± 3,4	41,74 ± 2,6	40,71 ± 3,27	42,5 ± 1,05	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density deep (superior)	42,48 ± 1,36	43,21 ± 1,12	41,97 ± 2,49	43,42 ± 1,03	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$
Density deep (inferior)	40,26 ± 4,49	40,58 ± 2,7	40,56 ± 3,63	42,45 ± 2,05	$p_{1-4, 2-4, 3-4} > 0,05$

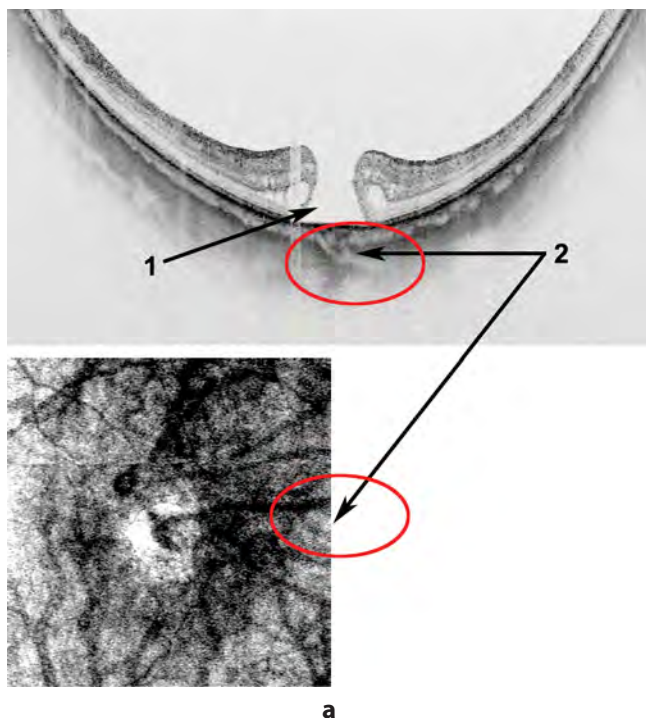


РИС. 3.
ОКТ макулярной области в режимах HD и enface: **а** – до операции (1 – сквозной макулярный разрыв; 2 – короткая цилиарная артерия); **б** – через 6 месяцев после операции (3 – деформация листка внутренней пограничной мембраны; 4 – короткая цилиарная артерия)

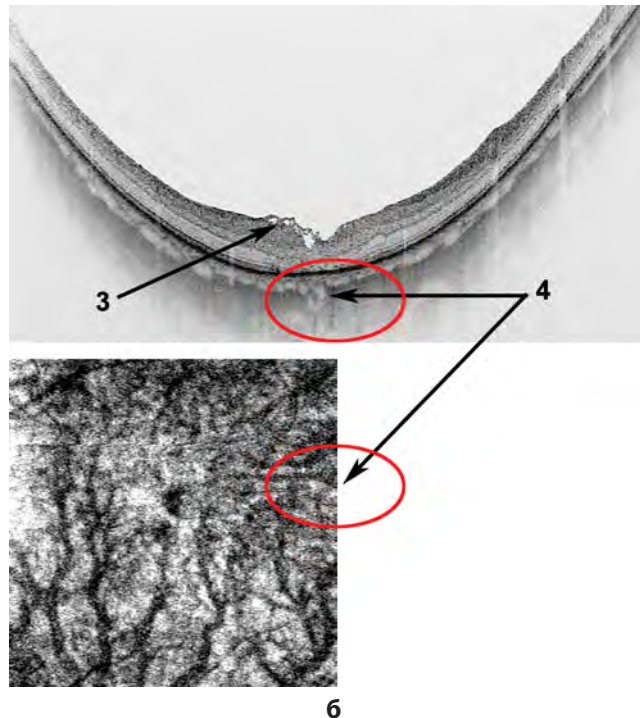


FIG. 3.
OCT of the macular area in HD and enface modes: **a** – before surgery (1 – percolating macular hole; 2 – short ciliary artery); **б** – 6 months after the surgery (3 – deformation of the internal limiting membrane flap; 4 – short ciliary artery)

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования, направленные на изучение возможности восстановления зрительных функций после хирургического лечения МР методом удаления ВГМ с последующей газовой-воздушной тампонадой, говорят о том, что процессы формирования разрыва, а также послеоперационного восстановления ретиальной ткани и зрительных функций неразрывно связаны с процессами микроциркуляции в ретиальных сосудистых сплетениях и сосудах хориоидеи [15, 16, 17].

В работе О.Г. Поздеевой и соавт. [18] при проведении ОКТ у пациентов с МР отмечались истончение слоя хориокапилляров, его неравномерность, повышение светотражения вследствие уплотнения сосудистой стенки, что может свидетельствовать о нарушениях местной гемодинамики. Представленные в этой работе данные подтверждают важную роль хориоидального кровотока в патогенезе МР.

В нашем исследовании было также установлено умеренное снижение у пациентов с МР в предоперационном периоде толщины хориоидеи, которая и после операции имела тенденцию к дальнейшему снижению, что сопровождалось изменениями архитектоники и сегментации слоёв хориоидеи. Увеличение диаметра сосудов крупного калибра, замещение слоя хориокапилляров свидетельствовали о нарастании явлений ишемии. Помимо мелких и крупных сосудов хориоидеи, в процесс вовлекаются и задние короткие цилиарные артерии, что говорит о глубоких изменениях в кровоснабжении наружной сетчатки.

Несмотря на практически полное восстановление макулярного профиля и достижение анатомо-реконструктивного эффекта, отмечено значительное расширение FAZ по сравнению с парным глазом, не имеющим сквозного МР, что может быть обусловлено нарушением целостности перифовеального капиллярного сплетения на этапе формирования макулярного разрыва и обширного повреждения ретиальной ткани. Можно предположить, что площадь поражения сетчатки и сосудов при формировании разрыва играет ключевую роль и в процессах послеоперационного восстановления ретиальной гемодинамики. Так, в исследовании эффективности хирургического лечения МР, не превышающих средние размеры по классификации J. Gass, проведённом J.H. Cho et al. [19], было показано значительное сокращение площади FAZ по сравнению с парным глазом.

Установленное в данной работе ухудшение перфузии глубокого и поверхностного сосудистого сплетения в послеоперационном периоде согласуется с данными различных авторов [20, 21], но на данный момент не имеет однозначной интерпретации.

Не вызывает сомнения тот факт, что длительная ишемия приводит к постепенному формированию дегенеративных изменений ретиальной ткани и к необратимому снижению зрительных функций.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что достижение анатомо-реконструктивного эффекта и даже умеренное улучшение остроты зрения при хирургическом лечении макулярных разрывов методом модифицированной технологии инвертированного лоскута внутренней пограничной мембраны не определяет восстановление ретиальной перфузии в полном объёме.

Послеоперационный период при хирургическом лечении МР является динамическим и относительно длительным процессом, что требует дальнейшего наблюдения за пациентами, глубокого анализа полученных результатов, а также поиска методов лечения, обладающих вазоактивным и нейротропным эффектом.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Ерохина Е.В., Шилов Н.М. Хирургическое лечение больших идиопатических макулярных разрывов. *Практическая медицина*. 2015; 2(87): 119-123.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О., Ерохина Е.В., Шилов Н.М. Новый подход к хирургии больших идиопатических макулярных разрывов. *Современные технологии лечения витреоретиальной патологии – 2015: Сборник научных статей*. М.; 2015: 24-27.
3. Жигулин А.В., Худяков А.Ю., Мащенко Н.В. Анализ результатов хирургического лечения макулярных разрывов большого диаметра. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014; (2): 62-63.
4. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки. *Сибирский медицинский журнал*. 2004; 6(47): 56-59.
5. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Малышев В.В. *Патогенез в лечении идиопатических макулярных разрывов*. Новосибирск: Наука; 2005.
6. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(1): 73-79.
7. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Шарифетдинов И.Х., Юханова О.А. Прогнозирование анатомического эффекта хирургического лечения идиопатического макулярного разрыва. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; (1): 136-138.
8. Kwork AK, Lai TY, Wong VW. Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: A randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling. *Hon Kong Med. J.* 2005; 11(4): 259-266.
9. Балашевич Л.И., Байбородов Я.В., Жоголев К.С. Хирургическое лечение патологии витремакулярного интерфейса. Обзор литературы в вопросах и ответах. *Офтальмохирургия*. 2015; (2): 80-85.

10. Самойлов А.Н., Мухаметзянова Г.М. Опыт хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов большого диаметра. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; (1): 259-261.
11. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Лозинская О.Л. Патогенез и лечение идиопатических макулярных разрывов. Эволюция вопроса. *Офтальмохирургия*. 2010; (3): 52-55.
12. Demirel S, Değirmenci MFK, Bilici S, Yanik Ö, Batioğlu F, Özmert E, et al. The recovery of microvascular status evaluated by optical coherence tomography angiography in patients after successful macular hole surgery. *Ophthalmic Res*. 2018; 59(1): 53-57. doi: 10.1159/000484092
13. Бронский Д.И. *Способ хирургического лечения сквозного идиопатического макулярного разрыва*: Патент № 2731812С1 Рос. Федерация; СПК А61F 9/007 (2020.02). № 2019109023; заявл. 28.03.2019; опубл. 08.09.2020. Бюл. № 25.
14. Бронский Д.И., Зайка В.А., Якимов А.П. Оценка клинической эффективности хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов большого и среднего диаметра с использованием модифицированной технологии инвертированного лоскута ВПМ (предварительные результаты). *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 3(38): 20-25. doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-20-25
15. Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Ярмухаметова А.Л. Картирование фовеолярной зоны сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014; (13): 322-324.
16. Schumann RG, Yang Y, Haritoglou C, Schaumberger MM, Eibl KH, Kampik A, et al. Histopathology of internal limiting membrane peeling in traction induced maculopathies. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2012; (3): 220-224.
17. Yun C, Ahn J, Kim M, Kim JT, Hwang SY, Kim SW, et al. Characteristics of retinal vessels in surgically closed macular hole: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(10): 1923-1934. doi: 10.1007/s00417-017-3742-6
18. Поздеева О.Г., Олейничук О.П., Ермак Е.М. Особенности хориоидального кровотока в патогенезе развития идиопатического макулярного разрыва. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014; (14): 307-309.
19. Cho JH, Yi HCh, Bae SH, Kim H. Foveal microvasculature features of surgically closed macular hole using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1): 217. doi: 10.1186/s12886-017-0607-z
20. Baba T, Kakisu M, Nizawa T, Oshitari T, Yamamoto S. Superficial foveal avascular zone determined by optical coherence tomography angiography before and after macular hole surgery. *Retina*. 2017; (37): 444-450.
21. Kita Y, Inoue M, Kita R, Sano M, Orihara T, Itoh Y, et al. Changes in the size of the foveal avascular zone after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for a macular hole. *Jpn J Ophthalmol*. 2017; 61(6): 465-471. doi: 10.1007/s10384-017-0529-6
2. Belyi YuA, Tereshchenko AV, Shkvorchenko DO, Erokhina EV, Shilov NM. A new approach to the surgery of large idiopathic macular tears. *Sovremennyye tekhnologii lecheniya vitreoretinalnoy patologii – 2015: Sbornik nauchnykh statey*. Moscow; 2015: 24-27. (In Russ.).
3. Zhigulin AV, Khudyakov AYU, Mashchenko NV. Analysis of the results of surgical treatment of macular ruptures of large diameter. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2014; (2): 62-63. (In Russ.).
4. Alpatov SA, Shchuko AG, Malyshev VV. Classification of idiopathic macular retinal ruptures. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2004; 6(47): 56-59. (In Russ.).
5. Alpatov SA, Shchuko AG, Malyshev VV. *Pathogenesis in the treatment of idiopathic macular ruptures*. Novosibirsk: Nauka; 2005. (In Russ.).
6. Fayzrakhmanov RR, Pavlovskiy OA, Larina EA. The method of closing macular holes with partial preservation of the internal limiting membrane. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(1): 73-79. (In Russ.).
7. Shpak AA, Shkvorchenko DO, Sharafetdinov IKh, Yukhanova OA. Predicting the anatomical effect of surgical treatment for idiopathic macular rupture. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2015; (1): 136-138. (In Russ.).
8. Kwork AK, Lai TY, Wong VW. Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: A randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling. *Hon Kong Med J*. 2005; 11(4): 259-266.
9. Balashevich LI, Baiborodov JV, Zogolev KS. Surgical treatment of the vitreo-macular interface pathology. Review of the foreign literature in questions and answers. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015; (2): 80-85. (In Russ.).
10. Samoilo AN, Mukhametzyanova GM. Experience in the surgical treatment of large diameter idiopathic macular ruptures. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2017; (1): 259-261. (In Russ.).
11. Lyskin PV, Zakharov VD, Lozinskaya OL. Idiopathic macular holes pathogenesis and treatment. Evolution of the question (literature review). *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2010; (3): 52-55. (In Russ.).
12. Demirel S, Değirmenci MFK, Bilici S, Yanik Ö, Batioğlu F, Özmert E, et al. The recovery of microvascular status evaluated by optical coherence tomography angiography in patients after successful macular hole surgery. *Ophthalmic Res*. 2018; 59(1): 53-57. doi: 10.1159/000484092
13. Bronskiy DI. *Method for surgical treatment of penetrating idiopathic macular rupture*: Patent No. 2731812C1 of the Russian Federation. 2019; (25). (In Russ.).
14. Bronskiy DI, Zaika VA, Yakimov AP. Evaluation of the clinical efficacy of surgical treatment of large and medium diameter idiopathic macular ruptures using a modified ILM inverted flap technology (preliminary results). *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2021; 3(38): 20-25. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-20-25
15. Fayzrakhmanov RR, Zainullin RM, Gilmanshin TR, Yarmukhametova AL. Mapping of the retinal foveolar zone in case of idiopathic macular rupture. *Vestnik of Orenburg State University*. 2014; (13): 322-324. (In Russ.).
16. Schumann RG, Yang Y, Haritoglou C, Schaumberger MM, Eibl KH, Kampik A, et al. Histopathology of internal limiting membrane peeling in traction induced maculopathies. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2012; (3): 220-224.

REFERENCES

1. Belyi YuA, Tereshchenko AV, Shkvorchenko DO, Erokhina EV, Shilov NM. Surgical treatment of large idiopathic macular ruptures. *Practical Medicine*. 2015; 2-1(87): 119-123. (In Russ.).

17. Yun C, Ahn J, Kim M, Kim JT, Hwang SY, Kim SW, et al. Characteristics of retinal vessels in surgically closed macular hole: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255(10): 1923-1934. doi: 10.1007/s00417-017-3742-6
18. Pozdeeva OG, Oleynichuk OP, Ermak EM. Features of chorioidal blood flow in the pathogenesis of the development of idiopathic macular rupture. *Vestnik of Orenburg State University.* 2014; (14): 307-309. (In Russ.).
19. Cho JH, Yi HCh, Bae SH, Kim H. Foveal microvasculature features of surgically closed macular hole using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1): 217. doi: 10.1186/s12886-017-0607-z
20. Baba T, Kakisu M, Nizawa T, Oshitari T, Yamamoto S. Superficial foveal avascular zone determined by optical coherence tomography angiography before and after macular hole surgery. *Retina.* 2017; (37): 444-450.
21. Kita Y, Inoue M, Kita R, Sano M, Orihara T, Itoh Y, et al. Changes in the size of the foveal avascular zone after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for a macular hole. *Jpn J Ophthalmol.* 2017; 61(6): 465-471. doi: 10.1007/s10384-017-0529-6

Сведения об авторах

Бронский Денис Игоревич – врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: dr.bronskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5560-6099>

Жукова Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Зайка Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: vaz.baikal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9100-1751>

Щуко Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Information about the authors

Denis I. Bronskiy – ophthalmologist, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dr.bronskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5560-6099>

Svetlana I. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Vladimir A. Zaika – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: vaz.baikal@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9100-1751>

Andrey G. Shchuko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4264-4408>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ (ОБЗОР)

РЕЗЮМЕ

Заболотный А.Г.^{1,2},
Гейко И.А.¹,
Балагов Л.М.²

¹ Краснодарский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (350012, г. Краснодар,
ул. Красных Партизан, 6, Россия)

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (350063, г. Краснодар,
ул. Митрофана Седина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Заболотный
Александр Григорьевич,**
e-mail: nok@mail.ru

Терагерцовое (ТГц) излучение – одна из новых, интенсивно исследуемых междисциплинарных областей научных знаний, включая медицину, первых десятилетий XXI века. В начале настоящей статьи (обзора) в краткой форме изложены базовые положения о ТГц-излучении, его основные параметры и свойства; рассматриваются современные ТГц-технологии биофотоники, применяемые в биологии и медицине: ТГц-рефлектометрия, методы ТГц-спектроскопии. Затем приводится ряд направлений и примеров возможного использования ТГц-технологий в биологии и медицине, включая фармацевтику. В основной части обзора представлены прогресс экспериментальных исследований и перспективы клинического применения медицинских технологий ТГц-спектроскопии, ТГц-визуализации в офтальмологии при изучении морфофункционального состояния структур глазной поверхности, диагностике, медицинском тестировании и лечении офтальмопатологии глазной поверхности. Завершает статью обзор экспериментальных исследований по безопасности применения волн ТГц-диапазона для медицинской диагностики и лечения офтальмопатологии. В заключительной части рассмотрены основные проблемы и перспективы внедрения медицинских ТГц-технологий в клиническую практику офтальмолога.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, ТГц-рефлектометрия, ТГц-спектроскопия, офтальмология, глазная поверхность, роговица, слёзная плёнка, биобезопасность

Статья поступила: 03.09.2021
Статья принята: 07.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Заболотный А.Г., Гейко И.А., Балагов Л.М. Применение терагерцового излучения в офтальмологии (обзор). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 168-180. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.20

TERAHERTZ RADIATION IN OPHTHALMOLOGY (REVIEW)

Zabolotniy A.G.^{1,2},
Geiko I.A.¹,
Balagov L.M.²

¹ Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Krasnykh Partizan str. 6,
Krasnodar 350012, Russian Federation)

² Kuban State Medical University
(Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar
350063, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexander G. Zabolotniy,
e-mail: nok@mail.ru

ABSTRACT

Terahertz (THz) radiation is one of the new, intensively studied interdisciplinary fields of scientific knowledge, including medicine, in the first decades of the 21st century. At the beginning of this article (review), in a brief form, the basic statements on THz radiation, the main parameters and properties are presented; the modern THz biophotonics technologies used in biology and medicine are considered – THz reflectometry, THz spectroscopy methods. Then a number of directions and examples of possible use of THz technologies in biology and medicine, including pharmaceuticals, are given. The main part of the review presents the progress of experimental research and the prospects for the clinical application of medical technologies of THz spectroscopy, THz imaging, in ophthalmology in the study of the morphological and functional state of the ocular surface structures, diagnosis, medical testing, and treatment of ophthalmopathy of the ocular surface. The article concludes with a review of experimental studies on the safety of using THz waves for medical diagnostics and treatment of ophthalmopathy. In the final part, the main problems and prospects of introducing medical THz technologies into the clinical practice of an ophthalmologist are considered.

Key words: terahertz radiation, THz reflectometry, THz spectroscopy, ophthalmology, ocular surface, cornea, tear film, biosafety

Received: 03.09.2021
Accepted: 07.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Zabolotniy A.G., Geiko I.A., Balagov L.M. Terahertz radiation in ophthalmology (review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 168-180. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.20

ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

К одной из новых, интенсивно исследуемых междисциплинарных областей научных знаний, включая медицину, двух первых десятилетий XXI века, вне всякого сомнения, можно отнести терагерцовое (ТГц) излучение прежде мало известной основному медицинскому сообществу, в том числе врачам-офтальмологам, части электромагнитного спектра (ЭМС). ТГц-диапазон занимает субмиллиметровую зону ЭМС между оптическим инфракрасным (ИК) и микроволновым диапазонами ЭМС [1].

В настоящее время однозначного стандартного определения области ТГц-диапазона не существует. Одни авторы располагают ТГц-диапазон между инфракрасной и микроволновой частями ЭМС с частотой от 0,1 до 10 ТГц и соответствующими длинами волн – от 3 мм до 30 мкм [2, 3]. Другие авторы [4], также отводя место в области ЭМС между длинноволновым инфракрасным и высокочастотным микроволновыми диапазонами, но уже с расширенной частотой – от 0,5 до 20 ТГц. При этом его называют субмиллиметровым, или дальним инфракрасным, диапазоном. Третьи авторы отводят ТГц-диапазону интервал от 0,3 до 10 ТГц, т. е. от $0,3 \times 10^{12}$ до 10×10^{12} Гц (длина волны – от 1 мм до 30 мкм), частотой от 10 мкм до 3 мм; 0,1–30 ТГц. Следует отметить, что декада ТГц-диапазона 10–30 Гц захватывает уже среднюю часть ИК-диапазона, перекрывая дальний ИК-диапазон. Таким образом, ТГц-технологии соответственно локализации ТГц-спектра в электромагнитном спектре размещены между электроникой и фотоникой, областью оптических технологий.

В окружающем нас мире естественный источник ТГц-излучения – реликтовое космическое излучение. С энергетическим диапазоном воздействия 0,0012–0,04 эВ (эВ), 1 ТГц = 4,1 МэВ, ТГц-излучение – неионизирующее биологически безвредное для человеческого организма излучение из-за малой энергии фотонов (порядка 1–12 meV), недостаточной для ионизации, диссоциации атомов и молекул в биологических тканях, значительно поглощаемое полярными веществами, водой, биоматериалами; ТГц-волны в 36 млн раз слабее рентгеновских лучей [5]. Работающие в диапазоне ТГц-излучения технологии характеризуются высоким пространственным разрешением (0,3 мм для 1 ТГц). Совокупность приведенных свойств волн ТГц-диапазона определяет перспективность практического применения ТГц-излучения в медицинской диагностике и терапии.

При малой интенсивности ТГц-излучения с плотностью потока менее 10 мВт/см² (доли – единицы мкВт/см²) в ходе экспериментов были определены биологические эффекты от воздействия на биообъекты различного уровня организации, при этом зарегистрированный нагрев биотканей составлял не более 0,1 °С. После окончания ТГц-облучения сохраняется биохимическая активность воды, обуславливая эффект «памяти» воды [5–7]. В то же время вода, обладая свойством крайне интенсивного поглощения ТГц-излучения, препятствует глубокому проникновению волн ТГц-диапазона в ткани, что сужает область его применения для поверхностей тканей.

На предшествующем этапе знаний и технологических возможностей получения ТГц-излучения последнее определяли как «длинноволновую окраину» диапазона инфракрасного излучения с длиной волны (λ) 50–2000 мкм. Так, например, Н.Т. Баграев и соавт. (2015) описывают положенный в основу медицинской технологии, использованной при разработке медицинского прибора «ИК-Диполь», излучающего как в ближней, так и в дальней ИК-областях (от 1 до 700 мкм), принцип ТГц-модуляции всего генерируемого спектра ИК-излучения как симбиоз областей ИК-излучения – коротковолновой области с длинноволновой (ТГц-излучением) [8]. А.С. Реуков и соавт. (2016) в процессе комплексного лечения больных с острым ишемическим инсультом на практике применяли инфракрасное излучение с ТГц-модуляцией [9].

С продолжающимся развитием лазерных технологий, увеличением доступности в широкой мировой научной среде фемтосекундных лазеров как генераторов сверхкоротких импульсов ТГц-частотного диапазона, ТГц-зондирование – импульсная спектроскопия биологических тканей в ТГц-диапазоне, измерение частотных спектров отражения, информативно более насыщенных, и/или спектров поглощения – стало одним из перспективных направлений ТГц-импульсной визуализации, детектирования морфологических и метаболических состояний, патологических изменений в биологических тканях и органах [5, 10, 11]. Возбуждение межмолекулярных, внутримолекулярных колебаний при воздействии ТГц-излучения на молекулярные и биомолекулярные системы обуславливает поглощение ТГц-лучей.

ТГц-спектроскопия во временной области (ТГц-TDS, THz time domain spectroscopy), использование широкополосных когерентных ТГц-импульсов позволяют идентифицировать различные молекулы на основе устанавливаемых характерных для каждой из них спектральных особенностей, выделять аминокислоты и тем самым получать информацию о структуре белков, необходимую для изучения биопроцессов в объектах разного уровня организации – изолированной клетке, фрагменте биологической ткани и живом организме в целом [12]. Во многом это обусловлено нахождением колебательных переходов в простых биомолекулах и незначительным рассеиванием неоднородности при размере менее 0,1 мкм в ТГц-диапазоне [10] и ранее не достижимой степенью точности при анализе на молекулярном уровне [13].

В работе J.H. Son (2013) [14] изложены основы и характеристики технологии – дифференциальное измерение ТГц-волнами изменений оптических свойств воды в биологических клетках при повышении чувствительности измерений поверхностными плазмонами [15], индуцированными вокруг наночастиц на используемых зондах. Применение зондов с наночастицами с целью усиления колебаний в ТГц-диапазоне значительно повышает чувствительность ТГц-молекулярной визуализации в сравнении с традиционной ТГц-визуализацией. Приведены примеры по определению онкопатологии и визуализации процесса доставки лекарств с наночастицами.

За последнее десятилетие актуальным вопросом ТГц-науки и техники стало определение направлений разви-

тия технологий ТГц-спектроскопии и ТГц-визуализации при медицинском тестировании, диагностике и лечении заболеваний наряду с обсуждением технологических и адаптивных проблем при внедрении разрабатываемых и разработанных ТГц-методик в клиническую практику [16, 17], включая ТГц-видение с использованием ТГц-эндоскопов и интрасосудистых катетеров [12].

Определение методом ТГц-рефлектометрии диэлектрических свойств водосодержащих биологических систем, где превалирующая составляющая состояний тканевой воды – свободная вода, при высокой чувствительности ТГц-волн к гидратации, уровню оводнения, степени колебаний концентрации H_2O , ответной реакции на внешние и внутренние стимулы в таких биологических тканях, как кожа, наружная глазная поверхность, стало перспективным направлением в ТГц-биофотонике, новой области знаний, в экспериментальных исследованиях отражающих спектральных систем посредством ТГц-визуализации [18]. В дерматологии ТГц-визуализация применяется при ожогах кожи, поверхностных и субдермальных новообразованиях, в кожной пластике (для оценки жизнеспособности лоскута по содержанию воды в тканях, отёку кожи, определяемому при неинвазивной ТГц-визуализации) [19]; в офтальмологии – для изучения состояния роговой оболочки глаза, слёзной плёнки в норме и при заболеваниях, когда измеряемая дельта концентрации воды отображается на экранах приборов в виде контрастного ТГц-изображения [20]; в стоматологии – при комплексном лечении пародонтита, выявлении кариеса и полостей в зубе по специфичным линиям поглощения при ТГц-спектрометрии [21].

Область медицинских технологий – одно из пяти направлений, где в течение последнего пятилетия активно и стабильно патентуются технические решения с применением ТГц-излучения [22], при этом остальные четыре области знаний – полупроводниковая и измерительная техника, оптика и телекоммуникации – теоретически и практически интегрируются в биомедицину.

Фармацевтическая область использования ТГц-импульсной спектроскопии и ТГц-импульсной визуализации определяется такими направлениями, как химическое картирование, количественная характеристика покрытий таблетированных форм лекарственных средств, гранул и таблеток, анализ трансформации твёрдых, плёночных форм и их растворение в динамике, ТГц-спектроскопическая визуализация в онлайн, поточном или автономном режимах [23, 24]. K.W. Kim et al. (2012) в эксперименте установили возможность отслеживания распределения и проникновения фармакологических средств методом динамической ТГц-визуализации в коже мышей в режиме реального времени [25]. Достигнутый результат определяет научно-практический интерес к проведению аналогичного фармако-клинических исследования с применением ТГц-визуализации по изучению проникновения и распространения лекарственных средств, например, внутри роговой оболочки.

Современные ТГц-технологии биофотоники, применяемые в биологии и медицине (ТГц-рефлектометрия,

методы ТГц-спектроскопии, включая ТГц-спектроскопию во временной области и ТГц-спектроскопию высокого разрешения; ТГц-визуализация, в том числе с субволновым разрешением, с применением основ теории цветового зрения, фазового анализа и томографии), контекстные с ТГц-излучением вопросы диэлектрических свойств и функций биологических жидкостей и тканей, инновационные подходы анализа результатов ТГц-спектроскопии, основанные на принципах машинного обучения, например, распознавания образов и др., достаточно исчерпывающе представлены, описаны, рассмотрены, проанализированы в многоцелевом обзорном исследовании группы учёных под руководством О.А. Смолянской [18].

L.A. Sterczewski et al. (2019) в эксперименте продемонстрировали возможность получения гиперспектрального ТГц-изображения размером 81×53 пикселя при использовании ТГц-полупроводниковых квантовых каскадных лазеров в масштабе чипа, с двойными частотными гребёнками излучателей – генераторов когерентного ТГц-излучения (полоса пропускания – 220 ГГц при 3,4 ТГц с ~ 10 мкВт на линию), в виде «контрольной «пилюли»». Одно из направлений возможного использования технологии в фармацевтическом производстве – определение нарушений в процессе смешивания активного ингредиента в таблетке при неразрушающем ТГц-контроле качества лекарственных средств [26].

ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

В данном разделе рассмотрены направления научного изучения ТГц-излучения и возможного практического приложения ТГц-технологий с научно-исследовательской, диагностической и лечебной целями для определения текущего морфофункционального состояния органа зрения, анатомических структур и отделов, его придаточного аппарата и орбиты в норме и при заболеваниях.

Фиброзная, наружная оболочка глаза, разделяемая на роговицу и склеру, обеспечивает функционирование оптической системы глаза и является структурным остовом для сосудистой, средней, и сетчатой, внутренней, оболочек глазного яблока. Сохранность уникальных свойств роговицы, части системы глазной поверхности, $1/6$ площади поверхности глаза ($1,3 \text{ см}^2$) (Bit V.B., 2003) [27], прозрачность, зеркальность, сферичность и высокая чувствительность поддерживаются качественным морфологическим состоянием 5 слоёв роговой оболочки, био-, физико-химическим составом и свойствами слезы, покрывающей роговицу слёзной плёнкой, анатомофункциональным состоянием век, мейбомиевых и добавочных слёзных желёз, желёз Цейса и Молля.

Прозрачность стромы роговицы (9/10 общей толщины роговицы) обусловлена целым рядом морфологических структурных особенностей составляющих её компонентов – стромальных пластин, коллагеновых фибрилл, кератоцитов (2,4–5,0 % объёма стромы роговицы), химическим составом основного вещества – проте-

огликанов, типом гликозаминогликанов, определяющих уровень гидратации стромы (до 80–90 % воды) [27–29] за счёт притяжения диполя молекулы воды с положительным зарядом к отрицательно заряженным гликозаминогликановым цепочкам. Количественное и качественное состояние гидратации роговицы обеспечивается в том числе гигроскопичными свойствами гликозаминогликанов, управляющими объемом поступления воды сквозь роговичный эпителий из слезной пленки в строму, что, оказывая влияние на топографическое взаиморасположение коллагеновых волокон стромы роговицы, определяет важнейшее свойство роговицы – прозрачность [18].

Гидратация роговицы

Определение отклонений от нормальных величин степени гидратации стромы роговицы рассматривается отечественными и зарубежными авторами как значимый критерий констатации здорового состояния роговой оболочки глаза, установления возможного развития патологических изменений, а также мониторинга клинического течения различных заболеваний роговицы – заболеваний дегенеративного и дистрофического генеза, послеоперационных осложнений при трансплантационной хирургии роговицы (болезнь трансплантата, его отторжение) и хирургии хрусталика (эпителиально-эндотелиальная дистрофия), а также при лазерной рефракционной хирургии, одной из самых массовых по частоте исполнения.

Водосодержащие биологические среды и ткани, как и нативная вода, обладая значительной способностью к поглощению ТГц-лучей, ограничивают глубину ТГц-зондирования от нескольких сотен до нескольких десятков микрометров. При этом степень – коэффициент спектрального поглощения – статистически значимо коррелирует с видом биологической ткани и частотой ТГц-излучения. ТГц-спектроскопия делает возможным получение уникальной для изучаемого образца ТГц-спектрограммы [30]. Возможная область и место применения ТГц-рефлектометрии в офтальмологии – определение состояний и текущих изменений при исследованиях наружных биологических жидкостей, слезы, и наружной глазной поверхности, роговицы, конъюнктивы *in vivo*, исключительно на основе анализа регистрируемых волн ТГц-диапазона.

Так, в начальных экспериментальных научных исследованиях зарубежные авторы, основываясь на *неионизирующей энергии фотонов и высокой чувствительности к содержанию воды*, изучили возможность использования ТГц-зондирования при диагностической ТГц-визуализации роговичной ткани. Изображения и спектры ТГц были получены с помощью двух ТГц-систем [31]. Параметры ТГц-излучения для получения ТГц-изображения при применении компактной системы формирования изображений, в которой используется фотопроводящий переключатель, накачиваемый волоконным лазером с синхронизацией мод с длиной волны 780 нм, шириной импульса 230 фс, частотой повторения импульсов 20 МГц и средней мощностью 7,5 мкВт. Ис-

пользуются следующие параметры ТГц-спектроскопии с использованием коммерческой системы спектроскопии, запатентованного фотопроводящего приемопередатчика, накачиваемого лазером с синхронизацией мод на Ti: Sapphire: ширина импульса – 90 фс, частота повторения импульсов – 80 МГц, средняя мощность – 280 мкВт.

С помощью ТГц-рефлектометрии были получены изображения, которые использовались для демонстрации обнаружения гидратации ткани при постоянных остальных факторах; данные спектроскопии – для количественной оценки чувствительности к концентрации воды в ТГц-спектре. На основе количественной оценки взаимосвязи между гидратацией роговицы и ТГц-отражательной способностью в перспективе рассматривалось определение гидратации роговицы в клинической офтальмологии при отторжении трансплантата роговицы, дистрофии Фукса или, например, при лазерной рефракционной хирургии – встроенное в лазерную систему дистанционное ТГц-зондирование с достаточной чувствительностью к гидратации роговицы с помощью ТГц-рефлектометрии, обеспечивающее через обратную связь с хирургической лазерной системой измерение толщины роговицы.

В продолженных исследованиях авторы (Taylor Z.D. et al., 2015) впервые в то время *in vivo* достигли эталонного эффекта ТГц-зондирования по определению взаимосвязи степени гидратации роговицы и её толщины в центральных отделах на фоне посмертного отека роговицы усыпленного кролика [32]. Последнее определяет уникальность ТГц-зондирования гидратации роговичной ткани среди всех предлагаемых применений ТГц-медицинской визуализации [33].

Одной из первых отечественных экспериментальных работ (Заболотный А.Г., Смолянская О.А. и соавт., 2012) в области исследования взаимодействия ТГц-излучения с глазной поверхностью – фиброзной оболочкой глазного яблока, роговицей и склерой – было направленное измерение спектров пропускания и спектров отражения импульсного ТГц-излучения в диапазоне 0,05–2 ТГц образцами – компонентами кадаверных свиных глаз. Использовали 4 нативных образцов и 10 консервированных в питательной среде Борзенка – Мороз с целью их приближения к естественному анатомо-физиологическому состоянию. Генератором ТГц-излучения служил фемтосекундный Yb:KYW лазер Solar FL-1, использовались ТГц-спектрограф TS-5 и рефлектометрический спектрограф с мощностью ТГц-излучения 48 и 30 мкВт соответственно. Использовались следующие частоты: повторения – 75 МГц, модуляции – 433 Гц, импульсов пикосекундной (пс) длительности. По результатам исследования были установлены оптимальные параметры мощности ТГц-излучения, пропускаемые склерой (30–40 мкВт), и требуемая величина мощности для прохождения ТГц-излучения через роговую оболочку (≥ 60 мкВт), необходимые для изучения морфофункционального состояния склеры и цилиарного тела, роговицы и хрусталика в норме и патологии [34].

Об определении диэлектрической проницаемости роговичной ткани в эксперименте на установке THz-TDS

в режиме отражения с применением тканевого фантома из наноструктурированного оксигидроксида алюминия, высокопористого прозрачного в ТГц-диапазоне материала [35], спрессованного в виде гранул, внешне подражающего сферичной форме яблока человека, сообщают О.А. Смолянская и соавт. (2018). Авторами констатировано, что главной причиной изменения ТГц-отражения дегидратированной роговицы является снижение объёма несвязанной воды в роговичной матрице [18].

Практически в один временной период, в конце второго десятилетия XXI века, в ведущих российских федеральных научно-исследовательских институтах (НИИ) глазных болезней выполняются исследовательские работы изучению возможностей ТГц-излучения – ТГц-сканирования применительно к офтальмологии.

Группы научных сотрудников под руководством Е.Н. Иомединой в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России [36] и Т.Н. Сафоновой – в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» Минобрнауки России [37] работают над созданием экспериментальных установок для исследования ТГц-спектров пропускания и отражения роговицы и склеры с целью разработки неинвазивного способа определения степени гидратации глазной поверхности, роговицы. На основании интегрального анализа результатов ТГц-спектрометрии – регистрации коэффициента отражения непрерывного ТГц-излучения – определяется уровень гидратации роговичной ткани; выявлено, что только 1%-е понижение содержания воды влечёт за собой 13%-е изменение отражённого ТГц-сигнала в сторону уменьшения [36]. Замер спектра отражения целого глаза выполнялся в диапазоне 0,1–0,32 ТГц.

Т.Н. Сафонова и соавт. для экспериментальной модели – ТГц-рефлектометра – также использовали непрерывное ТГц-излучение, генерируемое полупроводниковыми лазерами; диапазон – от 0,04 до 0,4 ТГц. Работы на основе модели эффективной среды выполнялись в двух направлениях: изучали (*in vitro* и *in vivo*) гидратацию роговичной ткани и состояние, стабильность слёзной плёнки, изменения толщины слёзной плёнки в динамике [38, 39]. В процессе исследования получено объективное графическое отображение гидратации в динамике. Созданная установка позволила её создателям прижизненно определять характер гидратации передних слоёв – эпителия роговицы. Результаты группы исследователей по изучению слёзной плёнки представлены в подразделе обзора «Слёзная плёнка».

На сложности проведения ТГц-визуализации и трудности интерпретации получаемых при этом данных вследствие затруднений в месте контакта жёстких диэлектрических окон, применяемых для выравнивания поля изображения, с поверхностью роговицы указывают S. Sung et al. (2018) в серии работ [40, 41]. Для устранения данного фактора авторами была предложена обновлённая система визуализации, включающая угловые, нормальные развёртки фокусированного луча в сочетании с реконструкцией сферических изображений, аналогичных сферической поверхности роговицы. С этой

целью в прототип системы были технологически включены источник-мультипликатор (фотоэлектронный умножитель) 650 ГГц с детектором диода Шоттки; методологически применены квазиоптическая теория для анализа теоретического разрешения, включая профиль интенсивности поля изображения, с помощью кода анализа физической оптики, для вычисления распределения электрического поля. Выполненные опыты как на фантомах роговицы, так и на роговицах *ex vivo* показали должную чувствительность предложенной бесконтактной системы ТГц-визуализации по определению гидратации исследуемых объектов с верным измерением степени обводнения роговичной ткани. Продолжение работы направлено на оптимизацию проектирования дизайна системы ТГц-визуализации на основе квазиоптических методов для применения в клинике.

В развитии направления перспективной ТГц-технологии исследования гидратации роговичной ткани вышеописанный способ ТГц-спектроскопии во временной области (time domain) J. Yao et al. (2020) был методологически расширен дополнительным введением нового оценочного индикатора для характеристики гидратации роговой оболочки – «характеристического отношения» (CR, characteristic ratio) суммированных значений низкочастотных спектральных интенсивностей (0,2–0,7 ТГц) и спектральных интенсивностей высокой частоты (0,7–1,0 ТГц). Расчёт CR выполняется в реальном режиме по ТГц-спектрам отражения образцов стромы роговицы человека *ex vivo*, зарегистрированных во время обезвоживания при естественных условиях окружающей среды: $t = 22,4 \pm 0,3$ °C, относительная влажность – $20,0 \pm 3$ %. Выполненный авторами сравнительный анализ данных линейной подгонки и аналогичного эксперимента, размещённого в доступной научной печати, позволил обозначить перспективным данное направление по регистрации уровня гидратации роговицы в естественных условиях [42].

Продолжающееся инновационное развитие ТГц-технологий в офтальмологии на новом качественном уровне с целью исследования гидратации роговицы на основе изучения временных и поглощающих ТГц-спектров роговицы человека, сфокусированных на эпителии и строме на разных стадиях отёка роговицы, позволило L. Ke et al. (2021) получить «первый отчёт» по результатам применения высокочувствительной ТГц-широкополосной спектроскопии «...для неинвазивной характеристики подслоёв роговицы».

С целью ТГц-спектроскопического анализа по ходу распространения ТГц-волн собирались отражённые ТГц-сигналы из прямого отражения и четырёх других точек сбора. Результаты показали барьерную роль переднего эпителия, его качественного состояния в сохранении уровня гидратации стромы, что рассматривается авторами как возможность для определения и прогнозирования, например, уровня отёчности роговицы при мониторинге прогрессирования её отёка. Параллельно авторами подтверждена корреляция получаемых данных ТГц-спектров поглощения стромы роговицы с результатами изменений толщины последней с помощью

передней оптической когерентной томографии (ОКТ) [43]. Продолжение исследования *in vivo* в большем масштабе, уже на восьми роговицах четырёх кроликов, где один глаз был предметом исследования с искусственно вызванным отёком роговицы, а другой монитировался в качестве контроля, подтвердило информативность предлагаемого метода ТГц-спектроскопии в получении данных от отдельных слоёв роговой оболочки глаза [44].

О.А. Смолянковой и соавт. (2018) было изучено гидратационное воздействие глицерина на нативные и диабетические ткани животных методами ТГц-TDS и ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Одним из результатов работы было установление потенцирующего действия на проникновение ТГц-излучения в роговичную ткань, обработанную раствором глицерина – «оптической очистки», следствием чего являлась трансформация оптических и диэлектрических характеристик последней. Степень «оптической очистки» образцов здоровых роговиц животных была выше в сравнении с диабетическими образцами, что, по мнению авторов, обусловлено соотношением свободной и связанной воды, определяемым в ходе параллельно выполняемого эксперимента [45]. Полученные данные будут востребованы в ТГц-биофотонике [46], а также в офтальмологии – по нашему мнению, при разработке методик с использованием ТГц-излучения, включающих в себя мониторинг изменений гидратации (толщины роговицы), с диагностической и технологической целями, например, в лазерной рефракционной хирургии. Также представляет интерес изучение влияния выявленного фактора при воздействии ТГц-излучения на переднюю глазную поверхность с лечебной целью.

Слёзная плёнка

Трудно переоценить стандартно определяемое тремя основными функциями (метаболической, защитной, в том числе антибактериальной, и оптической) значение слёзной плёнки в обеспечении и сохранении практически всех свойств роговицы – прозрачности, зеркальности, сферичности, высокой чувствительности. Структурно в слёзной плёнке в настоящее время выделяют два слоя: наружный (липидный), более тонкий (0,03–0,5 мкм), и внутренний (водно-муциновый). Равномерность толщины слёзной плёнки ($\delta = 6\text{--}12$ мкм), биологической жидкости с более чем 90%-м водным объёмом и коэффициентом преломления 1,33 оказывают значимое влияние на волновой фронт оптической системы глаза. Это позволяет некоторым исследователям определять её как часть системы глазной поверхности [47]. Морфометрическое состояние слёзной плёнки – полноценность и стабильность – один из определяющих факторов гомеостаза глазной поверхности, согласно определению синдрома сухого глаза, данному в 2017 году Международным обществом экспертов по изучению слёзной плёнки и глазной поверхности, II международной рабочей группой по «сухому глазу» [48]. Это определяет актуальность разработки инновационных неинвазивных, максимально ареактивных и объективных диагностических методов фиксации и оценки состояния слёз-

ной плёнки – протоколируемой визуализации и исследования время разрыва, скорости испарения, дисфункций прероговичной слёзной плёнки.

Вторым по объёму научных публикаций, перспективным и клинически востребованным направлением в офтальмологии на протяжении последнего десятилетия отечественными и зарубежными авторами рассматривается ТГц-рефлектометрия с помощью опытных систем ТГц-спектроскопии и импульсной визуализации для исследования состояния прероговичной слёзной плёнки, оценки её толщины и стабильности, времени разрыва – как альтернативный вариант одного из ключевых методов, пробы Норна [37, 48]; для исследования био-, физико-химического состава слезы при диагностике «синдрома сухого глаза» [18, 37, 49] – одной из распространённых офтальмопатологий в урбанизированных странах (Бржеский В.В. и соавт., 2016), включая Российскую Федерацию [50], с непрерывной экспонентой роста.

Группой авторов (Сафонова Т.Н., Ожередов И.А., Сикач Е.И. и соавт., 2020) [38, 39] параллельно описанным выше исследовательским работам по разработке на базе ТГц-рефлектометрии экспериментальной модели аппарата по изучению гидратации роговицы с количественной оценкой её степени (*in vivo*) выполнялись исследования с применением непрерывных ТГц-рефлектометров по изучению слёзной плёнки, в частности динамики испарения на основе регистрируемой отражённой компоненты. В качестве генераторов ТГц-излучения в диапазоне от 0,04 до 0,4 ТГц в устройстве служили два полупроводниковых лазерных источника. Отмечено, что ТГц-зондирование наиболее информативно в определении стабильности слёзной плёнки на частотах 0,4 ТГц. Воздействие ТГц-излучения кратно пониженной частоты (0,04 ТГц) приводит к аналогичной динамике коэффициента отражения, но уже от поверхностных слоёв роговой оболочки глаза, в наибольшей степени формирующих спектр отражения. По суммарным результатам работ авторами определена перспективность неинвазивного диагностического способа определения и регистрации состояния глазной поверхности на основе ТГц-рефлектометрии. На разработанное устройство в 2020 году создателями получен патент РФ (RU 196588 U1).

ПРИМЕНЕНИЕ ТГц-ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ

Разработка медицинских технологий с лечебной целью на основе воздействия ТГц-излучения на органы и системы организма человека – актуальное направление применения ТГц-излучения в медицине, наряду с научно-исследовательским и диагностическим. Это относится и к офтальмологии. Востребованы исследовательские работы по определению ключевых параметров излучения ТГц-диапазона, мощности, частоты, продолжительности воздействия как импульсного, так и непрерывного ТГц-излучения на орган зрения, в первую очередь с офтальмопатологией глазной

поверхности; на I этапе – в эксперименте на глазах животных, в последующем – в формате пред- и клинических исследований.

Логичным продолжением совместных экспериментальных работ группы авторов (Смолянская О.А., Заболотный А.Г., Гейко И.А. и соавт., 2015) с ТГц-диапазоном ЭМС и роговицей стало изучение влияния ТГц-излучения на процесс заживления поверхностных повреждений роговицы. Был установлен положительный эффект воздействия низкоинтенсивного (26 нВт) ТГц-излучения (0,1–2,0 ТГц) на скорость эпителизации предварительно скарифицированной роговицы кроликов (длина насечки – 2,5 мм), наиболее инициированной в первые часы после ТГц-облучения, с превышением на 10 % в сравнении с необлученной роговицей (контролем). Также было определено, что усиление ТГц-воздействия на роговицу при подъеме мощности ТГц-излучения до 60,8 нВт замедляет эпителизацию роговицы в первые часы, но без изменения общего времени – сроков полной эпителизации роговицы [51, 52].

В одной из последних экспериментальных работ, выполняемых Е.Н. Иомдиной и соавт. (2021), изучалась корреляция регистрируемых в динамике (через 1 день после первичного воздействия, на 5-й и 30-й дни) параметров ТГц-сканирования роговичной ткани глаз кроликов с изменениями в роговице, обусловленными предварительным облучением последней ультрафиолетовым (УФ) излучением В-диапазона. Исследование проводилось на экспериментальной установке, обеспечивающей бесконтактную регистрацию и оценку коэффициента отражения роговицы кролика *in vivo*. Из морфофункциональных негативных изменений констатировались отёк роговицы и интенсивность слёзопродукции, увеличивающие толщину (на 17,6–18,2 %) и объём роговицы (на 17,6 %), ухудшение оптических свойств. Коэффициент отражения ТГц-излучения изменённой роговицей возрос к 5-му дню от дня УФ-воздействия в 1,8 раза, к 30-му дню наблюдения снизился незначительно. Основным выводом: предложенный методологический подход может быть применён в оценке гидратации роговицы [53].

ТГц-ИЗЛУЧЕНИЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Первостепенное значение при разработке новых как диагностических, так и лечебных медицинских методов с использованием энергетических технологий, в частности ТГц-излучения, при всех параметрах, мощности и продолжительности его воздействия, включая минимальные, на взгляд исследователей, величины, занимает определение и установление уровня безопасности для организма в целом, его систем и отдельных органов, биоконпонентов по отдельности.

Направленные научные исследования по изучению биологической реакции органа зрения с целью определения степени безопасности воздействия излучения ТГц-диапазона в процессе многократного ТГц-сканирования тканей глаза единичны.

В работе, выполненной в 2012 г. и ранее рассмотренной в подразделе о применении ТГц-излучения в офтальмологии с лечебной целью, было установлено отсутствие обезболивающего эффекта излучения в диапазоне 0,1–2,0 ТГц при мощности 26 нВт и 60,8 нВт. Измеряемая чувствительность роговицы в глазах, исследуемых *in vivo*, кроликов опытной группы до ТГц-воздействия и после была неизменна и сопоставима с чувствительностью роговиц в парных глазах тех же кроликов и глазах кроликов контрольной группы. Чувствительность роговицы обеспечивается обширной сетью нервных окончаний роговицы, параллельно выполняющих роль регулятора обменных процессов в роговичной ткани. Сохранность чувствительности роговицы свидетельствует о стабильности метаболизма в роговице. Изменений глазной поверхности, включая эпителий роговицы, токсического и аллергического характера не отмечалось [51].

Представляет интерес экспериментальная, рандомизированная по дизайну работа S. Kouyama et al. (2016) по исследованию реакции изолированных эпителиальных клеток роговицы человека при длительном, в течение суток, воздействии на них ТГц-излучения в диапазоне 0,12 ТГц с плотностью мощности 5 мВт/см². Проявления генеотоксичности ТГц-воздействия, значимых морфологических изменений, роста частоты микроядер и существенной экспрессии белков «теплового шока» в продолжительно облученных ТГц-излучением клетках эпителия роговицы человека установлено не было [54].

Y.C. Liu et al. за рубежом и Т.Н. Сафонова и соавт. в России практически одновременно опубликовали в текущем, 2021 году итоговые результаты исследований, выполненных их коллективами в этом направлении за период 2018–2021 гг.

С целью многоуровневого установления профиля безопасности ТГц-сканирования глаз на клеточном и тканевом, функциональном и структурном уровнях Y.C. Liu et al. выполняли продолжительное 4-часовое воздействие на 16 глазах животных (кроликов) непрерывным ТГц-излучением мощностью 40 мкВт с частотой 0,3 ТГц [55]. Возможное патогенное влияние ТГц-излучения на структуры глаза отслеживалось в течение 1 недели, через 1 и 4 часа и на 7-й день. Выполнялись: биомикроскопия, передняя оптическая когерентная томография (помутнение роговицы, хрусталика), конфокальная микроскопия *in vivo* (активность кератоцитов, жизнеспособность эндотелия), ТГц-рефлектометрия (оптический коэффициент пропускания роговицы), просвечивающая электронная микроскопия (межфибрилярные расстояния стромы роговицы), термография (тепловой эффект), электроретинография (реакция сетчатки), иммуногистохимический анализ (воспалительные (CD11b), фиброзные (фибронектин и α -гладкомышечный актин), стресс- (HSP-47) и апоптотические (анализ TUNEL) реакции), биохимический анализ (экспрессия мРНК белка теплового шока (HSP90AB1), индуцируемого повреждением ДНК транскрипта 3 (DDIT3) и реакции раннего роста (EGR1)). Итоговый результат: существенных морфофункциональных, биохимических и иммуногистохимических изменений не установлено.

Углублённое исследование безопасности воздействия излучения ТГц-диапазона с параметрами: 0,3–0,4 ТГц, плотность мощности ≤ 30 нВт/см², частота до 0,1 ТГц, – на роговицу глаз кроликов, включающее высокотехнологичные методы обследования роговицы (лазерную конфокальную микроскопию), морфологические исследования (электронную микроскопию полутонких срезов), проводилось Т.Н. Сафоновой и соавт. Определены незначительные и обратимые изменения морфологии переднего эпителия роговицы. По заключению исследователей, выполнение аппаратной ТГц-рефлектометрии роговицы в границах приведённых параметров безопасно [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Материалы выполненного обзора, по нашему мнению, обогатят врачей-офтальмологов, врачей других специальностей новыми знаниями о ТГц-излучении, расширят их компетенции в смежных с биологией и медициной технических областях, биофотонике – ТГц-рефлектометрии, ТГц-визуализации, ТГц-спектроскопии. Представленные в обзоре положительные результаты экспериментальных исследований в офтальмологии, выполненные за последнее десятилетие, будут востребованы при дальнейших разработках и совершенствовании уже смонтированных экспериментальных ТГц-установок, стендов, для продолжения изучения морфофункционального состояния глазной поверхности в норме и при офтальмопатологии.

Несомненно, базисом для создания диагностических и лечебных аппаратов, использующих энергию волн ЭСМ ТГц-диапазона, станут представленные в статье ТГц-установки, на которых ТГц-визуализация, ТГц-спектроскопия выполнялись *in vivo*.

Отсутствие доступных и эффективных портативных ТГц-устройств, источников ТГц-излучения, модуляторов и детекторов, не требующих специальных термальных условий при их эксплуатации, определяет ограничения в предложении инновационных медицинских ТГц-технологий клинического уровня. Научно-практические исследования с использованием излучения ТГц-диапазона, экспериментально проводимые на доклиническом этапе, по-прежнему единичны, и степень готовности метода к использованию в практических устройствах не так близка, даже без учёта медико-экономической рентабельности применения последних.

В то же время общая совокупность результатов научно-исследовательских работ, рассмотренных в обзоре, определяет перспективность сравнительно нового многообещающего научного направления – изучения и применения ТГц-излучения в офтальмологии, разработку диагностических и лечебных медицинских ТГц-технологий и создание медицинских ТГц-аппаратов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee YS. *Principles of terahertz science and technology*. NY: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-09540-0
2. Shumyatsky P, Alfano RR. Terahertz sources. *J Biomed Opt*. 2011; 16(3): 033001. doi: 10.1117/1.3554742
3. Guerboukha H, Nallappan K, Skorobogatyi M. Toward real-time terahertz imaging. *Adv Opt Photon*. 2018; 10: 843-938. doi: 10.1364/AOP.10.000843
4. Майская В. Освоение терагерцевой щели. Полупроводниковые приборы вторгаются в субмиллиметровый диапазон. *Электроника: Наука, технология, бизнес*. 2011; 8: 74-87.
5. Ramundo-Orlando A, Gallerano GP. Terahertz radiation effects and biological applications. *J Infrared Milli Terahz Waves*. 2009; 30: 1308-1318. doi: 10.1007/s10762-009-9561-z
6. Бецкий О.В. Пионерские работы по миллиметровой электромагнитной биологии, выполненные в ИРЭ РАН. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2003; 8: 11-20.
7. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор). *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2015; 1: 31-47.
8. Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко А.М., Новиков Б.А. Применение кремниевых источников терагерцевого излучения в медицине. *Биотехносфера*. 2015; 41(5): 64-79.
9. Реуков А.С., Наймушин А.В., Симаков К.В., Морозкин В.С., Козленок А.В., Преснухина А.П. Применение инфракрасного излучения, модулированного терагерцевыми частотами, в комплексной терапии больных острым ишемическим инсультом. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(1): 94-102.
10. Назаров М.М., Шукуринов А.П., Кулешов Е.А., Тучин В.В. Терагерцевая импульсная спектроскопия биологических тканей. *Квантовая электроника*. 2008; 38(7): 647-654.
11. Hwang Y, Ahn J, Mun J, Bae S, Jeong YU, Vinokurov NA, Kim P. *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy. *Opt Express*. 2014; 22(10):11465-11475. doi: 10.1364/OE.22.011465
12. Гареев Г., Лучинин В. Применение терагерцевого излучения в биологии и медицине. *Наноиндустрия*. 2014; 52(6): 34-44.
13. Dabouis V, Chancerelle Y, Crouzier D, Debouzy JC. A la frontière onde-lumière: Que peuvent apporter les techniques térahertz (THz) dans le domaine de la santé? [What's new in biomedical applications for terahertz (THz) technology]. *Med Sci (Paris)*. 2009; 25(8-9): 739-743. [In French]. doi: 10.1051/medsci/2009258-9739
14. Son JH. Principle and applications of terahertz molecular imaging. *Nanotechnology*. 2013; 24(21): 214001. doi: 10.1088/0957-4484/24/21/214001
15. Жижин Г.Н., Никитин А.К., Логинов А.П., Головцов Н.И., Рыжова Т.А. Разработка метода спектроскопии поверхностных плазмонов терагерцевого диапазона. *Discrete and Continuous Models and Applied Computational Science*. 2008; (1): 54-65.
16. Pickwell-MacPherson E, Wallace VP. Terahertz pulsed imaging – A potential medical imaging modality? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009; 6(2): 128-134. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.07.002
17. Qi N, Zhang ZY, Xiang YH. [Application of terahertz technology in medical testing and diagnosis]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2013; 33(8): 2064-2070. [In Chinese].
18. Smolyanskaya O, Chernomyrdin N, Konovko A, Zaytsev K, Ozheredov I, Cherkasova O, et al Terahertz biophotonics as a tool

for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog Quantum Electron.* 2018; 62: 1-77.

19. Bajwa N, Au J, Jarrahy R, Sung S, Fishbein MC, Riopelle D, et al. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment. *Biomed Opt Express.* 2016; 8(1): 460-474. doi: 10.1364/BOE.8.000460

20. Tewari P, Taylor ZD, Bennett D, Singh RS, Culjat MO, Kealey CP, et al. Terahertz imaging of biological tissues. *Stud Health Technol Inform.* 2011; 163: 653-657.

21. Езерская А.А., Романов И.В., Смолянская О.А., Грачев Я.В. Ранняя диагностика кариеса твердых тканей зубов с помощью лазерного излучения терагерцового диапазона. *Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики.* 2011; 76(6): 92-97.

22. Усанов Д.А., Романова Н.В., Салдина Е.А. Перспективы и тенденции развития терагерцовых технологий: патентный ландшафт. *Экономика науки.* 2017; 3(3): 189-202.

23. Shen YC. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *Int J Pharm.* 2011; 417(1-2): 48-60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.012

24. Haaser M, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coatings – A review. *Int J Pharm.* 2013; 457(2): 510-520. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.053

25. Kim KW, Kim KS, Kim H, Lee SH, Park JH, Han JH, et al. Terahertz dynamic imaging of skin drug absorption. *Opt Express.* 2012; 20(9): 9476-9484. doi: 10.1364/OE.20.009476

26. Sterczewski LA, Westberg J, Yang Y, Burghoff D, Reno J, Hu Q, et al. Terahertz hyperspectral imaging with dual chip-scale combs. *Optica.* 2019; 6: 766-771. doi: 10.1364/OPTICA.6.000766

27. Віт В.В. *Будова здорової системи людини.* Одеса: Астропринт; 2003.

28. Ozheredov I, Prokopchuk M, Mischenko M, Safonova T, Solyankin P, Larichev A, et al. *In vivo* THz sensing of the cornea of the eye. *Laser Phys. Lett.* 2018; 15: 055601. doi: 10.1088/1612-202X/aaac76

29. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетоной Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. *Заболевания роговицы и склеры.* В: Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

30. Зайцев К.И., Долганова И.Н., Черномырдин Н.В., Командин Г.А., Лаврухин Д.В., Решетов И.В., и др. Применение терагерцовых технологий в биофотонике. Часть 1: Методы терагерцовой спектроскопии и визуализации тканей. *Фотоника.* 2019; 13(7): 680-687. doi: 10.22184/1992-7296.FRos.2019.13.7.680.687

31. Bennett DB, Taylor ZD, Tewari P, Singh RS, Culjat MO, Grundfest WS, et al. Terahertz sensing in corneal tissues. *J Biomed Optics.* 2011; 16(5): 057003. doi: 10.1117/1.3575168

32. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: *In vivo* sensing and imaging results. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 184-196. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392628

33. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: Electromagnetic modeling and analysis. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 170-183. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392619

34. Заболотный А.Г., Сахнов С.Н., Парахуда С.Е., Смолянская О.А., Езерская А.А., Гейко И.А. Изучение взаимодействия

терагерцового излучения с глазной поверхностью – фиброзной оболочкой глазного яблока, роговицей и склерой, в эксперименте. *Вестник ОГУ.* 2012; 148(12): 50-54.

35. Ангелуц А.А., Балакин А.В., Евдокимов М.Г., Есаулов М.Н., Назаров М.М., Ожередов И.А., и др. Характерные отклики биологических и наноразмерных систем в терагерцовом диапазоне частот. *Квантовая электроника.* 2014; 44(7): 614-632. doi: 10.1070/QE2014v044n07ABEN015565

36. Иомдина Е.Н., Селиверстов С.В., Сианосян А.А., Теплякова К.О., Русова А.А., Гольцман Г.Н. Терагерцовое сканирование для оценки содержания воды в роговице и склере. *Современные технологии в медицине.* 2018; 4: 143-150. doi: 10.17691/stm2018.10.4.17

37. Сафонова Т.Н., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Современные методы исследования стабильности слезной пленки. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135(5): 92-98. doi: 10.17116/oftalma201913505192

38. Кекконен Э.А., Коновко А.А., Ли Ю.С., Ли И.М., Ожередов И.А., Парк К.Х., и др. Оценка степени гидратации тканей глазной поверхности методом терагерцовой рефлектометрии. *Квантовая электроника.* 2020; 50(1): 61-68.

39. Сикач Е.И., Сафонова Т.Н., Ожередов И.А., Прокопчук М.Н., Мищенко М.Д., Листопадская Ю.В. Непрерывная терагерцовая рефлектометрия: возможности и перспективы нового метода оценки степени гидратации роговицы. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020; 4: 126. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-104-105

40. Sung S, Dabironezare S, Llombart N, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, et al. Optical system design for noncontact, normal incidence, THz imaging of *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 1-12. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2771754

41. Sung S, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, Nowroozi B, Garritano J, et al. THz imaging system for *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 27-37. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2775445

42. Yao J, Ma J, Zhao J, Qi P, Li M, Lin L, et al. Corneal hydration assessment indicator based on terahertz time domain spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(4): 2073-2084. doi: 10.1364/BOE.387826

43. Ke L, Wu QYS, Zhang N, Yang Z, Teo EPW, Mehta JS, et al. Terahertz spectroscopy analysis of human corneal sublayers. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043011. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043011

44. Ke L, Zhang N, Wu QYS, Gorelik S, Abdelaziem A, Liu Z, et al. *In vivo* sensing of rabbit cornea by terahertz technology. *J Biophotonics.* 2021; e202100130. doi: 10.1002/jbio.202100130

45. Smolyanskaya OA, Schelkanova IJ, Kulya MS, Odlyanitskiy EL, Goryachev IS, Тсупкин AN, et al. Glycerol dehydration of native and diabetic animal tissues studied by THz-TDS and NMR methods. *Biomed Opt Express.* 2018; 9(3): 1198-1215. doi: 10.1364/BOE.9.001198

46. Musina GR, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Gavdush AA, Ulitko VE, Cherkasova OP, et al. Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics. *J Biophotonics.* 2020; 13(12): e202000297. doi: 10.1002/jbio.202000297

47. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Система глазной поверхности. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(1): 96-103. doi: 10.17116/oftalma2015131196-102

48. Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001

49. Ozheredov I, Prokopchuk M, Safonova T, Sikach E, Solyankin P, Angeluts A, et al. Application of THz radiation for in situ control of eye cornea hydration level. *EPJ Web of Conferences*. 2018; 195: 10009. doi: 10.1051/epjconf/201819510009
50. Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Распространенность синдрома «сухого глаза» в России. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2021; 21(2): 96-102. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
51. Geyko IA, Smolyanskaya OA, Sulatskiy MI, Parakhuda SE, Sedykh EA, Zabolotniy AG, et al. Impact of terahertz radiation on the epithelialization rate of scarified Cornea. In: Lilge LL, Sroka R (eds). *Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII: Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics*. 2015; 9542: 954. doi: 10.1117/12.2183866
52. Zabolotniy AG. The study of interaction of terahertz radiation with the cornea in experiment *in vivo*. *J Clin Exp Ophthalmol* 2017; 8: 4. doi: 10.4172/2155-9570-C1-065
53. Iomdina EN, Seliverstov SV, Teplyakova KO, Jani EV, Pozdnyakova VV, Polyakova ON, et al. Terahertz scanning of the rabbit cornea with experimental UVB-induced damage: *In vivo* assessment of hydration and its verification. *J Biomed Opt*. 2021; 26(4): 043010. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043010
54. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes, or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 793. doi: 10.3390/ijerph13080793
55. Liu YC, Ke L, Yang SWQ, Nan Z, Teo EPW, Lwin NC, et al. Safety profiles of terahertz scanning in ophthalmology. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2448. doi: 10.1038/s41598-021-82103-9
56. Сафонова Т.Н., Федоров А.А., Сурнина З.В., Сикач Е.И., Ожередов И.А. Экспериментальное обоснование безопасности применения терагерцового излучения для анализа изменений гидратации роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(3): 58-67. doi: 10.17116/oftalma202113703158
8. Bagraev NT, Klyachkin LE, Malyarenko AM, Novikov BA. Terahertz silicon sources in medicine. *Biotekhnosfera*. 2015; 41(5): 64-79. (In Russ.).
9. Reukov AS, Naimushin AV, Simakov KV, Moroshkin VS, Kozlenok AV, Presnukhina AP. Use of infrared radiation modulated by terahertz frequencies in complex therapy of patients with acute ischemic stroke. *Arterial Hypertension*. 2016; 22(1): 94-102. (In Russ.).
10. Nazarov MM, Shkurinov AP, Kuleshov EA, Tuchin VV. Terahertz time-domain spectroscopy of biological tissues. *Quantum Electronics*. 2008; 38(7): 647-654. (In Russ.).
11. Hwang Y, Ahn J, Mun J, Bae S, Jeong YU, Vinokurov NA, Kim P. *In vivo* analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy. *Opt Express*. 2014; 22(10):11465-11475. doi: 10.1364/OE.22.011465
12. Gareev G, Luchinin V. Application of terahertz radiation in biology and medicine. *Nanoindustry*. 2014; 52(6): 34-44. (In Russ.).
13. Dabouis V, Chancerelle Y, Crouzier D, Debouzy JC. A la frontière onde-lumière: Que peuvent apporter les techniques térahertz (THz) dans le domaine de la santé? [What's new in biomedical applications for terahertz (THz) technology]. *Med Sci (Paris)*. 2009; 25(8-9): 739-743. [In French]. doi: 10.1051/medsci/2009258-9739
14. Son JH. Principle and applications of terahertz molecular imaging. *Nanotechnology*. 2013; 24(21): 214001. doi: 10.1088/0957-4484/24/21/214001
15. Zhizhin GN, Nikitin AK, Loginov AP, Golovtsov NI, Ryzhova TA. Elaboration of THz surface plasmon spectroscopy method. *Discrete and Continuous Models and Applied Computational Science*. 2008; (1): 54-65. (In Russ.).
16. Pickwell-MacPherson E, Wallace VP. Terahertz pulsed imaging – A potential medical imaging modality? *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009; 6(2): 128-134. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.07.002
17. Qi N, Zhang ZY, Xiang YH. [Application of terahertz technology in medical testing and diagnosis]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2013; 33(8): 2064-2070. [In Chinese].
18. Smolyanskaya O, Chernomyrdin N, Konovko A, Zaytsev K, Ozheredov I, Cherkasova O, et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids. *Prog Quantum Electron*. 2018; 62: 1-77.
19. Bajwa N, Au J, Jarrahy R, Sung S, Fishbein MC, Riopelle D, et al. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment. *Biomed Opt Express*. 2016; 8(1): 460-474. doi: 10.1364/BOE.8.000460
20. Tewari P, Taylor ZD, Bennett D, Singh RS, Culjat MO, Kealey CP, et al. Terahertz imaging of biological tissues. *Stud Health Technol Inform*. 2011; 163: 653-657.
21. Ezerskaya AA, Romanov IV, Smolyanskaya OA, Grachev YaV. Early caries diagnosis of teeth hard tissues by terahertz range laser radiation. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. 2011; 76(6): 92-97. (In Russ.).
22. Usanov DA, Romanova NV, Saldina EA. Prospects and trends in the development of terahertz technologies: Patent landscape. *The Economics of Science*. 2017; 3(3): 189-202. (In Russ.).
23. Shen YC. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *Int J Pharm*. 2011; 417(1-2): 48-60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.012
24. Haaser M, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coat-

REFERENCES

1. Lee YS. *Principles of terahertz science and technology*. NY: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-09540-0
2. Shumyatsky P, Alfano RR. Terahertz sources. *J Biomed Opt*. 2011; 16(3): 033001. doi: 10.1117/1.3554742
3. Guerboukha H, Nallappan K, Skorobogatiy M. Toward real-time terahertz imaging. *Adv Opt Photon*. 2018; 10: 843-938. doi: 10.1364/AOP.10.000843
4. Maiskaya V. Mastering the terahertz gap. Semiconductors are invading the submillimeter range. *Electronics: Science, Technology, Business*. 2011; 8: 74-87. (In Russ.).
5. Ramundo-Orlando A, Gallerano GP. Terahertz radiation effects and biological applications. *J Infrared Milli Terahz Waves*. 2009; 30: 1308-1318. doi: 10.1007/s10762-009-9561-z
6. Betsky OV. Pioneering work on millimeter electromagnetic biology carried out at the IRE RAS. *Biomedical Radioelectronics*. 2003; 8: 11-20. (In Russ.).
7. Betsky OV, Lebedeva N.N. Biological effects of low intensity millimeter waves (review). *Biomedical Radioelectronics*. 2015; 1: 31-47. (In Russ.).

- ings – A review. *Int J Pharm.* 2013; 457(2): 510-520. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.053
25. Kim KW, Kim KS, Kim H, Lee SH, Park JH, Han JH, et al. Terahertz dynamic imaging of skin drug absorption. *Opt Express.* 2012; 20(9): 9476-9484. doi: 10.1364/OE.20.009476
 26. Sterczewski LA, Westberg J, Yang Y, Burghoff D, Reno J, Hu Q, et al. Terahertz hyperspectral imaging with dual chip-scale combs. *Optica.* 2019; 6: 766-771. doi: 10.1364/OPTICA.6.000766
 27. Vit VV. *The structure of a healthy human system.* Odessa: Astroprint; 2003. (In Russ.).
 28. Ozheredov I, Prokopchuk M, Mischenko M, Safonova T, Solyankin P, Larichev A, et al. *In vivo* THz sensing of the cornea of the eye. *Laser Phys. Lett.* 2018; 15: 055601. doi: 10.1088/1612-202X/aaac76
 29. Avetisova SE, Egorova EA, Moshetova LK, Neroeva VV, Takhchidi KhP. Diseases of the cornea and sclera. In: *Ophthalmology: national guidelines.* Moscow.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
 30. Zaytsev KI, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Komandin GA, Lavrukhin DV, Reshetov IV, et al. Application of terahertz technologies in biophotonics. Part 1: Methods of terahertz spectroscopy and imaging of tissues. *Photonics Russia.* 2019; 13(7): 680-687. (In Russ.). doi: 10.22184/1992-7296.FRos.2019.13.7.680.687
 31. Bennett DB, Taylor ZD, Tewari P, Singh RS, Culjat MO, Grundfest WS, et al. Terahertz sensing in corneal tissues. *J Biomed Optics.* 2011; 16(5): 057003. doi: 10.1117/1.3575168
 32. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: *In vivo* sensing and imaging results. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 184-196. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392628
 33. Taylor ZD, Garritano J, Sung S, Bajwa N, Bennett DB, Nowroozi B, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: Electromagnetic modeling and analysis. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2015; 5(2): 170-183. doi: 10.1109/TTHZ.2015.2392619
 34. Zabolotny AG, Sakhnov SN, Parakhuda SE, Smolyanskaya OA, Yezerskaya AA, Geyko IA. Study of the terahertz beam interaction with the eye surface – Fibrous tunic of eyeball, cornea and sclera in experiment. *Vestnik of Orenburg State University.* 2012; 148(12): 50-54. (In Russ.).
 35. Angeluts AA, Balakin AV, Evdokimov MG, Esaulkov MN, Nazarov MM, Ozheredov IA, et al. Characteristic responses of biological and nanoscale systems in the terahertz frequency. *Quantum Electronics.* 2014; 44(7): 614-632. (In Russ.). doi: 10.1070/QE2014v-044n07ABEH015565
 36. Iomdina EN, Seliverstov SV, Sianosyan AA, Teplyakova KO, Rusova AA, Goltsman GN. Terahertz scanning for evaluation of corneal and scleral hydration. *Modern Technologies in Medicine.* 2018; 4: 143-150. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2018.10.4.17
 37. Safonova TN, Sikach EI, Ozheredov IA. Current methods of the tear film stability assessment. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019; 135(5): 92-98. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913505192
 38. Kekkonen EA, Konovko AA, Li YuS, Li IM, Ozheredov IA, Park KKh, et al. Assessment of the degree of hydration of ocular surface tissues using THz reflectometry. *Quantum Electronics.* 2020; 50(1): 61-68. (In Russ.).
 39. Sikach EI, Safonova TN, Ozheredov IA, Prokopchuk MN, Mishchenko MD, Listopadskaya YuV. Continuous terahertz reflectometry: Possibilities and prospects of a new method for assessing the degree of corneal hydration. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020; 4: 126. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-104-105
 40. Sung S, Dabironezare S, Llombart N, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, et al. Optical system design for noncontact, normal incidence, THz imaging of *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 1-12. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2771754
 41. Sung S, Selvin S, Bajwa N, Chantra S, Nowroozi B, Garritano J, et al. THz imaging system for *in vivo* human cornea. *IEEE Trans Terahertz Sci Technol.* 2018; 8(1): 27-37. doi: 10.1109/TTHZ.2017.2775445
 42. Yao J, Ma J, Zhao J, Qi P, Li M, Lin L, et al. Corneal hydration assessment indicator based on terahertz time domain spectroscopy. *Biomed Opt Express.* 2020; 11(4): 2073-2084. doi: 10.1364/BOE.387826
 43. Ke L, Wu QYS, Zhang N, Yang Z, Teo EPW, Mehta JS, et al. Terahertz spectroscopy analysis of human corneal sublayers. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043011. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043011
 44. Ke L, Zhang N, Wu QYS, Gorelik S, Abdelaziem A, Liu Z, et al. *In vivo* sensing of rabbit cornea by terahertz technology. *J Biophotonics.* 2021; e202100130. doi: 10.1002/jbio.202100130
 45. Smolyanskaya OA, Schelkanova IJ, Kulya MS, Odlyanitskiy EL, Goryachev IS, Tsyarkin AN, et al. Glycerol dehydration of native and diabetic animal tissues studied by THz-TDS and NMR methods. *Biomed Opt Express.* 2018; 9(3): 1198-1215. doi: 10.1364/BOE.9.001198
 46. Musina GR, Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Gavdush AA, Ulitko VE, Cherkasova OP, et al. Optimal hyperosmotic agents for tissue immersion optical clearing in terahertz biophotonics. *J Biophotonics.* 2020; 13(12): e202000297. doi: 10.1002/jbio.202000297
 47. Safonova TN, Pateiuk LS. Ocular surface system integrity. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2015; 131(1): 96-103. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2015131196-102
 48. Wolffsohn J, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001
 49. Ozheredov I, Prokopchuk M, Safonova T, Sikach E, Solyankin P, Angeluts A, et al. Application of THz radiation for *in situ* control of eye cornea hydration level. *EPJ Web of Conferences.* 2018; 195: 10009. doi: 10.1051/epjconf/201819510009
 50. Onufriichuk ON, Kuroyedov AV. Prevalence of dry eye disease in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2021; 21(2): 96-102. (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
 51. Geyko IA, Smolyanskaya OA, Sulatskiy MI, Parakhuda SE, Sedykh EA, Zabolotny AG, et al. Impact of terahertz radiation on the epithelialization rate of scarified Cornea. In: Lilje LL, Sroka R (eds). *Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII: Proceedings of SPIE-OSA Biomedical Optics.* 2015; 9542: 954. doi: 10.1117/12.2183866
 52. Zabolotny AG. The study of interaction of terahertz radiation with the cornea in experiment *in vivo.* *J Clin Exp Ophthalmol* 2017; 8: 4. doi: 10.4172/2155-9570-C1-065
 53. Iomdina EN, Seliverstov SV, Teplyakova KO, Jani EV, Pozdniakova VV, Polyakova ON, et al. Terahertz scanning of the rabbit cornea with experimental UVB-induced damage: *In vivo* assessment of hydration and its verification. *J Biomed Opt.* 2021; 26(4): 043010. doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043010
 54. Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, et al. Twenty four-hour exposure to a 0.12 THz electromagnetic field does not affect the genotoxicity, morphological changes,

or expression of heat shock protein in HCE-T cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13: 793. doi: 10.3390/ijerph13080793

55. Liu YC, Ke L, Yang SWQ, Nan Z, Teo EPW, Lwin NC, et al. Safety profiles of terahertz scanning in ophthalmology. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2448. doi: 10.1038/s41598-021-82103-9

56. Safonova TN, Fedorov AA, Surnina ZV, Sikach EI, Ozheredov IA. Experimental investigation of the safety of terahertz radiation in corneal hydration assessment. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2021; 137(3): 58-67. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113703158

Сведения об авторах

Заболотный Александр Григорьевич – кандидат медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научного отдела, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: nok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6022-1708>

Гейко Ирина Александровна – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: geiko.irina@mail.ru

Балагов Латмир Мухамедович – аспирант кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: latmir.temirka@yandex.ru

Information about the authors

Alexander G. Zabolotniy – Cand Sc. (Med.), Docent, Chief Research Officer, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Kuban State Medical University, e-mail: nok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6022-1708>

Irina A. Geiko – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: geiko.irina@mail.ru

Latmir M. Balagov – Postgraduate at the Department of Eye Diseases Kuban State Medical University, e-mail: latmir.temirka@yandex.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

РЕЗУЛЬТАТЫ КРИОХИРУРГИИ ХАЛАЗИОНА С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ

Стеблюк А.Н.¹,
Гюнтер В.Э.²,
Ходоренко В.Н.²,
Быкова Е.В.¹,
Авакимян Р.А.¹,
Гейко И.А.¹,
Дмитриева А.Л.¹

¹ Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6, Россия)

² НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института имени академика В.Д. Кузнецова, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634045, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, 17, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Стеблюк Алексей Николаевич,
e-mail: office@okocentr.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. На приёме у офтальмолога довольно часто встречаются пациенты с патологическими состояниями век, недовольные эффективностью проведённого традиционного хирургического лечения.

Цель исследования. Оценка функционального состояния придаточного аппарата глаза после криодеструкции халазиона с повышенным риском осложнений с использованием современной криохирургической аппаратуры.

Материал и методы. Клинические исследования проводились у 254 пациентов (277 глаз) с халазионом, включая осложнённое течение заболевания, с проведением криодеструкции халазиона при помощи автономного крио-аппликатора из пористо-проницаемого никелида титана.

Результаты. Криосистемы нового поколения по сравнению с известными промышленными криоаппаратами отличаются новыми свойствами. Они позволяют значительно повысить качество криолечения в хирургии за счёт более чёткой локализации криовоздействия и большой скорости отвода тепла с поверхности изменённых тканей без повреждения окружающих тканей. В зависимости от величины патологического образования, длительности экспозиции, кратности повторений аппликаций за сеанс регрессия халазиона наступала в течение 1–1,5 месяца с сохранением целостности интермаргинального пространства и функционального состояния века.

Заключение. Анализ полученных данных свидетельствует о высокой клинической и косметической эффективности криохирургии халазиона века с использованием автономного криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана.

Ключевые слова: криохирургия, халазион, криоаппликатор, никелид титана

Статья поступила: 28.08.2021

Статья принята: 02.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Стеблюк А.Н., Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Быкова Е.В., Авакимян Р.А., Гейко И.А., Дмитриева А.Л. Результаты криохирургии халазиона с повышенным риском осложнений. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 181-189. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.21

RESULTS OF CHALAZION CRYOSURGERY WITH AN INCREASED RISK OF COMPLICATIONS

Steblyuk A.N.¹,
Gunter V.E.²,
Khodorenko V.N.²,
Bykova E.V.¹,
Avakimyan R.A.¹,
Geyko I.A.¹,
Dmitrieva A.L.¹

¹ Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Krasnykh Partizan str. 6,
Krasnodar 350012, Russian Federation)

² Research Institute of Medical
Materials and Shape Memory
Impalnts, Siberian Physical Technical
Institute, Tomsk State University
(Devyatnadsatoy Gvardeiskoy
divizii str. 17, Tomsk 634045,
Russian Federation)

³ Kuban State Medical University
(Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar
350063, Russian Federation)

Corresponding author:
Aleksey N. Steblyuk,
e-mail: office@okocentr.ru

ABSTRACT

Background. At an appointment with an ophthalmologist, patients with pathological conditions of the eyelids are often dissatisfied with the effectiveness of the traditional surgical treatment.

The aim: assessment of the functional state of the eye adnexa after cryodestruction of the chalazion with an increased risk of complications using modern cryosurgical equipment.

Material and methods. Clinical studies were carried out in 254 patients (277 eyes) with chalazion, including a complicated course of the disease, with cryodestruction of the chalazion using an autonomous cryoapplicator made of porous-permeable titanium nickelide.

Results. Cryosystems of the new generation, in comparison with the well-known industrial cryoapparatus, differ in new properties. They can significantly improve the quality of cryotherapy in surgery due to a clearer localization of cryotherapy and a high rate of heat removal from the surface of altered tissues without damaging the surrounding tissues. Depending on the size of the pathological formation, the duration of the exposure, the frequency of repetitions of the applications during the session, the regression of the chalazion occurred within 1–1.5 months with the preservation of the integrity of the intermarginal space and the functional state of the eyelid.

Conclusion. Analysis of the data obtained indicates a high clinical and cosmetic efficiency of cryosurgery of the eyelid chalazion using an autonomous cryoapplicator made of porous-permeable titanium nickelide.

Key words: cryosurgery, chalazion, cryoprobe, titanium nickelide

Received: 28.08.2021
Accepted: 02.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Steblyuk A.N., Gunter V.E., Khodorenko V.N., Bykova E.V., Avakimyan R.A., Geyko I.A., Dmitrieva A.L. Results of chalazion cryosurgery with an increased risk of complications. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 181-189. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.21

ОБОСНОВАНИЕ

Довольно часто на приёме у офтальмолога обследуются пациенты с патологическими состояниями век с жалобами на недостаточную эффективность проведённого лечения, в том числе и пациенты, недовольные результатами традиционного хирургического лечения. Сложность в том, что самыми распространёнными среди всех глазных заболеваний являются воспалительные заболевания придаточного аппарата глаза – век и конъюнктивы, – и как следствие этого у пациентов может появляться локальное подкожное единичное или множественное опухолеподобное образование (халазион), зачастую видимое невооружённым глазом. Причины возникновения многофакторные: халазион ассоциируется с группой заболеваний, сопровождающихся поражением краёв век, хроническими блефаритами, угревой сыпью, офтальморозацеа [1]. Из паразитарных и инфекционных заболеваний, провоцирующих халазион, можно отметить демодекоз, лейшманиоз, туберкулёз, частые вирусные инфекции [2, 3]. Нарушение пассажа секрета мейбомиевых желёз может быть связано с сахарным диабетом, дисфункцией пищеварительного тракта, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, аллергическими заболеваниями, себорейным дерматитом, гиперхолестеринемией, иммунодефицитами и др. [4, 5, 6].

Известно, что халазион представляет собой хронический неинфекционный вяло протекающий воспалительный процесс сальных желёз века, поражающий мейбомиевы железы, с преобладанием пролиферации и гиперплазии в области желёз хряща века на фоне нарушения микроциркуляции. Мейбомит и блефарит располагают к образованию халазиона, так как воспаление приводит к блокированию выводного протока мейбомиевой железы, закупорке секрета и последующему отёку. Клинически это приводит к безболезненному твёрдому узелку века [7]. В зависимости от глубины поражения халазион может быть поверхностным, представляя собой образование кистозного (воспаление в мейбомиевой железе) и солидного типов – гранулёма при халазионе, когда секрет халазиона выходит через микро-разрывы за пределы капсулы в ткань века (воспаление в самом хряще века). Клинически эти формы мало чем отличаются, но в любом варианте приводят к стойким косметическим дефектам и угрозе функционального нарушения в работе придаточного аппарата. Халазион – довольно распространённый вид патологии век, доля которого в общей структуре заболеваний век составляет 7,4 %. Халазион склонен к спонтанному вскрытию и рассасыванию в течение 2–8 недель, но если этого не происходит, патологическое очаговое образование может беспокоить пациента значительно дольше [4]. Содержимое халазиона: гистологически обнаруживается липогранулёматозное гнойное образование, окружённое псевдокапсулой, содержащее нейтрофилы, плазматические клетки, лимфоциты, гистиоциты и гигантские клетки, что указывает на наличие воспаления.

В настоящее время используются разнообразные методы хирургического лечения патологических очаговых заболеваний век: традиционный – инструментальный, лазерная абляция, диатермокоагуляция, методы радио-, фото- и криокоагуляции. Основным методом лечения халазиона – хирургический (инструментальный); при недостаточном иссечении капсулы в ходе операции нередко наблюдается рецидивирование патологического процесса. В литературных источниках описаны и другие осложнения: инфекционные, геморрагические, эрозии роговицы, частичный парез леватора верхнего века, заворот века, трихиаз, мадароз, деформация век, депигментация кожи и другие [8]. Высокий риск осложнений в результате традиционной хирургии данного заболевания имеет место при множественном халазионе, рецидивирующем халазионе, вскрывшемся или воспалительно изменённом халазионе, при локализации халазиона в области слёзных путей, краевом халазионе, халазионе, «маскирующемся» под опухоль, а также в случае погрешности техники при любом халазионе. Определённый успех в лечении халазиона, по результатам исследований О.А. Фальбуш (1989), связан с криоодействием. Однако технические возможности ранее используемой криоаппаратуры не позволяли единичными аппликациями добиться полного рассасывания халазиона.

В настоящее время методология криогенного лечения в офтальмологии успешно реализуется при помощи автономных криоаппликаторов из пористо-проницаемого никелида титана с заданной сквозной пористостью и соответствующей структурой пор. Это криосистемы нового поколения, отечественного производства, они длительно сохраняют криогенные свойства, приводят к получению сверхнизкой «азотной» температуры на поверхности объекта и не прилипают к тканям, механизм репаративных процессов в области криоодействия достаточно оптимизирован. Реализуются все возможности криогенного лечения: криохирургия, криотерапия и комбинированное воздействие. Криогенное хирургическое лечение применяется у пациентов с патологическими очаговыми образованиями придаточного аппарата глаза, окологлазничной области при воспалительных, опухолевых, дистрофических заболеваниях век и конъюнктивы [9, 10]. Имеется разрешение Министерства здравоохранения России на применение криоаппликаторов из пористо-проницаемого никелида титана в медицинской практике: регистрационное удостоверение комплекта криоаппликаторов с рабочим элементом из пористого никелида титана № ФСР 2008/03143 от 5.08.2008. Изложенное обуславливает целесообразность клинической оценки использования криодеструкции халазиона, в том числе с осложнённым течением заболевания, автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана как альтернативы традиционному хирургическому методу лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность криохирургии халазиона с повышенным риском осложнений при использовании конструкций криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом клинического исследования стали 254 пациента (277 глаз) с халазионом. Всем пациентам проведена локальная гипотермия халазиона века автономным криоаппликатором из пористо-проницаемого никелида титана. Ранее 21 (8,3 %) пациенту проводилось традиционное хирургическое лечение халазиона. Среди наблюдавшихся было 120 (47,3 %) мужчин и 134 (52,7 %) женщины в возрасте от 15 до 83 лет (средний возраст – $37,46 \pm 3,7$ года). У всех пациентов был собран анамнез с выяснением обстоятельств возникновения заболевания и сопутствующих факторов, приводящих к появлению халазиона, проведённого ранее лечения и наличия сопутствующих заболеваний глаз. Всем больным проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, кератометрию, компьютерную периметрию, тонометрию, ультразвуковые исследования (эхобиометрию, эхоскопию), биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию. По показаниям проводилось лабораторное исследование: осмотр на демодекс и анализ посева с конъюнктивы. В единичных случаях требовалось проведение общего клинического обследования.

Использовался автономный криоаппликатор из пористо-проницаемого никелида титана (Россия), основу рабочего элемента которого составляет крионоситель в виде пористого никелид-титанового стержня с определённой стационарной формой (пинцетный, конический, цилиндрический) и различным диаметром наконечника – 1,5, 2,5, 3 или 5 мм. В зависимости от локализации и размеров халазиона (0,2–0,9 см) подбирались форма рабочего элемента и диаметр наконечника инструмента. Температура рабочей части криоаппликатора составляет -196°C . Наполненный жидким азотом, инструмент из пористого никелида титана сохраняет температуру, близкую к температуре кипения азота, 1–1,5 мин, и в течение этого времени наиболее высок эффект криохирургических манипуляций [10].

Оперативное лечение проводилось в амбулаторных условиях. Операции выполнялись в положении больного лёжа на спине при достаточном боковом освещении, и реже – под щелевой лампой в положении сидя. Перед воздействием холодом выполнялась местная анестезия двукратной инстилляцией в конъюнктивальный мешок 0,4%-го раствора инокаина. Пациентам с аллергией на анестетики эпibuльбарная анестезия не проводилась. Из микроинструментов использовались стерильный микропинцет, окончательный зажим, автономный криоаппликатор из пори-

сто-проницаемого никелида титана (Россия), адаптированный к работе на придаточном аппарате глаза, а также аппарат Дьюара (Россия), заполненный жидким азотом. Стерилизация криоинструмента производилась в день криотерапии в системе STERRAD® NX (США) с последующим применением жидкого азота. Криогенное воздействие осуществлялось контактной аппликацией объёмного элемента из пористо-проницаемого никелида титана, охлаждённого в жидком азоте, с экспозицией 30–45 секунд с кратностью повторений 3 за сеанс. В зависимости от локализации халазиона, его объёма выполнялось от 1 до 3 сеансов. Фотодинамическое наблюдение проводилось на фото-щелевой лампе Торсон (Япония), оснащённой системным компьютерным блоком и специализированным программным обеспечением.

Критерии и методы оценки эффекта проведённого лечения были следующими: анализу подвергнуты основные клинические эффекты (объективный, субъективный); отслежена фотодинамика результатов неинвазивного криохирургического метода лечения в сроки 1, 7 и 21 сутки, 1 и 2 месяца, 1 год. Проанализированы все случаи неудовлетворительного лечения, приводившие к повторным сеансам криовоздействия до полного излечения. После восстановления покровных тканей, исчезновения халазиона динамическое наблюдение прекращалось. Повторное комплексное офтальмологическое обследование проводилось через 1 год. Работа подтверждена патентом Российской Федерации (№ 2593353).

Все выполненные исследования проводились согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) и протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999). Критерием включения явилось добровольное согласие пациентов на лечение. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 30 от 17.09.2014).

Методика статистического анализа включала расчёт медианы (Me), верхнего (p75) и нижнего (p25) квартилей распределения. Статистическую значимость различий между группами определяли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни с определением уровня статистической значимости (p) при использовании компьютерной программы Statistica 6.15 for Windows (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Достигнутые результаты проведённого криохирургического лечения обусловлены соблюдением определённых технических приёмов. На начальном этапе криогенной операции халазион фиксировался окончательным зажимом и таким образом подготавливался для криовоздействия на него через кожу века или конъюнктиву. Выбор оперативного доступа определялся местом рас-

положения наиболее тонкой стенки капсулы халазиона или зоной предполагаемого его вскрытия. Время экспозиции криовоздействия на халазион составляло 30–45 с. После оттаивания замороженного участка в течение полуминуты процедуру криотермии повторяли в режиме такой же экспозиции. Длительность операции с подготовкой пациента при неосложнённом течении заболевания составляла 5–10 мин. Количество аппликаций на одно образование – от 2 до 4. При диаметре халазиона более 5–6 мм аппликации выполнялись с двух сторон – со стороны слизистой оболочки и кожного покрова – с увеличением количества аппликаций на один халазион до 4. При диаметре халазиона до 5 мм достаточно было одной процедуры независимо от доступа. Операционных осложнений не наблюдалось. Перифокальная реакция на криовоздействие проявлялась небольшим отёком с увеличением объёма халазиона в течение 2–3 дней в среднем на $2,8 \pm 1,1$ мм ($p < 0,05$), наличием локальных кровоизлияний на конъюнктиве.

В послеоперационном периоде медикаментозное лечение в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок пациентам не требовалось. В качестве противоотёчного действия назначалась наружная обработка кожи века в зоне криовоздействия раствором валокордина 2 раза в течение 5 дней. Нагноения в участках криодеструкции не наблюдалось. Повторный осмотр проводился через 3 недели после вмешательства для решения вопроса о необходимости проведения повторного криовоздействия. Регрессия халазиона независимо от варианта течения заболевания происходила постепенно в течение 1–1,5 мес. без применения дополнительного рассасывающего лечения.

У 76 пациентов (87 глаз; 31,4 %) наблюдалось обычное течение халазиона. Объектом нашего клинического наблюдения стали также 178 пациентов (190 глаз; 68,6 %) с осложнённым течением заболевания: с множественным халазионом – 25 пациентов (32 глаза; 16,9 %), с рецидивирующим халазионом – 21 пациент (21 глаз; 11 %), с воспалительно изменённым халазионом – 24 пациента (24 глаза; 12,6 %), с вскрывшимся халазионом – 28 пациентов (29 глаз; 15,3 %), с локализацией халазиона в области слёзных путей – 33 пациента (35 глаз; 18,4 %), с халазионом, «маскирующимся» под опухоль, – 26 пациентов (26 глаз; 13,7 %), с краевым халазионом – 21 пациент (23 глаза; 12,1 %), – которым проведена локальная гипотермия автономным аппликатором из пористо-проницаемого никелида титана в режиме, аналогичном использовавшемуся для лечения пациентов с обычным клиническим течением халазиона. При наличии множественного халазиона через 3 недели требовалась повторная процедура криодеструкции для полного рассасывания халазиона. При краевом халазионе (локализация в зоне интермаргинального пространства), воспалительно изменённом халазионе, вскрывшемся халазионе хирургия чаще откладывается, назначается консервативное лечение, и процесс затягивается на месяцы. Криогенное лечение способно изменить тактику ведения пациентов с осложнённым течением заболевания и ускорить их выздоровление. Динамическое наблюдение всей группы паци-

ентов в течение года дополнительной патологии со стороны органа зрения не выявило, рецидивов заболевания не наблюдалось. В отличие от традиционного хирургического метода лечения халазиона, известные послеоперационные осложнения после проведения криохирургического вмешательства не наблюдались. В ходе проведения повторного комплексного офтальмологического обследования у пациентов, перенёвших криодеструкцию халазиона, в отдалённые сроки наблюдения (1 год) улучшение остроты зрения было незначительным, статистически не значимым ($p > 0,1$). Результаты неинвазивного (бескровного) лечения показывают, что состояние кожного покрова придаточного аппарата глаза после криохирургии восстанавливается, регенерация кожи завершается в основном по варианту кожного типа реституцией поражённого участка с формированием сложной структуры кожи как органа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В аналогичное время, с 2016 по 2020 гг., в клинике по поводу халазиона были прооперированы традиционным хирургическим способом 503 пациента (545 глаз). Операционных осложнений не было. Повторное хирургическое лечение потребовалось 23 пациентам (25 глаз), из них с рецидивом халазиона – 7 пациентов, что составило 1,3 % послеоперационных осложнений.

Несмотря на преимущества криогенного лечения (криохирургии, криотерапии и комбинированного воздействия), данный метод имеет некоторые противопоказания, такие как непереносимость холода, возможная аллергическая реакция на холод, острые инфекционные заболевания, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, эпилепсия, острые сосудистые нарушения. Поэтому перед назначением холодной процедуры необходимо проконсультироваться с врачом, который должен установить индивидуальный курс криолечения в зависимости от офтальмологического статуса и общего состояния пациента.

По результатам наших исследований, у 155 (61 %) больных с халазионом присутствие клеща демодекс подтверждено лабораторно. Обследованием не охвачены все пациенты, и, предположительно, процент заражения демодексом у пациентов с халазионом может измениться в сторону его увеличения. При сочетании халазиона с демодекозным блефаритом возможно проведение комбинированного криовоздействия. Комбинированное воздействие включает и криотерапию, и криохирургию. Данное воздействие проводилось пациентам при халазионе в стадии его регрессии и на фоне сеансов криотерапии демодекозного блефарита. Комбинированное воздействие сопряжено с уменьшением дозировки криогенного воздействия в сравнении с криохирургическим по температурному показателю, сокращению длительности экспозиции, а также с увеличением кратности повторений циклов криовоздействия, характерного для криотерапии или переходящего в режим криотерапии. При этом методе исполь-

зуются криоапликаторы из никелида титана не только со статическими, но и с подвижными рабочими элементами различной конфигурации, предназначенные для криотерапии.

У пациентов с ослабленным иммунитетом, проходящих курс химиотерапии под наблюдением онколога, иногда нарушается работа мейбомиевых желёз, что провоцирует воспаление и способствует появлению халазиона. Однако при этом нельзя исключить вероятность метастазирования клеток злокачественной опухоли в ткани века. В таких случаях целесообразно проводить гистологическое исследование (инцизионную биопсию), во всех остальных случаях это исследование можно считать избыточным [11]. Под нашим наблюдением находились два пациента с халазионом, имитирующим

опухоль, после лечения у онколога; в результате проведения трёх сеансов криодеструкции через 2 месяца образование регрессировало без рецидива. Нами широко используется метод визуализации при помощи фотоцелевой лампы с возможностью динамического фотоконтроля, оснащённой системным компьютерным блоком и специализированным программным обеспечением. Данный метод подтверждает свою востребованность, и должен выйти на уровень стандартизации для неинвазивного криохирургического лечения опухолеподобных образований и опухолей придаточного аппарата глаза. Приводим примеры клинического наблюдения с использованием перспективного метода визуализации – фотодинамического контроля на фотоцелевой лампе (рис. 1–8).



РИС. 1.
Пациент И., 28 лет. Диагноз: воспалительно-изменённый халазион; до криолечения

FIG. 1.
Patient I., 28 years old. Diagnosis: inflammation altered chalazion; before cryotherapy



РИС. 2.
Пациент И., 28 лет. Состояние века через 1,5 мес. после криолечения

FIG. 2.
Patient I., 28 years old. Eyelid 1.5 months after cryotherapy

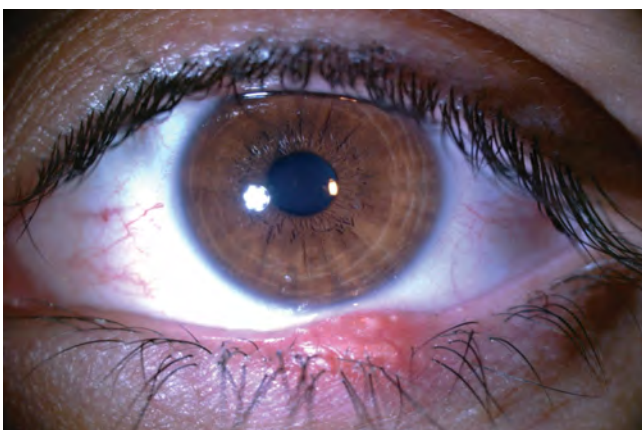


РИС. 3.
Пациентка В., 24 года. Диагноз: краевой халазион нижнего века (ОС); до криолечения

FIG. 3.
Patient V., 24 years old. Diagnosis: marginal chalazion of the lower eyelid (OS); before cryotherapy

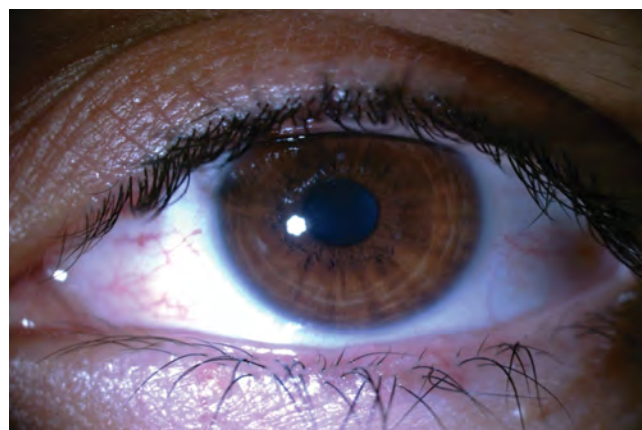


РИС. 4.
Пациентка В., 24 года. Через 1 месяц после криодеструкции краевого халазиона

FIG. 4.
Patient V., 24 years old. 1 month after cryodestruction of the marginal chalazion

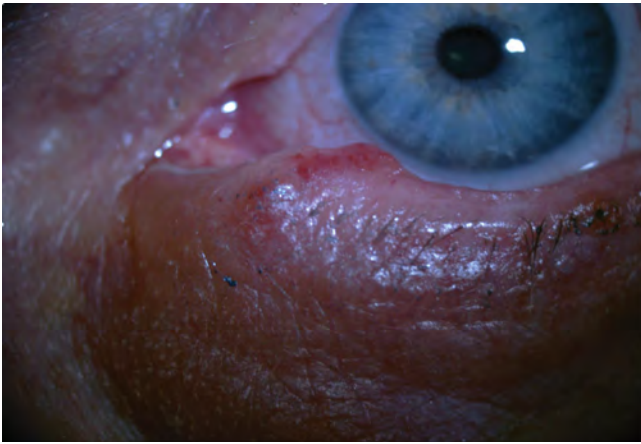


РИС. 5.
 Пациентка С., 62 года. Диагноз: халазион с имитацией опухоли нижнего века; до криолечения
FIG. 5.
 Patient S., 62 years old. Diagnosis: tumor mimicking chalazion of the lower eyelid; before cryotherapy

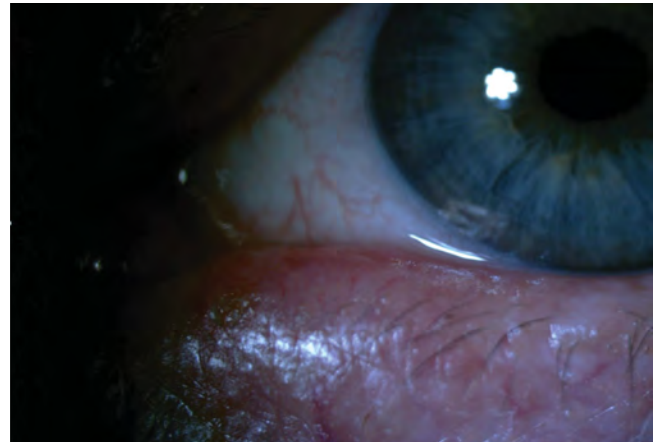


РИС. 6.
 Пациентка С., 62 года. Через 1,5 мес. после двух сеансов криохирургии
FIG. 6.
 Patient S., 62 years old. 1.5 months after two sessions of cryosurgery

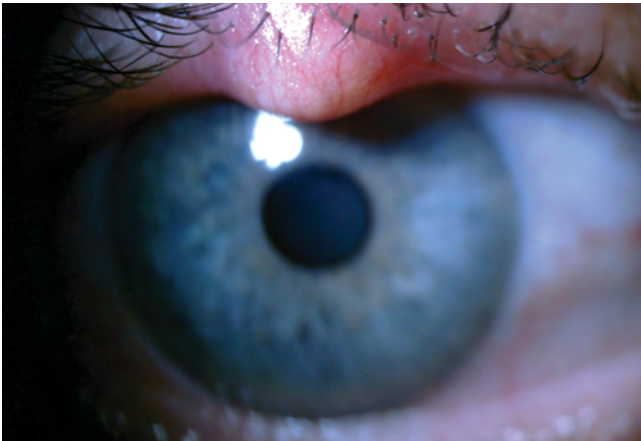


РИС. 7.
 Пациентка Ц., 51 год. Диагноз: халазион верхнего века; до криолечения
FIG. 7.
 Patient Ts., 51 years old. Diagnosis: chalazion of the upper lid; before cryotherapy



РИС. 8.
 Пациентка Ц., 51 год. Через 1 месяц после криодеструкции халазиона
FIG. 8.
 Patient Ts., 51 years old. 1 month after chalazion cryodestruction

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинических исследований по применению локального замораживания халазиона с повышенным риском осложнений при использовании конструкций криоаппликатора из пористо-проницаемого никелида титана, в отличие от традиционного хирургического лечения данного заболевания, показали высокую эффективность. В зависимости от величины патологического образования (0,2–0,9 см), длительности экспозиции (30–45 с), количества повторных аппликаций регрессия халазиона наступала в течение 1–1,5 месяца. Криохирургический способ лечения менее трав-

матичен, высокоэффективен, прост в выполнении, снижает зависимость от лекарственных средств, не приводит к временной утрате трудоспособности, менее затратный, экономически более выгодный для пациентов. Криогенный метод позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений, снизить риск образования дефектов тканей и улучшить функциональные и косметические результаты операции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пуликов А.Е., Силина Л.В., Филиппенко Н.Г., Письменная Е.В. Офтальморозацеа как особая форма осложнённого течения розовых угрей. *Актуальные проблемы медицины*. 2012; 22(141): 95-98..
2. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С. Роль клещей Demodex в развитии папуло-пустулезных дерматозов. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2014; 2: 43-46.
3. Фёдоров С.Н., Ярцева Н.С., Исмankулов А.О. *Глазные болезни*. М.: Издательский центр «Федоров»; 2000.
4. Lin X, Xu B, Zheng Y, Coursey TG, Zhao Y, Li J, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 3047867. doi: 10.1155/2017/3047867
5. Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A. The role of meibography in the diagnosis of meibomian gland dysfunction in ocular surface diseases. *Transl Vis Sci Technol*. 2019; 8(6): 6. doi: 10.1167/tvst.8.6.6
6. Osae EA, Steven P, Redfern R, Hanlon S, Smith CW, Rumbaut RE, et al. Dyslipidemia and meibomian gland dysfunction: Utility of lipidomics and experimental prospects with a diet-induced obesity mouse model. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(14): 3505. doi: 10.3390/ijms20143505
7. Сомов Е.Е. *Клиническая анатомия органа зрения человека*; 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
8. Передерий В.А. *Глазные болезни*. М.: Эксмо; 2008.
9. Стеблюк А.Н., Гюнтер В.Э., Бодня В.Н., Молокова О.А., Марченко Е.С., Церковная А.А. Клиническая эффективность криодеструкции доброкачественных опухолей придаточного аппарата глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12(2): 25-32.
10. Мельник Д.Д., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Чугуй Е.В., Ходоренко В.Н., Сысолятин П.Г., и др. Том 9. Пористо-проницаемые криоаппликаторы из никелида титана в медицине. В: *Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы*. Томск: Издательство НПП МИЦ; 2010.
11. Гришина Е.Е. Воспалительные заболевания век с позиции офтальмоонколога. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017; (3): 190-193.

Сведения об авторах

Стеблюк Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>

Гюнтер Виктор Эдуардович – доктор технических наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор, НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института имени академика В.Д. Кузнецова, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: guntsme@elefot.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Ходоренко Валентина Николаевна – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, заместитель директора, НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института имени академика В.Д. Кузнецова, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: guntsme@elefot.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

Быкова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Авакимян Рузанна Аваковна – заведующая отделом лечебного контроля, Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1134-4082>

Гейко Ирина Александровна – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9404-7509>

Дмитриева Анна Леонидовна – врач-офтальмолог кабинета лечебного контроля, Краснодарский филиал ФГБУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru

REFERENCES

1. Pulikov AE, Silina LV, Filippenko NG, Pismennaya EV. Ophthalmic rosacea as a special form of complicated course of rosacea. *Challenges in Modern Medicine*. 2012; 22(141): 95-98. (In Russ.).
2. Kubanov AA, Gallyamova YuA, Grevtseva AS. Role of Demodex mites in the development of papulopustular dermatoses. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2014; 2: 43-46. (In Russ.).
3. Fedorov SN, Yartseva NS, Ismankulov AO. *Eye diseases*. Moscow: Izdatelskiy tsentr "Fedorov"; 2000. (In Russ.).
4. Lin X, Xu B, Zheng Y, Coursey TG, Zhao Y, Li J, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 3047867. doi: 10.1155/2017/3047867
5. Robin M, Liang H, Rabut G, Augstburger E, Baudouin C, Labbé A. The role of meibography in the diagnosis of meibomian gland dysfunction in ocular surface diseases. *Transl Vis Sci Technol*. 2019; 8(6): 6. doi: 10.1167/tvst.8.6.6
6. Osae EA, Steven P, Redfern R, Hanlon S, Smith CW, Rumbaut RE, et al. Dyslipidemia and meibomian gland dysfunction: Utility of lipidomics and experimental prospects with a diet-induced obesity mouse model. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(14): 3505. doi: 10.3390/ijms20143505
7. Somov EE. *Clinical anatomy of the human eye*; 4th edition. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
8. Perederiy VA. *Eye diseases*. Moscow: Eksmo; 2008. (In Russ.).
9. Steblyuk AN, Gunter VE, Bodnya VN, Molokova OA, Marchenko ES, Tserkovnaya AA. Clinical efficacy of cryodestruction of benign ocular adnexa tumors. *Ophthalmology Journal*. 2019; 12(2): 25-32. (In Russ.).
10. Miller DD, Gunter VE, Dambaev GT, Chuguy EV, Khodorenko VN, Sysolyatin PG, et al. Volume 9. Porous and permeable cryoapplicators from nickelide titanium in medicine. In: *Medical materials and implants with shape memory*. Tomsk: Izdatelstvo NPP MITS; 2010. (In Russ.).
11. Grishina EE. Inflammatory diseases of the eyelids from the perspective of an ophthalmic oncologist. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2017; (3): 190-193. (In Russ.).

Information about the authors

Alexey N. Steblyuk – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9645-4538>

Viktor E. Gunter – Dr. Sc. (Tech.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director, Research Institute of Medical Materials and Shape Memory Impalnts, Siberian Physical Technical Institute, Tomsk State University, e-mail: guntsme@elefot.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Valentina N. Khodorenko – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Senior Research Officer, Deputy Director Research Institute of Medical Materials and Shape Memory Impalnts, Siberian Physical Technical Institute, Tomsk State University, e-mail: guntsme@elefot.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

Elena V. Bykova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Diagnostic Department, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Ruzanna A. Avakimyan – Head of the Medical Control Department, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1134-4082>

Irina A. Geiko – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9404-7509>

Anna L. Dmitrieva – Ophthalmologist of the Medical Control Department, Krasnodar Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@okocentr.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА ОТСЛОЕК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Козина Е.В.¹,
Сахнов С.Н.^{1,2},
Мясникова В.В.^{1,2},
Быкова Е.В.¹,
Аксенова Л.Е.¹

¹ Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, Россия)

² ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Козина Елена Владимировна,
e-mail: elena_eyedoc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Отслойка пигментного эпителия – отделение базальной мембраны ретинального пигментного эпителия от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха, встречающееся в 80 % случаев у пациентов с неоваскулярной возрастной макулодистрофией. Исходом антиангиогенной терапии отслойки пигментного эпителия может быть прилегание пигментного эпителия, формирование разрыва пигментного эпителия либо сохранение отслойки. Разрыв пигментного эпителия 3–4-й степени может приводить к резкому снижению остроты зрения. Большинство ретроспективных исследований подтверждает отсутствие доказанной корреляции между анатомическими и функциональными исходами при терапии отслоек пигментного эпителия в случаях сохранения целостности монослоя пигментного эпителия, в связи с чем основное внимание исследователей сосредоточено на исследовании морфологических особенностей отслойки пигментного эпителия в течение терапии ингибиторами ангиогенеза. Современные технологии спектральной оптической когерентной томографии позволяют оценивать детальные количественные параметры отслойки пигментного эпителия, такие как высота, ширина, наибольший линейный диаметр, площадь, объём и отражательная способность внутри отслойки. Группы отечественных и зарубежных авторов выделяют различные биомаркеры, фиксируемые на снимках оптической когерентной томографии. Динамическая регистрация подобных биомаркеров расширяет возможности клиницистов в прогнозировании морфологических изменений отслоек пигментного эпителия в течение терапии ингибиторами ангиогенеза, а также в оптимизации режимов назначения лечения с целью предотвращения осложнений в виде разрыва пигментного эпителия, приводящего к снижению остроты зрения. Современные методы глубокого машинного обучения и применение нейросетей позволяют достигать более высокой точности в дифференцировке типов ретинальных жидкостей и автоматизации количественного определения жидкости под пигментным эпителием. Данные технологии позволяют достигать высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой и повышать точность и скорость прогнозирования морфологических результатов лечения отслоек пигментного эпителия.

Ключевые слова: отслойка пигментного эпителия, неоваскулярная макулодистрофия, оптическая когерентная томография, разрыв пигментного эпителия, нейросеть, глубокое машинное обучение

Для цитирования: Козина Е.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Быкова Е.В., Аксенова Л.Е. Современные тенденции диагностики и прогнозирования результатов терапии ингибиторами ангиогенеза отслоек пигментного эпителия при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации с применением методов глубокого машинного обучения (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 190-203. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.22

Статья поступила: 23.08.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

MODERN TRENDS IN DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF RESULTS OF ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY OF PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING DEEP MACHINE LEARNING METHOD (LITERATURE REVIEW)

Kozina E.V. ¹,
Sakhnov S.N. ^{1,2},
Myasnikova V.V. ^{1,2},
Bykova E.V. ¹,
Aksenova L.E. ¹

¹ Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Krasnykh Partizan str. 6, Krasnodar 350012, Russian Federation)

² Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar 350063, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena V. Kozina,
e-mail: elena_eyedoc@mail.ru

ABSTRACT

Detachment of the pigment epithelium is the separation of the basement membrane of the retinal pigment epithelium from the inner collagen layer of Bruch's membrane, which occurs in 80 % of cases in patients with neovascular age-related macular degeneration. The outcome of anti-VEGF therapy for pigment epithelial detachment may be adherence of the pigment epithelium, the formation of pigment epithelium tear, or preservation of the detachment. The pigment epithelium tear of 3–4th degrees can lead to a sharp decrease in visual acuity.

Most retrospective studies confirm the absence of a proven correlation between anatomical and functional outcomes in the treatment of pigment epithelial detachment in cases of maintaining the integrity of the pigment epithelium monolayer, and therefore the main attention of researchers is focused on studying the morphological features of pigment epithelial detachment during therapy with angiogenesis inhibitors. Modern technologies of spectral optical coherence tomography make it possible to evaluate detailed quantitative parameters of pigment epithelium detachment, such as height, width, maximum linear diameter, area, volume and reflectivity within the detachment.

Groups of Russian and foreign authors identify various biomarkers recorded on optical coherence tomography images. Dynamic registration of such biomarkers expands the ability of clinicians to predict morphological changes in pigment epithelial detachment during anti-VEGF therapy, as well as to optimize treatment regimens to prevent complications in the form of pigment epithelium tear leading to a decrease in visual acuity.

Modern methods of deep machine learning and the use of neural networks allow achieving higher accuracy in differentiating the types of retinal fluids and automating the quantitative determination of fluid under the pigment epithelium. These technologies allow achieving a high level of compliance with manual expert assessment and increasing the accuracy and speed of predicting morphological results of treatment of pigment epithelium detachments.

Key words: *retinal pigment epithelium detachment, neovascular macular degeneration, optical coherence tomography, retinal pigment epithelium tear, neural network, deep machine learning*

Received: 23.08.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Kozina E.V., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Bykova E.V., Aksenova L.E. Modern trends in diagnostics and prediction of results of anti-vascular endothelial growth factor therapy of pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration using deep machine learning method (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 190-203. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.22

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОТСЛОЕК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) – патологическое изменение в макулярной зоне, при котором базальная мембрана ретинального пигментного эпителия (ПЭ) отделяется от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха. Причиной ОПЭ может стать формирование под ней фиброваскулярной мембраны, скопление друзеноидного материала, жидкости или крови. По данным различных авторов, ОПЭ может возникнуть до 80 % случаев при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (н-ВМД) [1]. Определяют 6 типов отслоек пигментного эпителия: 1) друзеноидные ОПЭ – возникают на фоне сливных друз; 2) псевдовителлоформные ОПЭ – гистологически вызваны скоплением разрушенных органоидов пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов; 3) серозные ОПЭ – развиваются вследствие нарушения диффузии жидкости между ПЭ и хориокапиллярами из-за дегенерации гидрофобного барьера мембраны Бруха; 4) серозные васкулярные ОПЭ – возникают в случаях прорастания хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) под ПЭ, в 32–39 % случаев переходят в васкулярные; 5) фиброваскулярные ОПЭ – определяются в случаях, если ХНВ выполняет более 60 % объёма ОПЭ; 6) геморрагические ОПЭ – отслойки, осложняющиеся кровоизлияниями под пигментный эпителий из новообразованных сосудов [2]. Один из морфологических исходов развития ОПЭ при н-ВМД – формирование разрыва пигментного эпителия (РПЭ). РПЭ представляет собой дефект монослоя ретинального пигментного эпителия между зоной атрофии ПЭ и складками ПЭ [2, 3]. Разрыв пигментного эпителия может развиваться спонтанно, вследствие естественного течения дегенеративного процесса [4].

Повышать риск РПЭ могут сопутствующие н-ВМД субретинальные кровоизлияния [5] или терапия ингибиторами факторов роста эндотелия сосудов (A-VEGF, anti-vascular endothelial growth factor) [6].

Пигментный эпителий теряет целостность под действием тангенциального растяжения на границе отслоенного и неотслоенного пигментного листка, под действием ретракции субретинальной неоваскуляризации. Ещё одна гипотеза формирования РПЭ предусматривает формирование дефекта в листке ПЭ в результате накопления экссудативного содержимого, приводящего к перерастяжению купола ОПЭ [4, 7].

РПЭ классифицируются по ширине диастаза. При РПЭ 1-й степени диастаз занимает до 200 мкм. При разрыве 2-й степени диастаз пигментного эпителия занимает до 1 диаметра диска. Разрыв 3-й степени имеет распространённость более 1 диаметра диска, но в фовеолярной зоне пигментный эпителий при этом сохраняется. При РПЭ 4-й степени диастаз пигментного эпителия вовлекает в себя всю фовеолярную зону [8]. 1-я степень РПЭ не сопровождается ухудшением центрального зрения. При разрывах 2-й и 3-й степеней острота зрения может

сохраняться высокой, но появляются жалобы на устойчивые метаморфопсии. Развитие РПЭ 4-й степени приводит к резкой потере центрального зрения. Частота встречаемости РПЭ у пациентов с н-ВМД, которая сопровождается ОПЭ, в ходе естественного течения составляет 10–12,5 %, на фоне A-VEGF терапии – 2,8–24 % [7].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ В НАБЛЮДЕНИИ, ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТСЛОЙКИ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Наиболее информативным диагностическим обследованием для визуализации проявлений ВМД является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), которая позволяет получать двухмерное изображение и определяет морфологические изменения в сетчатке и сосудистой оболочке. Однако не всегда есть возможность определить форму и размер ХНВ, поскольку комплекс новообразованных сосудов имеет рефлективность, очень похожую с друзеноидным материалом, пигментным эпителием сетчатки и хориоидеёй [9]. Пигментные изменения, мягкие друзы, отслойки нейроэпителия сетчатки, пигментного эпителия сетчатки отчётливо визуализируются на ОКТ. Классическая ХНВ определяется по чётко определённым границам на сканах ОКТ, тогда как оккультная (скрытая) ХНВ имеет полиморфный вид на различных сканах [10]. ОПЭ может визуализироваться на ОКТ либо в виде ограниченного подъёма пигментного эпителия сетчатки, либо в виде полной отслойки. Оккультная ХНВ соответствует зонам гиперрефлективности под ОПЭ. При фиброваскулярной ОПЭ определяется умеренно рефлективная полость под ПЭ. При серозной ОПЭ полость остаётся оптически пустой. В зонах РПЭ регистрируется локальная гиперрефлективная фрагментация. Также ОКТ позволяет регистрировать интратретинальную (ИРЖ) и субретинальную жидкость (СРЖ) [11].

Современные технологии ОКТ визуализации позволяют оценивать детальные количественные параметры ОПЭ, такие как высота, ширина, наибольший линейный диаметр, площадь, объём и отражательная способность внутри ОПЭ [12].

Разрыв ПЭ на ОКТ регистрируется в месте перехода нормального пигментного эпителия в отслоенный. Оторванный край ПЭ визуализируется в виде пикообразного гиперрефлективного комплекса, экранирующего глубже лежащие слои. В зоне, лишённой ПЭ, наблюдается штрихообразная трансмиссия [13].

Появление терапии ингибиторами факторов роста эндотелия сосудов (A-VEGF терапия) произвело революцию в лечении н-ВМД. Несмотря на доказанную эффективность интравитреального введения (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза в купировании неоваскулярного процесса в макуле, результаты A-VEGF терапии фиброваскулярных отслоек ПЭ в ряде случаев показывают худший исход по функциональным результатам и морфологическую резистентность к проводимой терапии [14, 15]. Однако даже в случаях с положительной анатомической

динамикой по данным ОКТ терапия ингибиторами ангиогенеза пациентов с ОПЭ не предотвращает снижения остроты зрения или формирования разрыва пигментного эпителия [12].

В клинической практике применяют следующие А-VEGF препараты: пегаптанб натрия, представляющий собой модифицированный олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к изоформе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) 165 [16]; ранибизумаб – антигенсвязывающий Fab-фрагмент гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела, действующий на все изоформы VEGF-A [17]; афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF-1 и VEGF-2, соединённых с Fc-фрагментом иммуноглобулина G [18]; бевацезумаб – гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов человека [19]. Учитывая различия в молекулярном строении различных антиангиогенных препаратов, можно предположить различный анатомический эффект при воздействии на ОПЭ. Однако, по данным отечественных и зарубежных авторов, анатомические и функциональные результаты А-VEGF терапии ОПЭ, осложняющих н-ВМД, неоднозначны. В зависимости от препарата и режима дозирования количественные параметры анатомических изменений также могут варьировать [20, 21].

По данным A. Au et al., терапия афлиберцептом и бевацезумабом приводит к уменьшению субфовеальной высоты ОПЭ по сравнению с первичными данными. Фиксировалось более выраженное снижение высоты ОПЭ в пользу афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом. Различий в остроте зрения между группами не было [22].

В исследовании C.R. Clemens et al. ретроспективно оценивались анатомические и функциональные результаты терапии ежемесячными инъекциями ранибизумаба 40 пациентов с ОПЭ более 200 мкм на фоне н-ВМД. Оценивались высота, протяжённость ОПЭ, наличие гиперрефлективных линий под ПЭ в динамике 12-месячного лечения. Наблюдение зарегистрировало снижение высоты ОПЭ и улучшение функций в течение 12 ежемесячных введений ранибизумаба. Исключение составили 25 % пациентов с РПЭ, случившимися в течение терапии. Формированию РПЭ предшествовали увеличенный размер ХНВ по отношению к размеру ОПЭ и наличие гиперрефлективных линий на первичной ОКТ [23].

Ряд исследователей придают особую важность обследованию посредством ОКТ морфологии пространства под ОПЭ. R. Spraid в своей работе исследовал 22 глаза с ОПЭ. В 11 случаях субпигментное пространство было заполнено полностью гиперрефлективным содержимым. В остальных 11 случаях визуализировалась серозная жидкость с единичными включениями повышенной рефлективности, соприкасающимися с фиброваскулярной структурой, стелющейся по задней поверхности ПЭ. ИВВ ранибизумаба вызывало уплощение отслоек ПЭ в случаях с контурированным по задней поверхности ПЭ

сетчатки с гиперрефлективностью, что подтверждает неоваскулярный патогенез таких ОПЭ [24].

C.R. Clemens et al. провели проспективное исследование 18 глаз 18 пациентов с рефрактерной жидкостью под ПЭ и субретинально, получавших не менее трёх ИВВ А-VEGF до включения в исследование и три интравитреальные инъекции афлиберцепта по 2 мг/0,05 мл ежемесячно и далее каждые 8 недель после включения в исследование. У 6 пациентов в исследуемой группе на каждом ОКТ-исследовании регистрировалась персистирующая СРЖ. 12 пациентов показали резорбцию СРЖ как минимум в одном ОКТ-контроле. Данные исследования показали эффективность афлиберцепта при рефрактерной ОПЭ для снижения высоты ПЭ и активности заболевания, а также сохранения остроты зрения в течение 1 года. Персистирующая СРЖ присутствовала в очагах ОПЭ с высокими значениями рефлективности под ПЭ, что свидетельствовало о нарастающей фиброваскулярной ткани в хориоиде [25].

Участники исследования A. Rouvas et al. (71 пациент с ОПЭ, развившейся вследствие н-ВМД) получали ИВВ 0,5 мг ранибизумаба или 2,0 мг афлиберцепта в ходе 12 месяцев наблюдения. На 12-м месяце у пациентов, лечившихся афлиберцептом, наблюдалась статистически значимая разница в улучшении остроты зрения по сравнению с группой получавших ранибизумаб. Изменение высоты отслоек ПЭ статистически значимо не различалось между двумя группами в конце наблюдения при одинаковом количестве инъекций. На 12-м месяце наблюдалось существенное уменьшение ретинальной жидкости в обеих группах по сравнению с исходным уровнем [26].

В ретроспективном исследовании 202 глаз с фиброваскулярными ОПЭ, которые лечились ранибизумабом или афлиберцептом, средняя острота зрения улучшилась на пять букв за 12 месяцев А-VEGF терапии (в среднем – $4,88 \pm 1,22$ инъекции). Высота отслоек ПЭ в среднем снизилась на 223 мкм с полным прилеганием ПЭ через 1 год в 19,3 % случаев (39 глаз). Следует отметить тот факт, что в вышеописанном исследовании не регистрировалось существенного изменения линейных размеров основания ОПЭ, что позволяет предположить, что основным действием А-VEGF препаратов на ОПЭ является уплощение [27].

Таким образом, анализ литературных источников не предоставляет достоверных данных об анатомических или функциональных преимуществах в выборе А-VEGF препарата для лечения высоких отслоек пигментного эпителия. Результаты лечения данных пациентов зависят от структурных особенностей ОПЭ, регистрируемых на снимках спектральной ОКТ. В достижении стабилизации макулярного статуса имеет важное значение выбор оптимального режима А-VEGF терапии, а не молекулярные различия современных препаратов для интравитреального введения.

Поскольку ОПЭ является общей особенностью н-ВМД и связана с различными типами неоваскулярных процессов, исход ОПЭ часто приводит к потере зрения в результате перехода в хориоретинальную атрофию

либо субретинальную неоваскулярную мембрану. Распознавание различных типов ХНВ, ассоциированных с ОПЭ, с помощью мультимодальной визуализации имеет важное значение для выбора оптимального режима терапии и наблюдения.

Несмотря на положительную динамику по ОКТ при проведении интравитреальной A-VEGF терапии фиброваскулярных ОПЭ, не зафиксировано доказанной корреляции между анатомическими и функциональными исходами. Это свидетельствует о том, что прилегание ОПЭ не всегда связано с улучшением зрения. Современные данные исследований свидетельствуют о том, что полезным биомаркером для руководства лечением является наличие ИРЖ и СРЖ. Когда размер ОПЭ и сопутствующая острота зрения стабильны и не сопровождаются наличием суб- и интравитреальных жидкостей, в ряде случаев тактикой выбора является наблюдение [28].

Одним из наиболее современных качественных биомаркеров для изучения активности экссудативных макулярных процессов является флюктуация. Этот показатель определяется как сумма всех макулярных жидкостей (интра-, субретинальной и под ПЭ), измеренных в определённый временной интервал. Оценивается степень колебания толщины сетчатки в течение терапии на основании стандартного отклонения показателей ОКТ, измеренных при ежемесячных посещениях. Наибольшие колебания центральной толщины сетчатки коррелируют с более низкими зрительными функциями в результате 2-летнего наблюдения. Таким образом, стабильность толщины сетчатки по данным ОКТ является не менее важным показателем эффективности A-VEGF терапии, чем фиксация резорбции жидкости в определённые моменты времени [29].

Исходом лечения н-ВМД с ОПЭ может стать не только прилегание пигментного эпителия, но и отсутствие динамики или формирование разрыва пигментного эпителия [30]. Данный фактор также может объяснять отсутствие очевидной корреляции между анатомическим и функциональным улучшением при ОПЭ; видимо, по этой же причине ряд зарубежных исследователей призывают в результатах лечения ориентироваться на улучшение остроты зрения, а не на прилегание пигментного эпителия [31, 32].

Морфологический исход A-VEGF терапии ОПЭ в ряде случаев можно прогнозировать в зависимости от исходной геометрии ОПЭ. По данным D. Lam et al., которые провели исследование 52 глаз с н-ВМД с ОПЭ, прогностически лучшим фенотипическим фактором по остроте зрения и длительности безрецидивного периода для A-VEGF терапии является складчатая форма ОПЭ по сравнению с круглой формой [33]. Ретроспективные исследования результатов лечения пациентов с ОПЭ ингибиторами ангиогенеза показали также, что гиперрефлективные линии под ПЭ на первичной ОКТ могут служить прогностическим фактором надвигающегося развития РПЭ [34], а визуализация по данным ОКТ гипорефлективного содержимого под ОПЭ может predispose к лучшему анатомическому ответу на лечение [20].

К факторам, ассоциированным с высоким риском разрыва РПЭ, относятся увеличение высоты ОПЭ и небольшое отношение ХНВ к размеру ОПЭ [35].

Изучение потенциальных РПЭ, сопряжённых с A-VEGF терапией, проводилось ещё в период применения пегаптанаба. В 2007 г. L. Chang et al. провели анализ 30 случаев развития РПЭ в течение 4–8 недель после 1–2 инъекций антиангиогенных препаратов – пегаптанаба, бевацизумаба и ранибизумаба. Пациентов объединяли пожилой возраст и наличие хориоидальной неоваскуляризации с фиброваскулярной отслойкой пигментного эпителия. Высокие фиброваскулярные ОПЭ неправильной формы были отнесены к поражениям высокого риска развития РПЭ с пессимистичным прогнозом по остроте зрения [36].

В 2010 г. C. Chan et al. в своём исследовании изучали особенности прединъекционных ОКТ, predisposing к разрывам пигментного эпителия сетчатки и ассоциированных с интравитреальными инъекциями бевацизумаба, у пациентов с ОПЭ при н-ВМД. Из 1280 глаз у 1255 пациентов, получавших 2890 интравитреальных инъекций, было 125 глаз с васкуляризированной ОПЭ. У 21 (16,8 %) из этих пациентов развились РПЭ. Среднее значение прединъекционной высоты васкуляризированной ОПЭ у этих пациентов составило $648,9 \pm 245,0$ мкм, что определяло высоту ОПЭ > 400 мкм как наиболее значимый предиктор РПЭ после инъекций бевацизумаба [37].

Процент РПЭ на фоне A-VEGF у 226 пациентов в работе S. Doguiz и S. Ozdek составил 12,3 % (28 глаз). В 19,7 % случаев у этих пациентов РПЭ предшествовало наличие васкуляризированной ОПЭ. Статистически значимыми факторами риска по РПЭ были признаны также высота ОПЭ более 580 мкм и длительность существования ОПЭ более 4,5 месяцев [38].

В ретроспективном исследовании 37 пациентов M. Gutfleisch et al. на фоне терапии бевацизумабом (12 пациентов), ранибизумабом (21 пациент) и пегаптаном (4 пациента) по поводу прогрессирующей ОПЭ при н-ВМД с оккультной ХНВ (25 глаз) и с ангиоматозной пролиферацией сетчатки (12 глаз) проанализированы результаты остроты зрения после наблюдения в течение 88 недель. Формирование РПЭ диагностировалось в среднем через 56 дней после первой инъекции. Факторами негативного функционального прогноза были признаны РПЭ с дефектом или деформацией пигментного листка в фовеолярной зоне, приводящие к развитию фиброзного рубца [39].

В работе U. Introini et al. исследованы пациенты с терапией васкуляризированной ОПЭ: методом фотодинамической терапии (ФДТ) – 38 глаз; комбинированным интравитреальным введением триамцинолона с ФДТ – 44 глаза. Формирование РПЭ наблюдалось в 14 (36,8 %) глазах первой группы и в 6 (13,6 %) глазах второй группы, что соответствует среднестатистической частоте формирования РПЭ при A-VEGF терапии. Однако эти методы лечения показали более выраженное снижение остроты зрения в исходе 12-месячного наблюдения по сравнению с ингибиторами ангиогенеза [40].

В ретроспективном исследовании В. Heimes et al. оценивались отдалённые результаты визометрии в течение 3 лет наблюдений у пациентов с РПЭ, развившейся на фоне А-VEGF терапии ОПЭ. В группе из 22 человек у 11 демонстрировались стабилизация и улучшение остроты зрения с сопутствующим нарастанием аутофлуоресценции в зоне дефекта ПЭ. У 11 человек наблюдалось снижение остроты зрения через 2 года, что сопровождалось дальнейшим ростом неоваскулярного комплекса в зоне РПЭ, приводящим к более грубым фиброваскулярным рубцам. Основным отличием пациентов первой группы было значительно большее количество ИВВ, особенно в течение первого года. Данные исследований свидетельствуют о том, что РПЭ после терапии антиангиогенными препаратами при васкуляризированной отслойке пигментного эпителия при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации не обязательно приводит к грубым фиброваскулярным рубцам и функциональным ухудшениям. Однако многократные инъекции целесообразны, особенно в первый год наблюдения, так как могут предотвращать распространение неоваскулярного комплекса. Кроме того, фоторецепторы могут частично восстанавливать свои метаболизм и функции [41].

Васкуляризированная ОПЭ может быть рассмотрена как одно из проявлений скрытой ХНВ либо ретикулярной ангиоматозной пролиферации. РПЭ – самое серьёзное осложнение течения ОПЭ, которое приводит в ряде случаев к острой потере зрения и может сопровождаться массивным субретинальным кровоизлиянием. Теория о РПЭ как результате повышения ВГД противоречит теории о сжатии/рубцевании при ХНВ, вызывающей разрыв. Хотя введение ингибиторов ангиогенеза является предпочтительным в лечении РПЭ, оптимальных схем и критериев назначения повторных ИВВ не разработано. Наличие суб- или интратретинальной жидкости, сопутствующей РПЭ, может свидетельствовать о потенциальной эффективности повторных ИВВ [42].

В обследовании 43 глаз, проведённом W.R. Freeman et al., в 30 случаях без отслойки пигментного эпителия регистрировали резорбцию интра- и субретинальной жидкости на фоне лечения бевацезумабом. В 13 случаях с высокой ОПЭ жидкость под пигментным эпителием показала существенную резистентность к антиангиогенной терапии. Снижение высоты ОПЭ во второй группе было минимальным или отсутствовало [43].

O.S. Punjabi et al. оценивали рефлективность содержимого под пигментным эпителием на оптической когерентной томографии у пациентов с ОПЭ на фоне н-ВМД, идиопатической полипоидальной хориоидальной васкулопатией, предполагаемым синдромом глазного гистоплазма и центральной серозной ретинопатией с ХНВ. Ретроспективное исследование проводилось на 72 глазах у 64 пациентов. Авторы выделили три типа ОПЭ: 1) полые с гипорефлективным содержимым ОПЭ – 26 глаз; 2) твёрдые с гиперрефлективным содержимым под ПЭ – 30 глаз; 3) смешанные – 8 глаз. В среднем количество ИВВ составило 7 инъекций на 1 глаз, срок наблюдения – 16 недель. В глазах с н-ВМД снижение высо-

ты ОПЭ выявлено в 7 из 21 случая в первой группе с полыми ОПЭ, в 1 из 19 случаев в группе с твёрдыми ОПЭ и в 2 из 6 случаев в третьей группе. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что вероятность снижения высоты ОПЭ на фоне А-VEGF терапии обратно пропорциональна степени гиперрефлективности содержимого под ПЭ [44].

Для выяснения механизма развития РПЭ А. Nagiel et al. оценивали изображения ОКТ до и после лечения 8 глаз с РПЭ после ИВВ анти-VEGF. Все исходные снимки регистрировали васкуляризованную ОПЭ с гиперрефлективным содержимым, соответствующим ХНВ. Эта гиперрефлективность располагалась по задней поверхности ПЭ, создавая тракционные складки в контуре ОПЭ. В 6 глазах тракционное воздействие ХНВ вызывало деформацию мембраны Бруха и пикообразную форму монослоя пигментного эпителия. ОКТ-изображения после ИВВ визуализировали разрыв ПЭ с ХНВ, фиксированной к подвёрнутому листку ПЭ. На всех глазах РПЭ разрывался вдоль сегмента пигментного эпителия, лишённого контакта с гиперрефлективной ХНВ [45].

Лечение ингибиторами ангиогенеза 37 глаз с ОПЭ в исследовании Т. Baba et al. позволило авторам сделать заключение о том, что в случаях с терапией васкуляризированной ОПЭ отмечался худший исход по остроте зрения через 2 года наблюдений, чем при лечении аваскулярных ОПЭ, а высота ОПЭ в исходе лечения статистически значимо не различалась в исследуемых группах [46].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ОКТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ ПРОГРЕССИИ н-ВМД

Растущее количество данных, полученных в виде изображений, является одной из основных движущих сил разработки методов применения искусственного интеллекта (ИИ) в области визуализации сетчатки. Автоматизированный вычислительный анализ изображений может предоставить более эффективный и совершенный способ анализа таких данных, а также обеспечить прорывные результаты в исследовании различных биомаркеров. В офтальмологической практике в качестве основных методов визуализации используются цифровая фотография глазного дна и оптическая когерентная томография. Следует отметить, что ОКТ стала наиболее широко используемым методом визуализации в офтальмологии развитых стран. С учётом современных тенденций роста населения анализ ОКТ изображений неизбежно требует много времени и подвержен человеческим ошибкам. Поэтому обнаружение и прогнозирование лечения распространённых офтальмологических заболеваний с применением беспилотной автоматизированной системы приложений в ближайшем будущем будут неизбежны [47].

Алгоритмы машинного обучения включают в себя регрессионный и дискриминантный анализ, байесов-

ские классификаторы и многие другие математические методы. В 2012 г. было разработано новое поколение глубоких нейронных сетей, а в 2015 г. модели нейронных сетей, включающие глубокое обучение, достигли уровня человеческих способностей в идентификации изображений [48].

Применение искусственного интеллекта, и в частности машинного обучения, к ОКТ-изображениям сетчатки в основном сводится к решению трёх типов задач: классификации, сегментации и прогнозированию. При классификации модель обучается определять, к какой категории относится изображение, например, к какому типу или стадии заболевания. Такую модель можно использовать для автоматической диагностики, скрининга или определения стадии развития [49, 50].

Сегментация необходима для обнаружения и обозначения анатомических структур с целью определения их формы или объёма. Такие модели обычно используются для автоматической оценки изображений на биомаркеры [51, 52].

Алгоритм автоматической сегментации слоёв сетчатки, представленный в работе F. Sina et al., позволил оценить расположение внутренней пограничной мембраны (ВПМ), внутренних границ комплекса друз пигментного эпителия сетчатки и границу мембраны Бруха. Авторами было показано, что аномальная толщина ПЭ сетчатки была наиболее отличительным биомаркером промежуточной ВМД [53].

Обнаружение присутствия жидкости в любом слое сетчатки недостаточно для принятия клинического решения, так как данные свидетельствуют о том, что не вся жидкость, наблюдаемая при н-ВМД, может быть вызвана активной экссудацией, а, скорее, может быть следствием дегенеративных процессов, таких как псевдокистоз и табуляция наружных слоёв сетчатки [54].

Такие кистозные изменения отражают нейросенсорную дегенерацию, которая не лечится с помощью A-VEGF терапии [14].

Алгоритм полностью автоматизированного обнаружения интратретинальной или субретинальной жидкости на снимках ОКТ был разработан Notal Vision Ltd. (Тель-Авив, Израиль). Модель машинного обучения основана на классификации нормальных морфологических признаков от приподнятых или искажённых контуров слоёв сетчатки с использованием оптимизации пиксельного графа для определения внутренней пограничной мембраны и пигментного эпителия сетчатки. Тестирование алгоритма на 654 объёмных снимках ОКТ по 128 кадров каждый показало 91%-ю точность определения сухой ВМД и активной ХНВ [55].

Недавно разработанный полностью автоматизированный диагностический метод, основанный на глубоком обучении, достиг оптимальной точности обнаружения и количественной оценки ретинальных жидкостей в трёх основных «влажных» макулярных патологиях со площадью под кривой (AUC, area under curve) 0,94 (0,91–0,97), средней точностью 0,91 и средним отзывом 0,84. Обнаружение и измерение СРЖ также были очень точными с AUC 0,92 (0,86–0,98), средней точно-

стью 0,61 и средним отзывом 0,81. Более высокая точность показателей определялась при н-ВМД и тромбозах центральной вены сетчатки по сравнению с диабетическим макулярным отёком, который реже встречался в исследуемой популяции. Была подтверждена высокая линейная корреляция между автоматизированной и ручной локализацией и количественной оценкой ретинальных жидкостей, что дало средний коэффициент корреляции Пирсона 0,90 для ИРЖ и 0,96 для СРЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение глубокого машинного обучения анализу изображений ОКТ обеспечивает высокую точность дифференцировки типов ретинальной жидкости при наиболее популярных экссудативных макулярных патологиях. Точность автоматизированного количественного определения жидкостей достигает высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой. Полностью автоматизированный анализ ОКТ-изображений сетчатки в рутинной клинической практике может повысить точность и надёжность диагностики сетчатки [51].

U. Schmidt-Erfurth et al. проанализировали данные ОКТ пациентов с ВМД для создания модели машинного обучения, основанной на классификации пяти различных стадий заболевания: отсутствие ВМД; ранняя ВМД; промежуточная ВМД; продвинутая ВМД с географической атрофией; продвинутая ВМД с ХНВ. Для этого 3265 объёмных сканирований ОКТ, полученных от 1016 пациентов, были случайным образом отобраны из European Genetic Database (EUGENDA). Алгоритм был разработан без необходимости сегментации слоёв сетчатки и основан на компьютерной модели Bag of Words (BoW) (Sivic and Zisserman, 2009) [56].

Прогнозирование прогрессии ВМД во время начала заболевания имеет решающее значение для начала эффективной терапии и предотвращения потери зрения. Пути, ведущие от промежуточной к поздней стадии ВМД, часто сопровождаются регрессией друз. В исследовании H. Vogunovic et al. была разработана прогностическая модель наступающей регрессии друз с использованием сегментации. Из 944 друз, идентифицированных на протяжении всего исследования, 249 (26 %) регрессировали в течение периода наблюдения. Эффективность прогнозирования оценивалась с помощью метрики AUC, измеренной относительно разных периодов времени. Эффективность прогнозов для первых 2 лет достигла AUC = 0,75. Кроме того, было показано, что объём гиперрефлективного содержимого в наружном ядерном слое связан с регрессией, но не так сильно, как, например, форма друз [57].

Использование методов ИИ для прогнозирования необходимости проведения анти-VEGF терапии может увеличить эффективность распределения экономических ресурсов, а также уменьшить затраты для пациентов. Среди прогностических факторов в настоящее время выделяют остроту зрения после терапии, а также оценку количества жидкости в сетчатке при первоначальной и вторичной диагностике. Прогнозирование остроты зрения при терапии н-ВМД также может помочь снизить психологическое давление на пациентов, пото-

му что многие опасаются потери зрения вследствие заболевания [58].

В исследовании M. Rohm et al. авторам удалось предсказать остроту зрения у отдельных пациентов с н-ВМД, проходящих анти-VEGF терапию, через 90 и 365 дней после инъекций, используя машинное обучение, основанное на данных из электронных историй болезни и количественных данных ОКТ. Также авторами было показано, что изначальное значение остроты зрения оказывает наибольшее влияние на значения этого показателя после терапии [59].

Наибольшее влияние на снижение остроты зрения после анти-VEGF терапии, по данным U. Schmidt-Erfurth et al., оказывает горизонтальное расширение интратетинальной жидкости в области фовеа, в то время как наличие субретинальной жидкости и отслойки пигментного эпителия представляли собой слабые предикторы снижения остроты зрения. Кроме того, точность модели в прогнозировании зрительных функций увеличивалась в зависимости от времени измерения биомаркеров ОКТ с точности 0,34 при оценке только базового посещения до точности 0,70 при оценке измерений, полученных на 3-м месяце [56].

Необходимость терапии A-VEGF была предсказана P. Prahs et al. с помощью свёрточной искусственной нейронной сети на основе центрального ОКТ с точностью прогнозирования 95,5 % [60].

Лечение и продление (T&E, Treat and Extend) является стандартным режимом лечения н-ВМД с помощью A-VEGF терапии, тем не менее на сегодняшний день не существует общей схемы интервалов лечения. В исследовании H. Vogunovic et al. была разработана модель прогнозирования, основанная на методах машинного обучения, для определения оптимального интервала T&E по клиническим биомаркерам, а также по измерениям ОКТ. Модель включала этап сегментации с использованием свёрточной нейронной сети (СНС) глубокого обучения для определения интратетинальной и субретинальной жидкости, а также сегментации слоёв сетчатки с помощью графо-теоретического подхода. Количественные характеристики сегментированных слоёв и жидкости были рассчитаны по сетке раннего лечения диабетической ретинопатии ETDRS для описания патоморфологии сетчатки. Полученная модель предсказывала максимальный интервал лечения для отдельного пациента в течение 4,7 недели и определяла группы с коротким и длинным интервалом лечения со средней точностью AUC = 0,72. Также авторами было показано, что наиболее важным прогностическим фактором являлось количество СРЖ в центральной части (3 мм), измеренное через 1 месяц после начала терапии. Чем больше субретинальной жидкости присутствовало на ОКТ, тем короче был интервал между повторным лечением [61].

D.S.W. Ting et al. сообщили о диагностической эффективности системы машинного обучения, позволяющей клинически выявлять переходную стадию ВМД. Данная система была обучена и протестирована с использованием 108 558 изображений сетчатки от 38 189 пациентов, проходящих скрининг на диабетический макулярный

отёк. Изображения центрировались на фовеа, без сегментации макулы [62].

P.M. Burlina et al в последующих исследованиях в этом направлении достигали диагностической точности от 88,4 до 91,6 %, AUC – от 0,94 до 0,96. Авторы предварительно сегментировали область макулы перед тренировкой и тестированием с разделением в соотношении 80/20 между тренировкой и тестированием в каждой складке. С точки зрения архитектуры машинного обучения были использованы СНС AlexNet и OverFeat. Увеличение объёма данных также использовалось для увеличения разнообразия исследуемых параметров и снижения риска переобучения. Набирались данные в виде аналоговых фотографий с последующей оцифровкой [63].

Метод глубокого обучения для локализации и количественной оценки жидкости во всех отделах сетчатки был применён в клиническом исследовании III фазы с рандомизацией на 2 дозы препарата (0,5 мг и 2,0 мг ранибизумаба) и 2 режима (ежемесячно и по потребности (PRN, *pro re nata*)) для автоматизированной сегментации жидкости с каждым вокселем, классифицированным СНС. Трёхмерные объёмы (нанолитры) интратетинальной жидкости, субретинальной жидкости и жидкости под отслойкой пигментного эпителия были определены в 24 362 объёмных сканированиях, полученных от 1095 пациентов, получавших лечение в течение 24 месяцев. Многофакторная регрессионная модель смешанных эффектов была использована для проверки различий в жидкостях разных локализаций и для корреляции жидкости/функции. Автоматизированная количественная оценка реакции жидкости может улучшить терапевтическое лечение н-ВМД, избежать расхождений между клиницистами и исследователями и установить структурно-функциональные корреляции [64].

Тайваньские учёные разработали веб-сайт для реалистичных облачных вычислений на основе платформы искусственного интеллекта. Пациенты могут загрузить свои ОКТ-изображения на веб-сайт, чтобы проверить, есть ли у них ВМД и требуется ли им лечение. Использование облачного сервиса на основе искусственного интеллекта представляет собой прогрессивное решение для диагностики, медицинской визуализации и телемедицины [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отслойка пигментного эпителия – наиболее морфологически разнообразное и непредсказуемое в своём течении экссудативное изменение в макулярной зоне. A-VEGF на сегодняшний день является единственным эффективным лечением всех проявлений н-ВМД. Достоверных морфологических и функциональных преимуществ среди существующих A-VEGF препаратов при лечении ОПЭ не выявлено. Функциональным критерием эффективности терапии ОПЭ является не повышение, а стабилизация остроты зрения. Главным морфологическим симптомом эффективного лечения является уплощение ОПЭ по данным ОКТ. Неблагоприятным исходом

терапии высоких ОПЭ является формирование разрыва пигментного эпителия 3–4-й степени, ведущего к резкому снижению остроты зрения. Множественные исследования, посвящённые количественному анализу ОКТ-сканов отслоек пигментного эпителия до и в течение А-VEGF терапии, регистрируют различные морфологические биомаркеры для повышения точности прогнозирования анатомических результатов лечения. Результаты этих исследований также применимы для прогнозирования стабилизации остроты зрения или развития РПЭ со снижением остроты зрения. Алгоритмы глубокого машинного обучения, интегрированные в анализ результатов ОКТ, позволяют достигать высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой и повышать точность и скорость прогнозирования морфологических результатов лечения отслоек пигментного эпителия.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gamulescu MA, Helbig H, Wachtlin J. *Retinal pigment epithelium detachment: Differential diagnosis and therapy*. Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56133-2
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Тарасенков А.О. Авакулярные отслойки ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4): 284–288. doi: 10.17116/oftalma2020136042284
- Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(1): 11–19. doi: 10.1007/BF00166756
- Clemens CR, Eter N. Retinal pigment epithelium tears: Risk factors, mechanism and therapeutic monitoring. *Ophthalmologica*. 2016; 235: 1–9. doi: 10.1159/000439445
- Driscoll S, Sunir JG. Managing submacular hemorrhage. *Rev Ophthalmol*. 2014 Jan 6. URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/managing-submacular-hemorrhage> [date of access: 08.08.2021].
- Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(1): 1–6. doi: 10.1007/s00417-015-2978-2
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Риск развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019; (9): 88–90. doi: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90
- Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*. 2010; 30(7): 1039–1045.
- Панова И.Е., Прокопьева М.Ю., Авдеева О.Н., Резницкая О.В. Клинико-инструментальный мониторинг в оценке эффективности различных вариантов лечения неоваскулярной возрастной макулодистрофии. *Вестник ОГУ*. 2011; 133(14): 292–294.
- Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1260–1270. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30512-5
- Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(4): 592–599. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.014
- Giansanti F, Bacherini D, Giacomelli G, Virgili G, Finocchio L, Fiore T, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for vascularized pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(3): 402–408. doi: 10.5301/ejo.5000388
- Будзинская М.В., Шеланкова А.В. Разрывы ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(3): 115–120. doi: 10.17116/oftalma2021137031115
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122: 822–832.
- Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34(9): 1767–1773.
- Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351(27): 2805–2816.
- Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye (Lond)*. 2016; 30(2): 270–286. doi: 10.1038/eye.2015.217
- Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(47): 18363–18370.
- Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget*. 2017; 14; 8(7): 12389–12405. doi: 10.18632/oncotarget.13310
- Balaskas K, Karampelas M, Horani M, Hotu O, Keane P, Aslam T. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina*. 2017; 37(7): 1297–1304. doi: 10.1097/iae.0000000000001342
- Tyagi P, Juma Z, Hor YK, Scott NW, Ionean A, Santiago C. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from Ranibizumab to Aflibercept. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 148. doi: 10.1186/s12886-018-0824-0
- Au A, Parikh VS, Singh RP, Ehlers JP, Yuan A, Rachitskaya AV, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(7): 970–975. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309434
- Clemens CR, Wolf A, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with

ranibizumab: The prospective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7): 683-689. doi: 10.1111/aos.13359

24. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 644-52. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.005

25. Clemens J, Alten F, Termühlen J, Mihailovic N, Rosenberger F, Heiduschka P, et al. Prospective PED-study of intravitreal aflibercept for refractory vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration: Morphologic characteristics of non-responders in optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(7): 1411-1417. doi: 10.1007/s00417-020-04675-y

26. Rouvas A, Chatziralli I, Androu A, Mpougatsou P, Alonistiotis D, Douvali M, et al. Ranibizumab versus aflibercept for the treatment of vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(2): 431-440. doi: 10.1007/s10792-018-0833-2

27. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2016; 166: 112-119. doi: 10.1016/j.ajo.2016.03.039

28. Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Dimitrios Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020; (9): 739-756.

29. Chakravarthy U, Havalio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Lond).* 2021; 35(11): 2983-2990. doi: 10.1038/s41433-020-01354-4

30. Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 2447-2522.

31. Cheong KX, Chong Teo KY, Ming C, Cheung G. Influence of pigment epithelial detachment on visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66(1): 68-97. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.003

32. Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann DG, Tuomi L, Sarraf D. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2018; 38(11): 2103-2117. doi: 10.1097/IAE.0000000000002195

33. Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, Jung C, Nguyen DT, Souied EH, et al. Wrinkled vascularized retinal pigment epithelium detachment prognosis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2018; 38(6): 1100-1109. doi: 10.1097/IAE.0000000000001698

34. Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): 50-56. doi: 10.1111/aos.12234

35. Будзинская М.В., Плюхова А.А. Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2021; 18(2): 222-227. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-222-227

36. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: An old problem in a new era. *Retina.* 2007; 27(5): 523-534. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180a032db

37. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010; 30(2): 203-211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181babda5

38. Doguiz S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34(6): 1156-1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056

39. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, Dietzel M, Lommatzsch A, Bird A, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond).* 2011; 25(9): 1181-1186. doi: 10.1038/eye.2011.146

40. Intorini U, Gimeno AT, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(9): 1283-1292. doi: 10.1007/s00417-012-1955-2

41. Heimes B, Farecki M Jr, Bartels S, Barreilmann A, Gutfleisch M, Spital G, et al. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. Clinical course and long-term prognosis. *Retina.* 2016; 36(5): 868-874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000823

42. Lommatzsch A. Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: Clinical characteristics and therapeutic options [Article in German]. *Ophthalmologe.* 2010; 107(12): 1115-1122. doi: 10.1007/s00347-010-2143-6

43. Freeman WR, Kozak I, Martin R, Yuson S, Nigam N, Cheng L, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina.* 2011; 31(9): 1812-1818. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821987a4

44. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(8): 1024-1031. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155

45. Nagiel A, Freund KB, Spaide RF, Munch IC, Larsen M, Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(5): 981-988.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.024

46. Baba T, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Oshitari T, Yamamoto S. Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica.* 2012; 228(2): 102-109. doi: 10.1159/000337251

47. Balyen L, Peto T, Pac A. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *J Ophthalmol (Phila).* 2019; 8(3): 264-272. doi: 10.22608/APO.2018479

48. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE; 2016: 770-778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90

49. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegel T, Langs G, Bianca S, et al. Machine learning to analyze the prognostic

value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(1): 24-30. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.015

50. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, Cousins SW, Comer GM, Izatt JA, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomedical Optics Express* 2014; 5(10): 3568. doi: 10.1364/BOE.5.003568

51. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 2018; 125(4): 549-558. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031

52. Qiang C, Leng T, Zheng L, Kutzscher L, Ma J, Sisternes L, et al. Automated drusen segmentation and quantification in SD-OCT images. *Med Image Anal*. 2013; 17(8): 1058-1072. doi: 10.1016/j.media.2013.06.003

53. Sina F, Chiu SJ, O'Connell RV, Folgar FA, Yuan E, Izatt JA, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 162-172. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.013

54. Filho G, Geraldo R, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2(1): 6. doi: 10.1186/s40942-016-0029-8

55. Chakravarthy U, Goldenberg D, Young G, Havelio M, Rafaeli O, Benyamini G, et al. Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123(8): 1731-1736. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.005

56. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retinal Eye Res*. 2018; 67: 1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004

57. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis MG, Waldstein SM, Schlanitz F, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(6): BIO141. doi: 10.1167/iovs.17-21789

58. Hugo BS, Ali Z, Balaskas K, Aslam T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration – A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(10): 1873-1880. doi: 10.1007/s00417-016-3384-0

59. Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting visual acuity by using machine learning in patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125(7): 1028-1036. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.034

60. Prahś P, Radeck V, Mayer C, Cvetkov Y, Cvetkova N, Helbig H, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(1): 91-98. doi: 10.1007/s00417-017-3839-y

61. Bogunovic H, Waldstein SM, Sadeghipour A, Gerendas DS, Schmidt-Erfurth U. Artificial intelligence to predict optimal retreatment intervals in treat-and-extend (T&E). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; (9): 1620-1620.

62. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Nguyen D, Quang ND, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017; 318: 2211-2223. doi: 10.1001/jama.2017.18152

63. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 1170-1176. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782

64. Schmidt-Erfurth U, Vogl W, Jampol LM, Bogunović H. Application of automated quantification of fluid volumes to anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(9): 1211-1219. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.010

65. Hwang DK, Hsu CC, Chang KJ, Chao D, Sun CH, Jheng YC, et al. Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 232-245. doi: 10.7150/thno.28447

REFERENCES

1. Gamulescu MA, Helbig H, Wachtlin J. *Retinal pigment epithelium detachment: Differential diagnosis and therapy*. Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56133-2

2. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Tarasenkov AO. Avascular retinal pigment epithelium detachments in age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(4): 284-288. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136042284

3. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(1): 11-19. doi: 10.1007/BF00166756

4. Clemens CR, Eter N. Retinal pigment epithelium tears: Risk factors, mechanism and therapeutic monitoring. *Ophthalmologica*. 2016; 235: 1-9. doi: 10.1159/000439445

5. Driscoll S, Sunir JG. Managing submacular hemorrhage. *Rev Ophthalmol*. 2014 Jan 6. URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/managing-submacular-hemorrhage> [date of access: 08.08.2021].

6. Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(1): 1-6. doi: 10.1007/s00417-015-2978-2

7. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Afanasyeva MA. The risk of developing retinal pigment epithelium tear after anti-VEGF therapy in patients with the exudative form of age-related macular degeneration. *Point of View. East-West*. 2019; (9): 88-90. (In Russ.). doi: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90

8. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*. 2010; 30(7): 1039-1045.

9. Panova IE, Prokopyeva MYu, Avdeeva ON, Reznitskaya OV. Clinical and instrumental monitoring in assessing the effectiveness of various treatment options for age-related neovascular macular degeneration. *Vestnik of Orenburg State University*. 2011; 133(14): 292-294. (In Russ.).

10. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1260-1270. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30512-5

11. Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovas-

- cularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(4): 592-599. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.014
12. Giansanti F, Bacherini D, Giacomelli G, Virgili G, Finocchio L, Fiore T, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for vascularized pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24(3): 402-408. doi: 10.5301/ejo.5000388
13. Budzinskaya MV, Shelankova AV. Retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2021; 137(3): 115-120. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2021137031115
14. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015; 122: 822-832.
15. Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34(9): 1767-1773.
16. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004; 351(27): 2805-2816.
17. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye (Lond).* 2016; 30(2): 270-286. doi: 10.1038/eye.2015.217
18. Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2007; 104(47): 18363-18370.
19. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 2017; 14; 8(7): 12389-12405. doi: 10.18632/oncotarget.13310
20. Balaskas K, Karamelas M, Horani M, Hotu O, Keane P, Aslam T. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina.* 2017; 37(7): 1297-1304. doi: 10.1097/iae.0000000000001342
21. Tyagi P, Juma Z, Hor YK, Scott NW, Ionean A, Santiago C. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from Ranibizumab to Aflibercept. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1): 148. doi: 10.1186/s12886-018-0824-0
22. Au A, Parikh VS, Singh RP, Ehlers JP, Yuan A, Rachitskaya AV, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(7): 970-975. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309434
23. Clemens CR, Wolf A, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with ranibizumab: The prospective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7): 683-689. doi: 10.1111/aos.13359
24. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 644-52. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.005
25. Clemens CR, Alten F, Termühlen J, Mihailovic N, Rosenberger F, Heiduschka P, et al. Prospective PED-study of intravitreal aflibercept for refractory vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration: Morphologic characteristics of non-responders in optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(7): 1411-1417. doi: 10.1007/s00417-020-04675-y
26. Rouvas A, Chatziralli I, Androu A, Mpougatsou P, Alonistiotis D, Douvali M, et al. Ranibizumab versus aflibercept for the treatment of vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(2): 431-440. doi: 10.1007/s10792-018-0833-2
27. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2016; 166: 112-119. doi: 10.1016/j.ajo.2016.03.039
28. Karamelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Dimitrios Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020; (9): 739-756.
29. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Lond).* 2021; 35(11): 2983-2990. doi: 10.1038/s41433-020-01354-4
30. Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 2447-2522.
31. Cheong KX, Chong Teo KY, Ming C, Cheung G. Influence of pigment epithelial detachment on visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66(1): 68-97. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.003
32. Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann DG, Tuomi L, Sarraf D. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2018; 38(11): 2103-2117. doi: 10.1097/IAE.0000000000002195
33. Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, Jung C, Nguyen DT, Souied EH, et al. Wrinkled vascularized retinal pigment epithelium detachment prognosis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2018; 38(6): 1100-1109. doi: 10.1097/IAE.0000000000001698
34. Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): 50-56. doi: 10.1111/aos.12234
35. Budzinskaya MV, Plyukhova AA. New qualitative methods for assessing the "fluid" in the retina in age-related macular degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18(2): 222-227. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-222-227
36. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: An old problem in a new era. *Retina.* 2007; 27(5): 523-534. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180a032db
37. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010; 30(2): 203-211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181babda5
38. Doguiz S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-

related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34(6): 1156-1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056

39. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, Dietzel M, Lommatzsch A, Bird A, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)*. 2011; 25(9): 1181-1186. doi: 10.1038/eye.2011.146

40. Intorini U, Gimeno AT, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250(9): 1283-1292. doi: 10.1007/s00417-012-1955-2

41. Heimes B, Farecki M Jr, Bartels S, Barrelmann A, Gutfleisch M, Spital G, et al. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. Clinical course and long-term prognosis. *Retina*. 2016; 36(5): 868-874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000823

42. Lommatzsch A. Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: Clinical characteristics and therapeutic options [Article in German]. *Ophthalmologe*. 2010; 107(12): 1115-1122. doi: 10.1007/s00347-010-2143-6

43. Freeman WR, Kozak I, Martin R, Yuson S, Nigam N, Cheng L, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina*. 2011; 31(9): 1812-1818. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821987a4

44. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(8): 1024-1031. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155

45. Nagiel A, Freund KB, Spaide RF, Munch IC, Larsen M, Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(5): 981-988.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.024

46. Baba T, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Oshitari T, Yamamoto S. Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica*. 2012; 228(2): 102-109. doi: 10.1159/000337251

47. Balyen L, Peto T, Pac A. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(3): 264-272. doi: 10.22608/APO.2018479

48. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE; 2016: 770-778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90

49. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Bianca S, et al. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(1): 24-30. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.015

50. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, Cousins SW, Comer GM, Izatt JA, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomedical Optics Express* 2014; 5(10): 3568. doi: 10.1364/BOE.5.003568

51. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 2018; 125(4): 549-558. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031

52. Qiang C, Leng T, Zheng L, Kutzscher L, Ma J, Sisternes L, et al. Automated drusen segmentation and quantification in SD-OCT images. *Med Image Anal*. 2013; 17(8): 1058-1072. doi: 10.1016/j.media.2013.06.003

53. Sina F, Chiu SJ, O'Connell RV, Folgar FA, Yuan E, Izatt JA, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 162-172. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.013

54. Filho G, Geraldo R, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2(1): 6. doi: 10.1186/s40942-016-0029-8

55. Chakravarthy U, Goldenberg D, Young G, Havilio M, Rafaeli O, Benyamini G, et al. Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123(8): 1731-1736. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.005

56. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retinal Eye Res*. 2018; 67: 1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004

57. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis MG, Waldstein SM, Schlanitz F, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(6): BIO141. doi: 10.1167/iovs.17-21789

58. Hugo BS, Ali Z, Balaskas K, Aslam T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration – A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(10): 1873-1880. doi: 10.1007/s00417-016-3384-0

59. Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting visual acuity by using machine learning in patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125(7): 1028-1036. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.034

60. Prahs P, Radeck V, Mayer C, Cvetkov Y, Cvetkova N, Helbig H, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(1): 91-98. doi: 10.1007/s00417-017-3839-y

61. Bogunovic H, Waldstein SM, Sadeghipour A, Gerendas DS, Schmidt-Erfurth U. Artificial intelligence to predict optimal retreatment intervals in treat-and-extend (T&E). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; (9): 1620-1620.

62. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Nguyen D, Quang ND, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017; 318: 2211-2223. doi: 10.1001/jama.2017.18152

63. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 1170-1176. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782

64. Schmidt-Erfurth U, Vogl W, Jampol LM, Bogunović H. Application of automated quantification of fluid volumes to anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(9): 1211-1219. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.010

65. Hwang DK, Hsu CC, Chang KJ, Chao D, Sun CH, Jheng YC, et al. Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 232-245. doi: 10.7150/thno.28447

Сведения об авторах

Козина Елена Владимировна – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: elena_eyedoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2959-9649>

Сахнов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, директор, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Мясникова Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Быкова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: bikova_ena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Аксенова Любовь Евгеньевна – инженер по научно-технической информации, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

Information about the authors

Elena V. Kozina – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: elena_eyedoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2959-9649>

Sergey N. Sakhnov – Cand. Sc. (Med.), Cand. Sc. (Econ.), Director, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Eye Diseases, Kuban State Medical University, e-mail: s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Viktariya V. Myasnikova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Deputy Director for Science, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Rheumatology and Transfusiology of the Advanced Training and Professional Retraining Faculty, Kuban State Medical University, e-mail: vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Elena V. Bykova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Diagnostics, Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: bikova_ena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Lubov E. Aksenova – Engineer for Scientific and Technical Information, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

СПОСОБ ДВУХЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ АМЕТРОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЕРАТОКОНОСУМ И КАТАРАКТОЙ

Бикбов М.М.,
Оренбуркина О.И.,
Бабушкин А.Э.,
Нуриев И.Ф.

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан» (450008, Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Оренбуркина Ольга Ивановна,
e-mail: linza7@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Кератоконус (КК) является прогрессирующим дегенеративным заболеванием роговицы, приводящим к нарушению её биомеханических и оптических свойств, её истончению, появлению астигматизма и снижению остроты зрения.

Материалы и методы. Представлено наблюдение за 33 больными (35 глаз) с кератоконусом 2–3-й стадии на фоне имеющейся катаракты. Средний возраст пациентов – $46,5 \pm 2,7$ года (41–63 лет). Операции проводились по предложенному нами двухэтапному способу лечения аметропии у пациентов с КК и катарактой (Патент РФ № 2748634 от 28.05.2021). Первым этапом имплантировали интратроговичные сегменты (ИРС) FERRARA толщиной от 150 до 350 мкм, через 5–7 месяцев после 1-го этапа с целью коррекции остаточной аметропии пациентам проводили 2-й этап – удаление мутного хрусталика с заменой его на искусственный – заднекамерную торическую интраокулярную линзу (ТИОЛ). Имплантировали следующие модели ТИОЛ: AcrySof IQ Toric (Alcon, США), T-flex, RayOne Toric (Rayner, Великобритания).

Результаты и обсуждение. После первого этапа операции (имплантации ИРС) некорригированная острота зрения (НКОЗ) составила $0,2 \pm 0,03$, максимально корригированная (МКОЗ) – $0,4 \pm 0,02$. НКОЗ через 1 мес. после 2-го этапа (ФЭК + ТИОЛ) составила $0,64 \pm 0,11$, МКОЗ – $0,74 \pm 0,12$. В течение всего срока наблюдения после операции отмечались стабильные зрительные функции, рефракция, а также ротационная стабильность ТИОЛ.

Выводы. Проведение двухэтапного хирургического вмешательства пациентам с кератоконусом и катарактой позволяет приостановить прогрессирование заболевания и эффективно скорректировать сопутствующую кератоконусу аметропию.

Ключевые слова: кератоконус, катаракта, интратроговичные сегменты, аметропия, торические интраокулярные линзы

Статья получена: 03.08.2021
Статья принята: 11.11.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Нуриев И.Ф. Способ двухэтапного лечения аметропии у пациентов с кератоконусом и катарактой. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 204-213. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.23

TWO-STAGE TREATMENT OF AMETROPIA IN PATIENTS WITH KERATOCONUS AND CATARACTS

**Bikbov M.M.,
Orenburkina O.I.,
Babushkin A.E.,
Nuriev I.F.**

Ufa Eye Research Institute
(Pushkina str. 90, Ufa 450008,
Bashkortostan, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga I. Orenburkina,
e-mail: linza7@yandex.ru

ABSTRACT

Keratoconus (KC) is a progressive degenerative corneal disease, leads to the aberration of biomechanical and optical properties and thinning of the cornea, causes astigmatism and decreases visual acuity.

Materials and methods. 33 patients (35 eyes) with stages II–III of non-progressive keratoconus and concomitant cataracts of various stages of maturity were operated on. The average age of the patients was 46.5 ± 2.7 (41–63) years old. The operations were performed according to our proposed two-stage method of treating ametropia in patients with KC and cataracts (Patent of the Russian Federation No. 2748634 of 28.05.2021). The first stage was the implantation of FERRARA intrastromal corneal ring segments (ICRS) with thickness from 150 to 350 μm . To correct residual refractive error in 5–7 months after stage 1, patients underwent stage 2: cloudy lens was removed and replaced with toric posterior chamber intraocular lens (TIOL) – AcrySof IQ Toric (Alcon, USA), T-flex Toric RayOne (Rayner, UK).

Results and discussion. After stage 1 of the operation (ICRS implantation), the uncorrected visual acuity (NCVA) was 0.2 ± 0.03 , the best corrected visual acuity (BCVA) was 0.4 ± 0.02 . In 1 month after stage 2 (phacoemulsification + TIOL) NCVA was 0.64 ± 0.11 and BCVA was 0.74 ± 0.12 . During the entire follow-up period after the surgery visual functions, refraction, and rotational stability of TIOL were stable.

Conclusions. Conducting a two-stage surgical intervention in patients with keratoconus and cataracts allows to stop the progression of the disease and effectively correct the ametropia concomitant with keratoconus.

Key words: keratoconus, cataract, intracorneal segments, ametropia, toric intraocular lenses

Received: 03.08.2021
Accepted: 11.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E., Nuriev I.F. Two-stage treatment of ametropia in patients with keratoconus and cataracts. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 204-213. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.23

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кератоконус (КК) является невоспалительным прогрессирующим заболеванием, характеризующимся истончением и выпячиванием роговицы, что приводит к снижению остроты зрения и развитию аметропии с неправильным астигматизмом. Остановка прогрессирующего заболевания и улучшение качества зрения пациентов сопряжены со значительными трудностями. С появлением ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (УФ-КР) достигнут определённый прогресс в стабилизации течения болезни. Однако конечной целью лечения пациентов с КК является зрительная реабилитация [1–3].

С ростом численности населения старшей возрастной группы (≥ 65 лет) на 15,1 % в сравнении с уровнем увеличения общей численности населения на 9,7 % [4, 5], количество больных с катарактой также увеличивается и, следовательно, возрастает и число операций по её экстракции, в том числе и у пациентов с КК. Частота развития катаракты у пациентов с КК выше и нередко отмечается в более молодом возрасте, чем в общей популяции [6]. Обследование более 4 млн пациентов в возрасте 10–44 лет показало, что заболеваемость КК – 1 : 7500, а распространённость – 1 : 375, что в 5–10 раз превысило ранее заявленные значения [7].

Таким образом, офтальмологам надо учитывать растущее число пациентов с катарактой при КК и необходимость интраокулярной коррекции. Важным при этом являются оптимизация расчётов оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ), возможно, с применением предварительных процедур для стабилизации КК, позиционирование операционных доступов на роговице или склере, выбор линзы (торической или монофокальной).

Первые торические ИОЛ (ТИОЛ) были имплантированы в факические глаза для рефракционных целей при стабильном КК [8]. С тех пор было проведено много исследований, которые показали, что применение ТИОЛ при КК является хорошо переносимой и эффективной процедурой, обеспечивающей стабильность данных кератометрии, получение высоких зрительных результатов с улучшением показателей некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и корригированной остроты зрения вдаль (КОЗ), а также сферического эквивалента рефракции [9–17].

В связи с вышеизложенным **целью** нашего исследования стала разработка способа лечения аметропии у пациентов с КК и катарактой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование выполнено в НИИ глазных болезней (г. Уфа) в период с января 2014 г. по декабрь 2019 г. Оно базируется на анализе функциональных результатов хирургического лечения 33 пациентов (35 глаз) со стабилизированным (непрессирующим) кератоконусом II–III степени по классификации Амслера на фоне имеющейся катаракты. У всех пациентов был 1-й тип эктазии (100 % её зоны расположены в нижней по-

лусфере по одной стороне от сильного меридиана роговицы). Мужчин – 19 (57,6 %), женщин – 14 (42,4 %) человек. Средний возраст пациентов – 46,5 (41–63) года.

Для стабилизации кератэктатического процесса всем пациентам ранее был выполнен ультрафиолетовый КР по стандартной методике, известной как Дрезденский протокол. Наблюдение больных осуществлялось более 12 месяцев с контролем состояния глаза для своевременной фиксации ухудшения процесса. Отсутствие ухудшения состояния глаза диагностировали по стабилизации следующих показателей: усиление цилиндрического компонента менее 0,5 дптр, ухудшение кератометрии менее 10 дптр, а также увеличение толщины роговой оболочки не более 25 мкм.

Следует отметить, что обязательными условиями включения пациентов были визус, обусловленный катарактой, менее 0,4 (с коррекцией), отсутствие прогрессирования КК, подтверждённое 2-разовым контролем кератотопографии и кератотомиографии в течение полугода и более.

В обследование не включали пациентов, имеющих сопутствующие заболевания глаз (например, такие как, патология сетчатки, помутнение роговой оболочки, глаукомная нейрооптикопатия и др.) и толщину роговицы меньше 450 мкм, а также плотность клеток эндотелия ниже 1900 кл./мм².

Предложенный и использованный в работе двухэтапный способ лечения аметропии у пациентов с КК и катарактой (Патент РФ № 2748634 от 28.05.2021) заключался в следующем. Первым этапом всем пациентам с целью устранения астигматизма в 3–4 дптр осуществляли интрароговичное введение сегментов FERRARA, имеющих толщину 150–350 мкм, шаг – 50 мкм, длину дуги – от 180 до 210°. Необходимо указать, что наружный и внутренний диаметр сегментов составлял 6,2 и 5,4 мм. Имплантацию интрароговичных сегментов (ИРС) проводили с использованием фемтолазерной установки Ziemer FEMTO LDV Z 8 (Швейцария). При расчёте номограмм при имплантации ИРС использовали показатели рефракции, пахиметрии и кератоморфологического паттерна КК.

Через 5–7 месяцев после 1-го этапа с целью коррекции остаточной аметропии пациентам проводили 2-й этап – удаление нативного хрусталика с заменой его на искусственный – заднекамерную ТИОЛ. Расчёт последней выполняли с помощью диагностическо-аналитической системы Веридион (реже использовали онлайн-калькулятор). Следует отметить, что на данном этапе пациенты были разделены на две группы.

Первая группа – 19 пациентов (20 глаз), у которых диагностировали роговичный астигматизм 2,25–6,15 дптр (средний показатель – $3,10 \pm 1,04$ дптр). Им была выполнена факэмульсификация с имплантацией заднекамерной торической линзы AcrySof IQ Toric (Alcon, США). Последняя представляет собой монофокальную моноблочную линзу из гидрофобного акрила, диаметр оптики – 6,0 мм, длина – 13,0 мм. Данная линза позволяет корректировать роговичный астигматизм величиной 2,5–6,0 дптр.

Вторая группа – 14 пациентов (15 глаз) с астигматизмом роговой оболочки 2,0–6,75 дптр (в среднем – $3,50 \pm 1,49$ дптр). Этим пациентам имплантировали ИОЛ T-flex – монофокальную моноблочную торическую линзу из гидрофильного акрила, диаметр оптики – 6,0 мм, общая длина – 12,5 мм. В последнее время мы отдавали предпочтение линзе RayOne Toric, которая имеет аналогичные характеристики, но предустановленную систему инъектирования. Кроме того, данная линза имеет более прочный прямоугольный край по всему периметру, уменьшающий риск развития вторичной катаракты.

Оптическую силу главных меридианов роговичного астигматизма устанавливали, используя щелевые топограф с Шаймпфлюг-камерой (Pentacam HR, Oculus Optikgerate) и топограф (Orbscan, Baush&Lomb), позволяющие исследовать переднюю и заднюю поверхности роговой оболочки.

Известно, что различные методики кератометрии (включая как ручные, так и автоматические), по данным одних авторов, показывают схожие результаты по величине астигматизма, который не превышает $\pm 0,12$ дптр. Другие исследователи, изучив данные кератометрии, полученные с помощью кератотопографа Eye Top (CSO) и ИОЛ Мастера (Carl Zeiss), отмечают более большой разброс между показателями при использовании последнего, который, впрочем, составил всего 0,54 % (против 0,32 %) [18–24].

Для контроля кератометрических изменений роговицы мы прибегали к помощи кератотопографа, с выявлением области рядом с центром зрачка (так называемая актуальная зона роговицы), являющаяся наиболее важной для зрения при фотопических условиях.

Универсальной формулы расчёта силы имплантируемых торических ИОЛ тоже не существует, поэтому каждая фирма-производитель ТИОЛ рекомендует использовать собственные калькуляторы линзы [25, 26].

Следует обратить внимание на точную разметку положения торического компонента ИОЛ и оси астигматизма. При этом важным условием является исследование горизонтальной оси роговой оболочки при переходе тела человека из вертикального в горизонтальное положение. Мы в своей работе пользовались стандартной мануальной разметкой нужной оси сильного меридиана с использованием при биомикроскопии маркировки, несколько реже применяли диагностическую систему Verion®. Последняя помогала сопоставить данные планирования перед операцией с цифровым контролем во время её проведения, причём в режиме реального времени. Предварительная мануальная разметка астигматизма по оси 0–180° проводилась гравитационным разметчиком 3193 Gravity Axis Marker за щелевой лампой, либо непосредственно в операционной. Окончательная разметка осуществлялась посредством градуированного кольца Мендеса во время операции.

При проведении планирования имплантации ТИОЛ с помощью системы Verion у пациентов с изменённой топографией роговицы (в том числе и пациентам с кератоконусом) имеются нюансы. В идеале для правильного расчёта линзы нужно 3 правильно проведённых измерения (по типу светофора, то есть зелёная метка – «всё хорошо, исследование проведено», жёлтая – «желательно об-

следование повторить», красная – «стоп, это измерение невозможно»). На рисунке 1 показаны правильно измеренные параметры системой Verion (красным обведены три зелёные метки – астигматизм, сосуды конъюнктивы и сила роговицы). Однако в случаях с нарушенной топографией роговицы (после радиальной кератотомии, кератопластики, имплантации роговичных колец или сегментов, травматических рубцов роговицы и т. д.) системе Verion не всегда удаётся измерить некоторые показатели состояния переднего отрезка глаза. На рисунке 2 мы видим красную верхнюю метку, означающую «астигматизм определить не удалось» и жёлтую нижнюю – «сила роговицы, возможно, измерена неправильно», поэтому данные кератометрии в диагностический модуль не передаются. После внесения данных кератометрии вручную, переходили к стандартному расчёту ТИОЛ. Выбирали формулу, по которой её рассчитывали, и далее – модель ТИОЛ, после чего отправляли все данные в операционный модуль, который находится уже в операционной.



РИС. 1.

Показатели данных системы Verion определены верно (три зелёные метки)

FIG. 1.

The Verion system data indicators are determined correctly (three green labels)

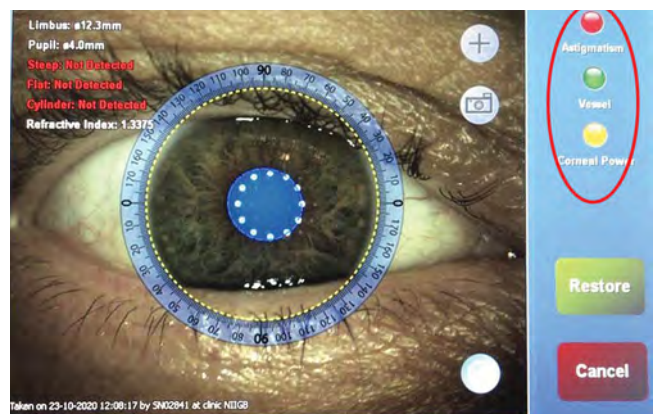


РИС. 2.

Часть показателей данных системы Verion определена верно (одна зелёная метка)

FIG. 2.

Some of the data indicators of the Verion system are determined correctly (one green label).

Ротационную стабильность линзы определяли путём фотографирования на смартфон при биомикроскопии с применением специального приложения Axis Assistant для ТИОЛ.

Хирургическое вмешательство выполняли с использованием операционного микроскопа Lumera 700 (Carl Zeiss, Германия) с коаксиальным освещением. Для факоэмульсификации катаракты использовали системы InFiniti (Alcon, США), снабжённую торсионной ультразвуковой рукояткой OZil, и Centurion (Alcon, США). Послеоперационное лечение заключалось в использовании четырёхкратных закапываний противовоспалительных медикаментозных средств (кортикостероидов и нестероидных препаратов) и антибиотика, нередко в сочетании с антисептиком, в течение 2–3 недель.

Статистическая обработка анализируемых данных выполнялась с помощью программы Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки первого рода (*p*) менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интра- и послеоперационных осложнений при имплантации ИРС отмечено не было. Объективно: роговая

оболочка прозрачная с имеющимися единичными вертикальными стриями Вогта, имплантированные ИРС находятся в правильном положении, в глубоких слоях стромы. Передняя камера и радужная оболочка – без особенностей, хрусталик частично мутный. Различия в показателях кератометрии, по данным ИОЛ Мастер, в исследуемых группах после 1-го этапа операции, представленные в таблице 1, оказались статистически не значимыми.

В таблице 2 приведены данные визометрии (без коррекции и с коррекцией) и показатели рефрактометрии (сферический и цилиндрический компоненты) у пациентов исследуемых групп после имплантации ИРС. Как видно из таблицы, различия в вышеуказанных показателях в сравниваемых группах были также несущественными.

Показатели преломления передней и задней поверхностей роговой оболочки по данным Pentacam HR приведены в таблице 3. После имплантации ИРС на кератотопограмме наблюдали характерный паттерн в форме капли с высокой преломляющей силой. Эта область указывала на истончение роговицы с усилением рефракции слабого меридиана и уплощением центральной области, а также уменьшение площади её эктазии.

Осложнений при выполнении 2-го этапа (ФЭК+ТИОЛ) зафиксировано также не было. Биомикроскопически ро-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ КЕРАТОМЕТРИИ ПОСЛЕ 1-ГО ЭТАПА ОПЕРАЦИИ ПО ДАННЫМ ИОЛ МАСТЕР (*M ± m*)

Группа	Оптическая сила сильной оси роговицы, дптр	Оптическая сила слабой оси роговицы, дптр	Величина роговичного астигматизма ΔК, дптр
Первая (<i>n</i> = 20)	47,96 ± 2,64 (45,87–51,00)	44,77 ± 2,96 (40,85–48,34)	3,31 ± 1,16 (2,64–5,59)
Вторая (<i>n</i> = 15)	48,05 ± 2,91 (46,09–52,13)	44,59 ± 2,51 (41,42–47,57)	3,67 ± 1,37 (2,31–6,02)

Примечание. *n* – число глаз.

TABLE 1
KERATOMETRY INDICATORS AFTER STAGE 1 OF SURGERY ACCORDING TO IOL MASTER DATA (*M ± m*)

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ НКОЗ, МКОЗ И РЕФРАКТОМЕТРИИ ПОСЛЕ 1-ГО ЭТАПА ОПЕРАЦИИ (*M ± m*)

Показатели	1-я группа (<i>n</i> = 19)	2-я группа (<i>n</i> = 14)
НКОЗ	0,2 ± 0,31 (0,07–0,3)	0,2 ± 0,44 (0,05–0,4)
МКОЗ	0,4 ± 0,51 (0,4–0,7)	0,4 ± 0,68 (0,3–0,6)
Рефракция – сферический компонент, дптр	–7,86 ± 0,71 (от –11,50 до –2,25)	–8,03 ± 1,12 (от –10,75 до –2,75)
Рефракция – цилиндрический компонент, дптр	–2,86 ± 1,28 (от –5,25 до –1,25)	–3,21 ± 1,32 (от –4,75 до –1,50)
Субъективная рефракция – сферический компонент, дптр	–5,17 ± 1,15 (от –10,75 до –1,75)	–5,24 ± 1,22 (от –9,5 до –2,0)
Субъективная рефракция – цилиндрический компонент, дптр	–2,15 ± 1,75 (от –4,5 до –1,00)	–2,31 ± 1,53 (от –4,25 до –1,25)

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ И ЗАДНЕЙ
ПОВЕРХНОСТЕЙ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ 1-ГО ЭТАПА
ОПЕРАЦИИ ($M \pm m$)

Показатели / Поверхность роговицы		1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 14)
Слабая ось роговицы, дптр	передняя	44,74 ± 2,95 (40,50–47,75)	44,90 ± 3,18 (41,00–47,25)
	задняя	-7,00 ± 1,13 (от -8,00 до -4,90)	-7,25 ± 0,86 (от -8,20 до -5,10)
Сильная ось роговицы, дптр	передняя	49,75 ± 3,41 (44,75–53,25)	50,50 ± 2,79 (45,00–53,75)
	задняя	-7,34 ± 1,21 (от -9,40 до -6,10)	-7,67 ± 0,97 (от -9,70 до -6,40)
Роговичный астигматизм, дптр	передняя	-3,75 ± 1,04 (от -2,0 до -4,15)	-3,50 ± 1,18 (от -1,75 до -4,35)
	задняя	-0,58 ± 0,12 (от -0,1 до 0,8)	-0,64 ± 0,21 (от -0,3 до -0,9)

TABLE 3
REFRACTION INDICES OF THE ANTERIOR AND POSTERIOR
SURFACES OF THE CORNEA AFTER STAGE 1 OF SURGERY
($M \pm m$)

говица прозрачная, ТИОЛ занимает правильное положение в капсульном мешке, по центру.

В первые сутки после операции и при выписке у всех пациентов не отмечали поворота ТИОЛ от запланированной оси более чем на 5°. При этом важно, что в отдалённый период наблюдения в ротации ТИОЛ не было значительных изменений. В частности, через 3 месяца у всех пациентов обеих групп ротация линзы составила в среднем 2,4 ± 1,1° (1,0–5,0°), через 6 месяцев – 2,5 ± 1,2° (1,0–4,0°), 12 месяцев – 2,3 ± 1,1° (1,0–5°).

После имплантации ТИОЛ у больных имело место существенное повышение остроты зрения по сравнению с дооперационными данными. При этом показатели НКОЗ и МКОЗ к концу первого месяца в исследуемых группах практически не отличались (рис. 3, 4).

Объективная рефракция (сферический и цилиндрический компоненты) после имплантации ТИОЛ существенно изменилась в сторону улучшения, различия между исследуемыми группами, однако, не были статистически значимыми (рис. 5, 6).

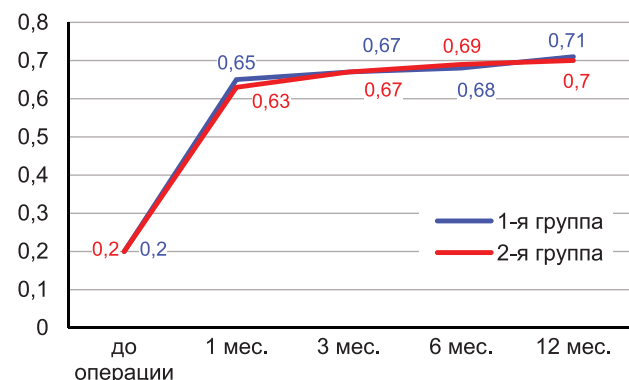


РИС. 3.
Динамика средней НКОЗ у больных сравниваемых групп

FIG. 3.
Dynamics of the average NCVA in patients of the compared groups

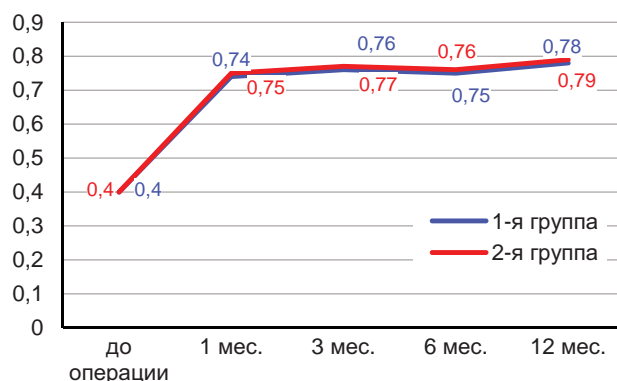


РИС. 4.
Средняя МКОЗ в динамике наблюдения у больных сравниваемых групп

FIG. 4.
Average BCVA in the dynamic observation in patients of the compared groups

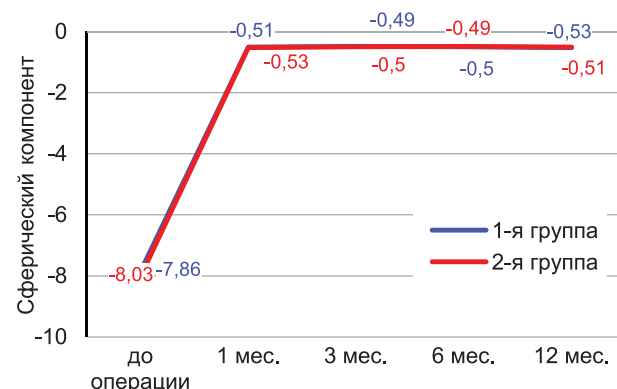


РИС. 5.
Сферический компонент рефракции в динамике наблюдения в исследуемых группах

FIG. 5.
The spherical component of refraction in the dynamic observation in the studied groups

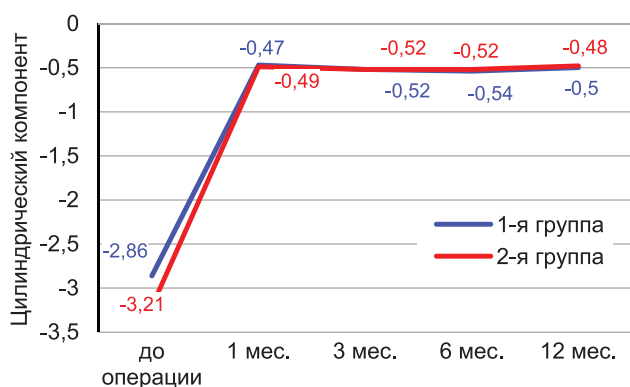


РИС. 6.
Цилиндрический компонент рефракции в динамике наблюдения в исследуемых группах

FIG. 6.
The cylindrical component of refraction in the dynamic observation in the studied groups

Следует обратить внимание на особенности топографии роговицы пациентов с КК, которые свидетельствуют о занижении относительно общей преломляющей силы роговицы показателей кератометрии в зоне зрительной оси. Это нередко приводит к занижению расчётной величины сферического компонента ТИОЛ и, соответственно, к развитию гиперметропической рефракции после операции. Это послужило поводом для нашего ориентирования на рефракцию в -1 дптр.

Через месяц после 2-го этапа операции средняя величина астигматизма передней поверхности роговицы в первой группе составила $3,83 \pm 1,14$ (1,7–3,98) дптр, задней – $0,68 \pm 0,18$ (0,14–0,78) дптр, во второй – $3,67 \pm 1,15$ (1,5–4,21) и $0,71 \pm 0,16$ (0,21–0,82) дптр соответственно. В дальнейшие сроки наблюдения данные астигматизма передней и задней поверхностей роговицы статистически значимо не менялись.

Для оценки морфологических характеристик роговицы до и после проведения 1-го и 2-го этапа операции изучены центральная толщина роговицы, плотность эн-

ТАБЛИЦА 4
ОКТ-ДААННЫЕ ТОЛЩИНЫ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ 2-ГО ЭТАПА ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

TABLE 4
OCT DATA OF CORNEAL THICKNESS AFTER STAGE 2 OF SURGERY IN PATIENTS OF THE STUDIED GROUPS AT DIFFERENT FOLLOW-UP PERIODS

Сроки наблюдения	Толщина роговицы в центре, мкм	
	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 14)
До операции имплантации ТИОЛ	467 ± 36 (410–493)	442 ± 32 (47–502)
1 месяц	445 ± 28 (419–487)	445 ± 28 (419–496)
3 месяца	439 ± 48 (408–478)	439 ± 41 (408–494)
6 месяцев	436 ± 46 (415–481)	436 ± 45 (415–471)
12 месяцев	$431 \pm 28^*$ (408–459)	$431 \pm 28^*$ (408–459)

ТАБЛИЦА 5
ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (M ± m)

TABLE 5
DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE CORNEA IN THE PATIENTS OF THE STUDIED GROUPS (M ± m)

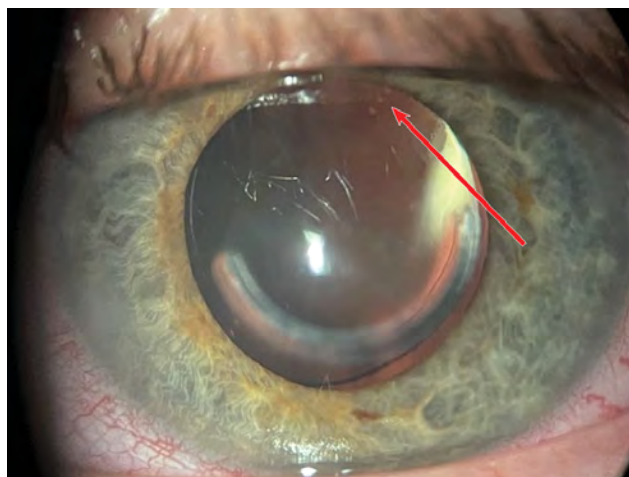
Срок наблюдения	Средняя плотность ЭК, кл./мм ²		Средняя потеря ЭК (%)	
	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 14)	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 14)
До операции	2611 ± 119 (2218–2852)	2657 ± 128 (2195–2804)	–	–
1 месяц	2483 ± 125 (2172–2796)	2529 ± 116 (2162–2783)	$4,9 \pm 0,61$	$4,8 \pm 0,57$
3 месяца	2477 ± 121 (2165–2804)	2518 ± 121 (2207–2772)	$5,1 \pm 0,65$	$5,2 \pm 0,62$
6 месяцев	2472 ± 118 (2184–2793)	2513 ± 109 (2177–2759)	$5,3 \pm 0,49$	$5,4 \pm 0,51$
12 месяцев	2470 ± 123 (2171–2789)	2508 ± 113 (2134–2726)	$5,4 \pm 0,54$	$5,6 \pm 0,5$



а

РИС. 7.

Глаз пациента В.: **а** – после 1-го этапа операции (имплантация ИСС); **б** – после 2-го этапа операции (имплантация ТИОЛ, стрелкой показаны метки на линзе)



б

FIG. 7.

The eye of Patient V.: **a** – after stage 1 of the operation (implantation of the ICRS); **b** – after stage 2 of the operation (implantation of TIOOL, the arrow shows the marks on the lens)

дотелиальных клеток. ОКТ-исследование установило, что центральная толщина роговой оболочки через месяц после имплантации сегментов была (в среднем) 462 ± 46 (417–498) мкм, спустя 3 месяца – 458 ± 41 (412–492) мкм. Данные толщины роговицы после 2-го этапа операции в обеих группах представлены в таблице 4; они оставались стабильными в разные сроки наблюдения.

На основании данных конфокальной микроскопии количество ЭК роговицы до оперативного вмешательства у всех пациентов в среднем составило 2648 ± 107 кл./мм² (от 2214 до 2732), через месяц после 1-го этапа – 2598 ± 111 кл./мм² (от 2196 до 2684), т. е. потеря ЭК составила 2,9 %.

Данные по количеству и потере ЭК после имплантации ТИОЛ представлены в таблице 5, из которой видно, что их количество к концу изучаемого периода в обеих группах составило в среднем 2489 ± 117 кл./мм² (от 2134 до 2789) с потерей $5,5 \pm 0,52$ %, что согласуется с данными других авторов [27].

На рисунке 7 представлен глаз пациента В. после 1-го (имплантация ИСС) и 2-го (имплантация ТИОЛ) этапов операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция кератоконуса в сочетании с катарактой требует обширной предоперационной, интраоперационной и послеоперационной координации для достижения у пациентов наилучших зрительных результатов. Для повышения эффективности хирургической коррекции необходима оптимизация методов и устройств для кератометрии и измерения осевой длины глаза. Предложенный нами двухэтапный подход, включающий имплантацию интрароговичных сегментов и последующую ФЭК с имплантацией ТИОЛ, способствует значительному улучшению остроты зрения, сферического и ци-

линдрического компонентов объективной рефракции, обеспечивая предсказуемые и стабильные результаты на всем периоде наблюдения за пациентами. При этом существенных различий в сравниваемых группах, в зависимости от использованных в нашем исследовании торических ИОЛ (AcrySof IQ Toric против T-flex или RayOne Toric), не обнаружено.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. Кросслиндинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127(5): 21-25.
2. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235
3. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen cross-linking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal cross-linking, 24 months follow-up: Randomized control trial. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94(7): 600-606. doi: 10.1111/aos.13032
4. Bikbov M, Kazakbaeva G, Zainullin R, Gilmanshin T, Nuriev I, Zaynetdinov A, et al. Prevalence and associated factors of cataract and cataract surgery in a Russian population. The Ural Eye and Medical Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020; 61(7): 3857.
5. Moshirfar M, Walker BD, Birdsong O. Cataract surgery in eyes with keratoconus: A review of the current literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018; 29(1), 75-80. doi: 10.1097/ICU.0000000000000440
6. Thebpatiphat N, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Cataract surgery in keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2007; 33(5): 244-246. doi: 10.1097/ICL.0b013e318030c96d
7. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus:

A nationwide registration study. *Am J Ophthalmol.* 2017; 175(5): 169-172. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015

8. Bozorg S, Pineda R. Cataract and keratoconus: Minimizing complications in intraocular lens calculations. *Semin Ophthalmol.* 2014; 29(5-6): 376-379. doi: 10.3109/08820538.2014.959193

9. Alió JL, Peña-García P, Guliyeva F, Soria FA, Zein G, Abu-Mustafa SK. MICS with toric intraocular lenses in keratoconus: Outcomes and predictability analysis of postoperative refraction. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(3): 365-370. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303765

10. Hashemi H, Yekta A, Khabazkhoob M. Effect of keratocorneus grades on repeatability of keratometry readings: Comparison of 5 devices. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41(5): 1065-1072. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.08.043

11. Alió JL, Pena-García P, Abdulla GF, Zein G, Abu-Mustafa SK. Comparison of iris-claw and posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(3): 383-394. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.07.052

12. Kamiya K, Shimizu K, Miyake T. Changes in astigmatism and corneal higher-order aberrations after phacoemulsification with toric intraocular lens implantation for mild keratoconus with cataract. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(4): 302-308. doi: 10.1007/s10384-016-0449-x

13. Farideh D, Azad S, Feizollah N, Sana N, Cyrus A, Mohammad G, et al. Clinical outcomes of new toric trifocal diffractive intraocular lens in patients with cataract and stable keratoconus: Six months follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(12): e6340. doi: 10.1097/MD.0000000000006340

14. Sauder G, Jonas JB. Treatment of keratoconus by toric foldable intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 2003; 13(6): 577-579. doi: 10.1177/112067210301300612

15. Navas A, Suárez R. One-year follow-up of toric intraocular lens implantation in forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(11): 2024-2027. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.043

16. Visser N, Gast ST, Bauer NJ, Nuijts RM. Cataract surgery with toric intraocular lens implantation in keratoconus: A case report. *Cornea.* 2011; 30(6): 720-723. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820009d4

17. Jaimes M, Xacur-García F, Alvarez-Melloni D, Graue-Hernández EO, Luquín TR, Navas A. Refractive lens exchange with toric intraocular lenses in keratoconus. *J Refract Surg.* 2011; 27(9): 658-664. doi: 10.3928/1081597X-20110531-01

18. Lee H, Chung JL, Kim EK, Sgrignoli B, Kim T. Univariate and bivariate polar value analysis of corneal astigmatism measurements obtained with 6 instruments. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38(9): 1608-1615. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.04.035

19. Parikakis EA, Chatziralli IP, Peponis VG, David G, Chalkiadakis S, Mitropoulos PG. Toric intraocular lens implantation for correction of astigmatism in cataract patients with corneal ectasia. *Case Rep Ophthalmol.* 2013; 4(3): 219-228. doi: 10.1159/000356532

20. Shirayama M, Wang L, Koch DD, Weikert MP. Comparison of accuracy of intraocular lens calculations using automated keratometry, a Placido-based corneal topographer, and a combined Placido-based and dual Scheimpflug corneal topographer. *Cornea.* 2010; 29(10): 1136-1138. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181d3d689

21. Shirayama M, Wang L, Weikert MP, Koch DD. Comparison of corneal powers obtained from 4 different devices. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(4): 528-535. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.028

22. Hill W, Osher R, Cooke D, Solomon K, Sandoval H, Salas-Cervantes R, et al. Simulation of toric intraocular lens results:

Manual keratometry versus dual-zone automated keratometry from an integrated biometer. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37(12): 2181-2187. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.06.028

23. Chang M, Kang SY, Kim HM. Which keratometer is most reliable for correcting astigmatism with toric intraocular lenses? *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26(1): 10-14. doi: 10.3341/kjo.2012.26.1.10

24. Cucera A, Lang GK, Buchwald HJ. Intra- and interindividual comparison of corneal refraction measured by IOL-Master vs. corneal topography. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008; 225(11): 957-962. (In German). doi: 10.1055/s-2008-1027843

25. Онлайн-калькулятор торических ИОЛ компании «Алкон» со встроенным алгоритмом торического калькулятора Баретто. URL: <https://www.myalcon-toriccalc.com/> [дата доступа: 25.01.2019].

26. Raytrace. *Premium IOL calculator.* URL: <https://www.raytrace.rayner.com/> [date of access: 04.10.2020].

27. Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: Relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26(5): 727-732. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00462-9

REFERENCES

1. Bikbov MM, Bikbova GM, Khabibullin AF. Corneal collagen cross-linking in keratoconus management. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2011; 127(5): 21-25. (In Russ.).

2. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235

3. Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: Randomized control trial. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(7): 600-606. doi: 10.1111/aos.13032

4. Bikbov M, Kazakbaeva G, Zainullin R, Gilmanshin T, Nuriev I, Zaynetdinov A, et al. Prevalence and associated factors of cataract and cataract surgery in a Russian population. The Ural Eye and Medical Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61(7): 3857.

5. Moshirfar M, Walker BD, Birdsong O. Cataract surgery in eyes with keratoconus: A review of the current literature. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(1), 75-80. doi: 10.1097/ICU.0000000000000440

6. Thebpatiphat N, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Cataract surgery in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2007; 33(5): 244-246. doi: 10.1097/ICL.0b013e318030c96d

7. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: A nationwide registration study. *Am J Ophthalmol.* 2017; 175(5): 169-172. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.015

8. Bozorg S, Pineda R. Cataract and keratoconus: Minimizing complications in intraocular lens calculations. *Semin Ophthalmol.* 2014; 29(5-6): 376-379. doi: 10.3109/08820538.2014.959193

9. Alió JL, Peña-García P, Guliyeva F, Soria FA, Zein G, Abu-Mustafa SK. MICS with toric intraocular lenses in keratoconus: Outcomes and predictability analysis of postoperative refraction. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(3): 365-370. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303765

10. Hashemi H, Yekta A, Khabazkhoob M. Effect of keratocorneus grades on repeatability of keratometry readings: Comparison of 5 devices. *J Cataract Refract Surg.* 2015; 41(5): 1065-1072. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.08.043

11. Alió JL, Pena-García P, Abdulla GF, Zein G, Abu-Mustafa SK. Comparison of iris-claw and posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(3): 383-394. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.07.052
12. Kamiya K, Shimizu K, Miyake T. Changes in astigmatism and corneal higher-order aberrations after phacoemulsification with toric intraocular lens implantation for mild keratoconus with cataract. *Jpn J Ophthalmol.* 2016; 60(4): 302-308. doi: 10.1007/s10384-016-0449-x
13. Farideh D, Azad S, Feizollah N, Sana N, Cyrus A, Mohammad G, et al. Clinical outcomes of new toric trifocal diffractive intraocular lens in patients with cataract and stable keratoconus: Six months follow-up. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(12): e6340. doi: 10.1097/MD.0000000000006340
14. Sauder G, Jonas JB. Treatment of keratoconus by toric foldable intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 2003; 13(6): 577-579. doi: 10.1177/112067210301300612
15. Navas A, Suárez R. One-year follow-up of toric intraocular lens implantation in forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(11): 2024-2027. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.05.043
16. Visser N, Gast ST, Bauer NJ, Nuijts RM. Cataract surgery with toric intraocular lens implantation in keratoconus: A case report. *Cornea.* 2011; 30(6): 720-723. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820009d4
17. Jaimes M, Xacur-García F, Alvarez-Melloni D, Graue-Hernández EO, Luquín TR, Navas A. Refractive lens exchange with toric intraocular lenses in keratoconus. *J Refract Surg.* 2011; 27(9): 658-664. doi: 10.3928/1081597X-20110531-01
18. Lee H, Chung JL, Kim EK, Sgrignoli B, Kim T. Univariate and bivariate polar value analysis of corneal astigmatism measurements obtained with 6 instruments. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38(9): 1608-1615. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.04.035
19. Parikakis EA, Chatziralli IP, Peponis VG, David G, Chalkiadakis S, Mitropoulos PG. Toric intraocular lens implantation for correction of astigmatism in cataract patients with corneal ectasia. *Case Rep Ophthalmol.* 2013; 4(3): 219-228. doi: 10.1159/000356532
20. Shirayama M, Wang L, Koch DD, Weikert MP. Comparison of accuracy of intraocular lens calculations using automated keratometry, a Placido-based corneal topographer, and a combined Placido-based and dual Scheimpflug corneal topographer. *Cornea.* 2010; 29(10): 1136-1138. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181d3d689
21. Shirayama M, Wang L, Weikert MP, Koch DD. Comparison of corneal powers obtained from 4 different devices. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(4): 528-535. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.028
22. Hill W, Osher R, Cooke D, Solomon K, Sandoval H, Salas-Cervantes R, et al. Simulation of toric intraocular lens results: Manual keratometry versus dual-zone automated keratometry from an integrated biometer. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37(12): 2181-2187. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.06.028
23. Chang M, Kang SY, Kim HM. Which keratometer is most reliable for correcting astigmatism with toric intraocular lenses? *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26(1): 10-14. doi: 10.3341/kjo.2012.26.1.10
24. Cucera A, Lang GK, Buchwald HJ. Intra- and interindividual comparison of corneal refraction measured by IOL-Master vs. corneal topography. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008; 225(11): 957-962. (In German). doi: 10.1055/s-2008-1027843
25. *Online IOL calculator.* URL: <https://www.myalcon-toriccalc.com/> [date of access: 25.01.2019]. (In Russ.).
26. *Raytrace. Premium IOL calculator.* URL: <https://www.raytrace.rayner.com/> [date of access: 04.10.2020].
27. Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: Relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg.* 2000; 26(5): 727-732. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00462-9

Сведения об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан, директор, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Оренбургкина Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Бабушкин Александр Эдуардович – доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: virologicdep@mail.ru

Нуриев Ильдар Фанисович – врач-офтальмолог II микрохирургического отделения, ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», e-mail: ildar192009@yandex.ru

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director, Ufa Eye Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Olgia I. Orenburkina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Lens Surgery and Intraocular Correction, Ufa Eye Research Institute, e-mail: linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Aleksandr E. Babushkin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Department, Ufa Eye Research Institute, e-mail: virologicdep@mail.ru

Ildar F. Nuriev – Ophthalmologist at the 2nd Microsurgical Department, Ufa Eye Research Institute, e-mail: ildar192009@yandex.ru

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОФОКАЛЬНЫХ ИОЛ

Чупров А.Д.¹,
Жедряле Н.А.²,
Старцева М.И.¹

¹ Оренбургский филиал ФГАУ
«НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (460047,
г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия)

² Офтальмологическая клиника
«Созвездие» (603123, г. Нижний Новгород,
ул. Старых Производственников, 18,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жедряле Наталья Александровна,
e-mail: natalex.nnov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Одним из самых распространённых хирургических вмешательств в офтальмологии является операция по замене хрусталика. Но до сих пор не существует единого мнения о том, влияет ли выбор монофокальной интраокулярной линзы (ИОЛ) на послеоперационный функциональный результат.

Цель. Провести сравнительный анализ показателей остроты зрения без коррекции в раннем послеоперационном периоде после хирургии катаракты с использованием монофокальных ИОЛ.

Материал и методы. В исследование вошли данные 2643 глаз, прооперированных по поводу катаракты на базе Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, в которые была имплантирована одна из монофокальных ИОЛ, вошедших в десятку наиболее часто имплантируемых ИОЛ в филиале за период 2019–2021 гг. Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistica 13.0.

Результаты. Проведённый анализ показал, что установленные различия между сравниваемыми группами были статистически значимы ($p < 0,05$). Однако подгрупповой анализ показал, что статистически значимые различия имеются между такими парами линз, как Tecnis и Hydro-4, Tecnis и Rayner. Во всех остальных случаях статистически значимые различия по значению некорригированной остроты зрения (НКОЗ) после операции не установлены. Также установлено, что на значение НКОЗ после операции статистически значимо влияет наличие подвывиха хрусталика.

Выводы. Результаты анализа в целом говорят о том, что значение НКОЗ пациентов в раннем послеоперационном периоде после проведённого оперативного вмешательства не зависит от производителя используемой ИОЛ.

Ключевые слова: хирургия катаракты, монофокальная ИОЛ, некорригированная острота зрения

Статья поступила: 24.08.2021
Статья принята: 12.11.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Чупров А.Д., Жедряле Н.А., Старцева М.И. Сравнительный анализ послеоперационных результатов хирургии катаракты с использованием монофокальных ИОЛ. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 214-220. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.24

COMPARATIVE ANALYSIS OF POSTOPERATIVE RESULTS OF CATARACT SURGERY USING MONOFOCAL IOLS

Chuprov A.D.¹,
Zhediale N.A.²,
Startseva M.I.¹

¹ Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Salmyskaya str. 17, Orenburg 460047, Russian Federation)

² Ophthalmology Clinic "Sozvezdie" (Starykh Proizvodstvennikov 18, Nizhniy Novgorod 603123, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia A. Zhediale,
e-mail: natalex.nnov@mail.ru

ABSTRACT

One of the most common surgical interventions in ophthalmology today is lens replacement surgery. But there is still no consensus on whether the choice of a monofocal IOL affects the postoperative functional outcome.

The aim: to conduct a comparative analysis of values of visual acuity without correction in the early postoperative period after cataract surgery using monofocal IOLs.

Material and methods. The study included data of 2643 eyes operated for cataract, into which one of the monofocal IOLs, included in the top ten most frequently implanted IOLs in the Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, was implanted for the period 2019–2021. Statistical analysis was performed using the program Statistica 13.0.

Results. The performed analysis of variance showed that the established differences between the compared groups are statistically significant ($p < 0.05$). However, the subgroup analysis showed that there were statistically significant differences between pairs such as Tecnis and Hydro-4; Tecnis and Rayner. In all other cases, statistically significant uncorrected visual activity (UCVA) values after surgery were not established. It has also been reliably established that the presence of subluxation of the lens affects the value of UCVA after surgery.

Conclusion. The results of the performed analysis in general indicate that the value of UCVA in patients in the early postoperative period after the performed surgical intervention does not depend on the manufacturer of the used IOL.

Key words: cataract surgery, monofocal IOL, uncorrected visual acuity (UCVA)

Received: 24.08.2021
Accepted: 12.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Chuprov A.D., Zhediale N.A., Startseva M.I. Comparative analysis of postoperative results of cataract surgery using monofocal IOLs. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 214-220. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из самых распространённых хирургических вмешательств в офтальмологии на сегодняшний день является операция по замене хрусталика. В мире ежегодно проводится почти 28 млн операций по поводу катаракты [1]. По данным Федеральных клинических рекомендаций по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой (2015), только в нашей стране в год проводится около 500 тыс. операций по экстракции катаракты [2].

Среди всего многообразия имплантируемых интраокулярных линз (ИОЛ) монофокальные ИОЛ занимают лидирующее место по количеству имплантаций, что в основном связано с их более низкой стоимостью по сравнению с мультифокальными ИОЛ, а также с более простой и быстрой нейроадаптацией [3].

В современной хирургии катаракты целью имплантации ИОЛ является не только достижение максимальной некорригированной остроты зрения, но также уменьшение сферической, хроматической аберраций, действия ультрафиолетового спектра на сетчатку, улучшение контрастной чувствительности и т. д. [4]. Отсюда возникает огромное предложение монофокальных ИОЛ различных моделей, каждая из которых имеет свой набор преимуществ, заявленных производителем.

Некоторые производители ИОЛ делают ставку на материал, из которого изготовлена линза и который, несомненно, сказывается на качестве зрения после операции [5, 6].

Другие считают, что острота зрения после операции зависит от оптики – сферической или асферической [7, 8]. Асферическая оптика в свою очередь подразделяется на асферически нейтральные линзы и аберрационно-корректирующие, которые работают по двум принципам: не вызывают сферических аберраций либо вызывают отрицательные, за счёт чего компенсируют положительные сферические аберрации роговицы, что обеспечивает большую эффективность [9–12]. Принято считать, что асферические ИОЛ обладают потенциалом уменьшения бликов, ореолов и других нежелательных световых явлений, а также увеличивают контрастную чувствительность [13]. Однако асферические аберрационно-корректирующие ИОЛ склонны к децентрации [14, 15].

Часто производители акцентируют внимание на конструкции профиля оптики, ссылаясь на то, что важную роль в предотвращении миграции эпителиоцитов играет физический барьер – квадратный край по всему периметру оптической части линзы [16]. Поэтому многие стали использовать такую конструкцию в строении ИОЛ, а в некоторых моделях квадратный край используется не только по периметру оптической части линзы, но и по всему периметру гаптических элементов.

Как только появились ИОЛ с жёлтым хромофильным, было заявлено, что он помогает защитить сетчатку от фототоксичности коротковолновой синей части спектра и связанного с ней риска развития возрастной макулярной дегенерации. Но позже появились ра-

боты, в которых говорилось о нарушении скотопического зрения и циркадных ритмов при имплантации таких линз [17].

Таким образом, каждый производитель акцентирует внимание на той или иной характеристике, которая влияет на НКОЗ и качество зрения после операции. Однако ответ на вопрос о том, влияет ли выбор монофокальной линзы на послеоперационный функциональный результат, остаётся открытым.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ показателей остроты зрения без коррекции в раннем послеоперационном периоде после хирургии катаракты с использованием монофокальных ИОЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли данные 2643 глаз, прооперированных по поводу катаракты на базе Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, в которые была имплантирована одна из монофокальных ИОЛ, вошедших в десятку наиболее часто имплантируемых ИОЛ в филиале за период 2019–2021 гг. (табл. 1). Критериями исключения из исследования являлись: сопутствующая патология органа зрения; осложнения в ходе операции; осложнения в раннем послеоперационном периоде. Критерием оценки была выбрана некорригированная острота зрения (НКОЗ) на 3-и сутки после операции.

Статистический анализ был выполнен с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались при предварительной их оценке на соответствие закону Гаусса – Лапласа (закон нормального распределения вероятностей) с использованием критериев нормальности Колмогорова – Смирнова и теста Шапиро – Уилка. Так как все переменные не соответствовали закону нормального распределения, данные представлялись в виде Me (Q25–Q75). Оценка статистической значимости различий между независимыми группами проводилась с помощью непараметрического дисперсионного анализа (критерий Краскела – Уоллиса). Статистическая значимость различий считалась установленной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 графически отображено распределение средних величин НКОЗ у пациентов после операции по поводу катаракты. Наибольшие значения медианы отмечаются для таких производителей, как Acryva и Tecnis. Наименьший размах квартального диапазона отмечается для ИОЛ Galaxy Fold. Наибольшее значение кварталь-

ТАБЛИЦА 1
СТРУКТУРА ВЫБОРКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОЛ

TABLE 1
SAMPLE STRUCTURE DEPENDING ON THE FREQUENCY OF IOL USE

Производитель ИОЛ	Частота	Доля в выборке	Среднее значение НКОЗ после операции, Ме (Q25–Q75)
Hydro-4	1109	42,0 %	0,80 (0,70–0,95)
Rayner Rayone Spheric	501	19,0 %	0,80 (0,70–0,95)
Tecnis 1-piece	476	18,0 %	0,90 (0,75–1)
НаноХрусталик Аквамарин	130	4,9 %	0,80 (0,65–0,95)
Ноуа	108	4,1 %	0,85 (0,75–1)
AcrysofIQ	106	4,0 %	0,85 (0,77–0,95)
Aspira	87	3,3 %	0,85 (0,75–1)
Acryva	48	1,8 %	0,95 (0,78–1)
Bi-Flex	47	1,8 %	0,80 (0,70–0,95)
Galaxy Fold	31	1,2 %	0,80 (0,75–0,90)

ного диапазона наблюдается у пациентов с имплантированными ИОЛ Аквамарин и Bi-Flex. В целом наибольшие значения медианы и квартильного диапазона НКОЗ отмечаются у пациентов с имплантированными линзами Acryva, Tecnis, Aspira.

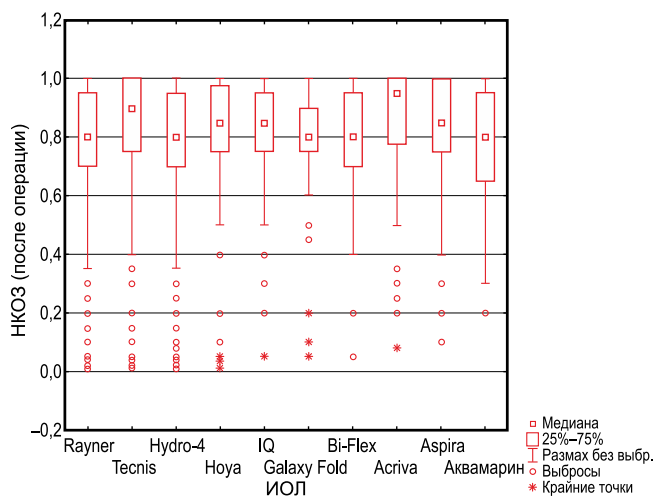


РИС. 1.
Распределение НКОЗ после операции в зависимости от типа используемой ИОЛ

FIG. 1.
Distribution of uncorrected visual activity after the surgery depending on the IOL type

Проведённый непараметрический дисперсионный анализ показал, что установленные различия между сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$). Однако подгрупповой анализ показал, что статистические значимые различия имеются между

такими парами, как Tecnis и Hydro-4, Tecnis и Rayner. Во всех остальных случаях статистически значимые различия по значению НКОЗ после операции не установлены.

Также статистически значимо установлено, что на значение НКОЗ после операции влияет наличие подвывиха хрусталика. В группе пациентов, у которых подвывих хрусталика отсутствовал, среднее значение НКОЗ после операции оказалось выше ($p < 0,05$) (рис. 2). Статистически значимых различий параметра НКОЗ после операции в зависимости от наличия включений в стекловидном теле не установлено (рис. 3).

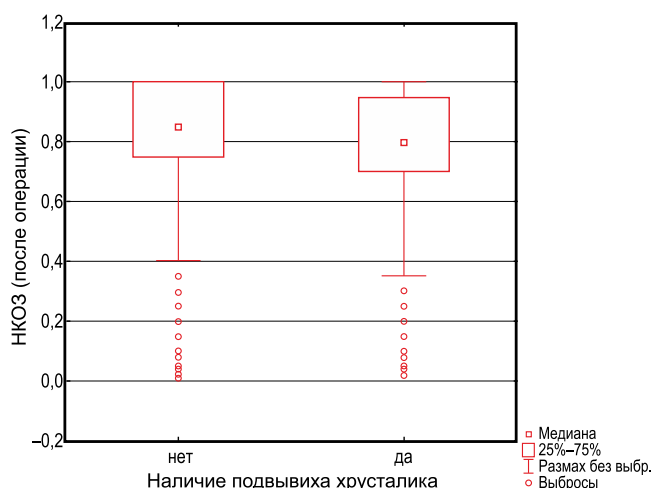


РИС. 2.
Распределение НКОЗ после операции в зависимости от наличия подвывиха хрусталика

FIG. 2.
Distribution of UCVA values after surgery depending on the presence of lens subluxation

ТАБЛИЦА 2
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ЗНАЧЕНИЙ
НКОЗ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ГРУППАМ

TABLE 2
STATISTICAL SIGNIFICANCE OF DIFFERENCES
IN UCVA VALUES AFTER THE SURGERY BY GROUPS

	Aspira	Hydro-4	Tecnis	IQ	Rayner	Hoya	Bi-Flex	Аквamarin	Acryva	Galaxy Fold
Aspira										
Hydro-4			+							
Tecnis		+			+					
IQ										
Rayner			+							
Hoya										
Bi-Flex										
Аквamarin										
Acryva										
Galaxy Fold										

Примечание. Значение «+» – в случае $p < 0,05$.

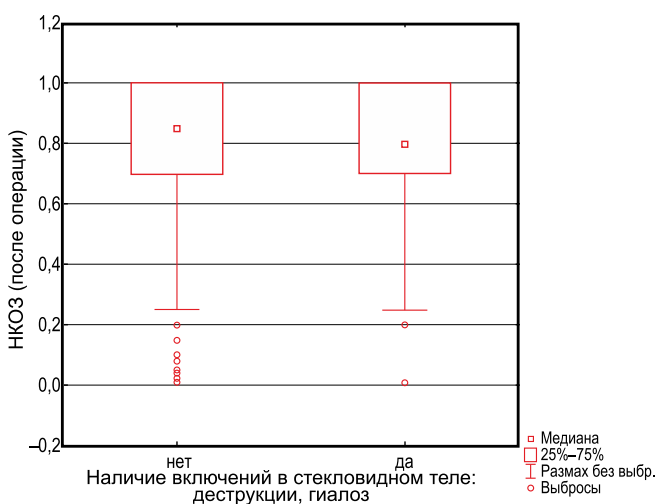


РИС. 3.

Распределение НКОЗ после операции в зависимости от наличия включений в стекловидном теле

FIG. 3.

Distribution of UCVA values after surgery depending on the presence of vitreous body destruction

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного непараметрического анализа в целом говорят о том, что значение НКОЗ у пациентов в раннем послеоперационном периоде после оперативного вмешательства не зависит от производителя используемой ИОЛ. Наличие подвывиха хрусталика статистически значимо влияет на значение НКОЗ у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Наличие включений в стекловидном теле не влияет на значение НКОЗ у пациентов после хирургического вмешательства по поводу катаракты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показателей остроты зрения после операции без коррекции в раннем послеоперационном периоде после хирургии катаракты не выявило статистически значимой разницы между группами. Следовательно, среди различных видов монофокальных ИОЛ, имеющих отличное строение оптической части и гаптических элементов, изготовленных из разных материалов и с разными светофильтрами, не удалось выявить признака, в итоге влияющего на остроту зрения после операции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lindstrom RL. *Future of cataract surgery seems promising*. URL: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20210126/future-of-cataract-surgery-seems-promising> [date of access: 25.07.2021].
2. Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов (ред.). *Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой*. М.: Офтальмология; 2015.
3. Першин К.Б. Хирургическая коррекция пресбиопии – современные возможности. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(3): 146-152.
4. Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г. Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020; (3): 142-147. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147
5. Pérez-Vives C. Biomaterial influence on intraocular lens performance: An overview. *J Ophthalmol*. 2018; 2018: 2687385. doi: 10.1155/2018/2687385

6. Abela-Formanek C, Amon M, Schild G, Schauersberger J, Heinze G, Kruger A. Uveal and capsular biocompatibility of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, and silicone intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28(1): 50-61. doi: 10.1016/S0886-3350(01)01122-1
7. Tandogan T, Auffarth GU, Choi CY, Liebing S, Mayer C, Khoramnia R. In vitro comparative optical bench analysis of a spherical and aspheric optic design of the same IOL model. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1): 9. doi: 10.1186/s12886-017-0407-5
8. Caporossi A, Martone G, Casprini F, Rapisarda L. Prospective randomized study of clinical performance of 3 aspheric and 2 spherical intraocular lenses in 250 eyes. *J Refract Surg.* 2007; 23(7): 639-648. doi: 10.3928/1081-597X-20070901-02
9. Chang DH, Rocha KM. Intraocular lens optics and aberrations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(4): 298-303. doi: 10.1097/ICU.0000000000000279
10. Holladay JT, Piers PA, Kozanyi G, van der Mooren M, Norrby NE. A new intraocular lens designed to reduce spherical aberration of pseudophakic eyes. *J Refract Surg.* 2002; 18(6): 683-701.
11. Lombardo M, De Santo MP, Lombardo G, Barberi R, Serrao S. Analysis of intraocular lens surface properties with atomic force microscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32(8): 1378-1384. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.02.068
12. Montés-Micó R, Ferrer-Blasco T, Cerviño A. Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses: Review of the literature. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(1): 172-181. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.09.01
13. Kim SW, Ahn H, Kim EK, Kim TI. Comparison of higher order aberrations in eyes with aspherical or spherical intraocular lenses. *Eye (Lond).* 2008; 22(12): 1493-1498. doi: 10.1038/eye.2008.302
14. Johansson B, Sundelin S, Wikberg-Matsson A, Unsbo P, Behndig A. Visual and optical performance of the Akreos Adapt Advanced Optics and Tecnis Z9000 intraocular lenses: Swedish multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(9): 1565-1572. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.025
15. Awwad ST, Lehmann JD, McCulley JP, Bowman RW. A comparison of higher order aberrations in eyes implanted with AcrySof IQ SN60WF and AcrySof SN60AT intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(3): 320-326. doi: 10.1177/112067210701700307
16. Mencucci R, Favuzza E, Bocalini C, Gicquel JJ, Raimondi L. Square-edge intraocular lenses and epithelial lens cell proliferation: Implications on posterior capsule opacification in an in vitro model. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 5. doi: 10.1186/1471-2415-15-5
17. Davison JA, Patel AS, Cunha JP, Schwiegerling J, Muftuoglu O. Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(7): 957-968. doi: 10.1007/s00417-011-1697-6
3. Pershin KB. The surgery correction of presbyopia: The modern possibilities. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2016; 22(3): 146-152. (In Russ.).
4. Egorov AE, Movsisyan AB, Glazko NG. State-of-the-art cataract surgery. Nuances and solutions. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2020; (3): 142-147. (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147
5. Pérez-Vives C. Biomaterial influence on intraocular lens performance: An overview. *J Ophthalmol.* 2018; 2018: 2687385. doi: 10.1155/2018/2687385
6. Abela-Formanek C, Amon M, Schild G, Schauersberger J, Heinze G, Kruger A. Uveal and capsular biocompatibility of hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, and silicone intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28(1): 50-61. doi: 10.1016/S0886-3350(01)01122-1
7. Tandogan T, Auffarth GU, Choi CY, Liebing S, Mayer C, Khoramnia R. In vitro comparative optical bench analysis of a spherical and aspheric optic design of the same IOL model. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1): 9. doi: 10.1186/s12886-017-0407-5
8. Caporossi A, Martone G, Casprini F, Rapisarda L. Prospective randomized study of clinical performance of 3 aspheric and 2 spherical intraocular lenses in 250 eyes. *J Refract Surg.* 2007; 23(7): 639-648. doi: 10.3928/1081-597X-20070901-02
9. Chang DH, Rocha KM. Intraocular lens optics and aberrations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(4): 298-303. doi: 10.1097/ICU.0000000000000279
10. Holladay JT, Piers PA, Kozanyi G, van der Mooren M, Norrby NE. A new intraocular lens designed to reduce spherical aberration of pseudophakic eyes. *J Refract Surg.* 2002; 18(6): 683-701.
11. Lombardo M, De Santo MP, Lombardo G, Barberi R, Serrao S. Analysis of intraocular lens surface properties with atomic force microscopy. *J Cataract Refract Surg.* 2006; 32(8): 1378-1384. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.02.068
12. Montés-Micó R, Ferrer-Blasco T, Cerviño A. Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses: Review of the literature. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(1): 172-181. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.09.01
13. Kim SW, Ahn H, Kim EK, Kim TI. Comparison of higher order aberrations in eyes with aspherical or spherical intraocular lenses. *Eye (Lond).* 2008; 22(12): 1493-1498. doi: 10.1038/eye.2008.302
14. Johansson B, Sundelin S, Wikberg-Matsson A, Unsbo P, Behndig A. Visual and optical performance of the Akreos Adapt Advanced Optics and Tecnis Z9000 intraocular lenses: Swedish multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33(9): 1565-1572. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.025
15. Awwad ST, Lehmann JD, McCulley JP, Bowman RW. A comparison of higher order aberrations in eyes implanted with AcrySof IQ SN60WF and AcrySof SN60AT intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(3): 320-326. doi: 10.1177/112067210701700307
16. Mencucci R, Favuzza E, Bocalini C, Gicquel JJ, Raimondi L. Square-edge intraocular lenses and epithelial lens cell proliferation: Implications on posterior capsule opacification in an in vitro model. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 5. doi: 10.1186/1471-2415-15-5
17. Davison JA, Patel AS, Cunha JP, Schwiegerling J, Muftuoglu O. Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(7): 957-968. doi: 10.1007/s00417-011-1697-6

REFERENCES

1. Lindstrom RL. *Future of cataract surgery seems promising.* URL: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20210126/future-of-cataract-surgery-seems-promising> [date of access: 25.07.2021].
2. Interregional Association of Ophthalmologists (ed.). *Federal clinical guidelines for the ophthalmic care for patients with age-related cataracts.* Moscow: Oftalmologiya; 2015. (In Russ.).
1. Lindstrom RL. *Future of cataract surgery seems promising.* URL: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20210126/future-of-cataract-surgery-seems-promising> [date of access: 25.07.2021].
2. Interregional Association of Ophthalmologists (ed.). *Federal clinical guidelines for the ophthalmic care for patients with age-related cataracts.* Moscow: Oftalmologiya; 2015. (In Russ.).

Сведения об авторах

Чупров Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Жедяле Наталья Александровна – заместитель главного врача, Офтальмологическая клиника «Созвездие», e-mail: natalex.nnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4012-1056>

Старцева Мария Игоревна – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3663-7612>

Information about the authors

Aleksandr D. Chuprov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: office@mail.ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Natalia A. Zhediale – Deputy Head Physician, Ophthalmology Clinic “Sozvezdie”, e-mail: natalex.nnov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4012-1056>

Mariya I. Startseva – Ophthalmologist, Orenburg Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@ofmntk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3663-7612>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ТОЛЩИНА ХОРИОИДЕИ, ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА И СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ФЕМТО-ЛАЗИК

Сахнов С.Н.,
Клокова О.А.,
Бронская А.Н.,
Гейденрих М.С.,
Дамашаускас Р.О.

Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза» имени
академика С.Н. Фёдорова» Минздрава
России (350012, г. Краснодар,
ул. Красных партизан, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Клокова Ольга Александровна,
e-mail: oakloкова@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В доступной литературе теме возможного влияния лазерной коррекции методом Фемто-ЛАЗИК на сосудистую оболочку миопического глаза посвящены единичные публикации. В связи с этим, на наш взгляд, сохраняется актуальность продолжения исследований в этом направлении.

Цель настоящего исследования: изучить объём сетчатки в макулярной зоне, толщину хориоидеи и цилиарного тела с использованием оптической когерентной томографии на миопических глазах после лазерного кератомилеза *in situ* с фемтосопровождением в краткосрочном периоде.

Материал и методы. 30 пациентов (30 правых глаз) возрасте от 20 до 35 лет, страдающих миопией слабой и средней степени, но без патологических изменений сетчатки по данным ОКТ, составили группу исследования. Всем пациентам была выполнена коррекция миопии методом Фемто-ЛАЗИК. До операции, через 4 часа и на следующий день им проводилось исследование объёма сетчатки в макулярной зоне, толщины хориоидеи и цилиарного тела с использованием ОКТ.

Результаты. Анализ полученных результатов исследуемых параметров показал, что толщина цилиарного тела и объём сетчатки в макулярной зоне не претерпели статистически значимых изменений и оставались в пределах дооперационных значений ($p > 0,05$). Нами была отмечена тенденция к увеличению толщины хориоидеи через 4 часа после операции, но проведённый статистический анализ не подтвердил статистическую значимость её изменений ($p > 0,05$). На следующий день показатели толщины хориоидеи практически восстановились до дооперационного уровня ($p > 0,05$).

Заключение. Выполненное исследование объёма сетчатки в макулярной зоне, толщины хориоидеи и цилиарного тела с использованием ОКТ на миопических глазах в краткосрочном периоде после Фемто-ЛАЗИК показало отсутствие статистически значимых изменений изучаемых параметров, что косвенно свидетельствует о безопасности данного метода лазерной коррекции для заднего отрезка глаза.

Ключевые слова: миопия, Фемто-ЛАЗИК, хориоидея, цилиарное тело, макулярная зона сетчатки, оптическая когерентная томография

Статья поступила: 31.08.2021

Статья принята: 24.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Сахнов С.Н., Клокова О.А., Бронская А.Н., Гейденрих М.С., Дамашаускас Р.О. Толщина хориоидеи, цилиарного тела и сетчатки глаза по данным оптической когерентной томографии у пациентов после Фемто-ЛАЗИК. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 221-228. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.25

THICKNESS OF THE CHOROID, CILIARY BODY AND RETINA ACCORDING TO OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN PATIENTS AFTER FEMTO LASIK

Sakhnov S.N.,
Klokova O.A.,
Bronskaya A.N.,
Geidenrikh M.S.,
Damashauskas R.O.

Krasnodar Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Krasnykh partisan str. 6,
Krasnodar 350012, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga A. Klokova,
e-mail: oaklokova@gmail.com

ABSTRACT

Background. In the available literature, there are isolated publications devoted to the topic of the possible effect of laser correction by the Femto LASIK method on the myopic eye choroid. In this connection, in our opinion, the relevance of continuing research in this direction remains.

The aim of this study was to examine the volume of the retina in the macular zone, the thickness of the choroid and the ciliary body using optical coherence tomography on myopic eyes after femtosecond-assisted laser in situ keratomileusis in the short term.

Material and methods. 30 patients (30 right eyes) aged 20 to 35 years, suffering from mild and moderate myopia, but without pathological changes in the retina according to OCT, made up the study group. All patients underwent myopia correction using the Femto LASIK method. Before the operation, after 4 hours and the next day, they underwent the examination of the retinal volume in the macular zone, the choroidal and the ciliary body thickness using OCT

Results. The analysis of the obtained results of the studied parameters showed that the ciliary body thickness and the retinal volume in the macular zone did not undergo statistically significant changes and remained within the preoperative values ($p > 0.05$). We observed a tendency to an increase in the thickness of the choroid 4 hours after the operation, but the carried out statistical analysis did not confirm the reliability of its changes ($p > 0.05$). On the next day, the choroidal thickness indices practically recovered to the preoperative level ($p > 0.05$).

Conclusion. A study of the retinal volume in the macular zone, the thickness of the choroid and ciliary body using OCT in myopic eyes in the short term after Femto LASIK showed the absence of statistically significant changes in the studied parameters, which indirectly indicates the safety of this method of laser correction for the posterior segment of the eye.

Key words: myopia, Femto LASIK, choroid, ciliary body, macular area of the retina, optical coherence tomography

Received: 31.08.2021
Accepted: 24.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Sakhnov S.N., Klokova O.A., Bronskaya A.N., Geidenrikh M.S., Damashauskas R.O. Thickness of the choroid, ciliary body and retina according to optical coherence tomography in patients after Femto LASIK. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 221-228. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.25

ОБОСНОВАНИЕ

В 2001 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение фемтосекундного лазера для формирования поверхностного роговичного лоскута с последующим его отделением при выполнении технологии лазерного кератомилеза *in situ* – Фемто-ЛАЗИК [1]. Многолетний клинический опыт подтвердил эффективность фемтосопровождения при формировании поверхностного роговичного лоскута и показал меньшее количество осложнений и лучшие результаты по сравнению с использованием для этой цели микрокератома [2, 3]. Параллельно с появлением новых лазеров проводились научные исследования о влиянии различного уровня энергии на клетки роговицы и воспалительную реакцию в месте воздействия [4, 5]. В последние годы пристальное внимание учёных обращено к изучению роли сосудистой оболочки в развитии и прогрессировании близорукости, а также в риске развития дегенеративных изменений макулярной зоны сетчатки [6, 7, 8]. В связи с этим закономерен интерес авторов к исследованию возможного влияния лазерной коррекции методом Фемто-ЛАЗИК на хориоидею миопического глаза [9]. В доступной литературе этой теме посвящены единичные публикации [10], в связи с чем, на наш взгляд, сохраняется актуальность продолжения исследований в этом направлении.

Цель настоящего исследования: изучить объём сетчатки в макулярной зоне, толщину хориоидеи и цилиарного тела с использованием оптической когерентной томографии на миопических глазах после лазерного кератомилеза *in situ* с фемтосопровождением в краткосрочном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Критерии соответствия. 30 пациентов (30 правых глаз) в возрасте от 20 до 35 лет составили группу иссле-

дования (табл. 1). Критериями включения в исследование были наличие осевой миопии слабой и средней степени (передне-задний размер глазного яблока более 24,5 мм); планируемое проведение лазерной коррекции по технологии Фемто-ЛАЗИК; отсутствие патологических изменений сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Критерии исключения: наличие других глазных или системных заболеваний, а также приём препаратов, влияющих на тонус сосудистой стенки. Характеристика пациентов, составивших исследуемую группу, представлена в таблице 1.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам накануне операции проводился комплекс как стандартных (определение остроты зрения на RT-5100 (NIDEK, Япония), автокерато-рефрактометрия (RKT-7700 Tonoref II; NIDEK, Япония), пневмотонометрия (Reichert 7; Reichert, США), бесконтактная биометрия (IOL Master 700; Carl Zeiss Meditec AG, Германия), периметрия (Twinfield; Oculus Optikgerate, Германия), осмотр глазного дна на фоне медикаментозного мидриаза с помощью трёхзеркальной линзы Гольдмана), так и специализированных (кератотопография (КТГ) (Wavelight® Topolyzer™ VARIO™; Alcon/WaveLight, Германия), Шеймпфлюг-кератотопография (Schwind Sirius; Schwind, Германия)) методов обследования.

Помимо вышеперечисленных методов, выполнялось исследование макулярной зоны сетчатки на приборе RTVue XR (Optovue, США) перед операцией, через 4 часа после операции и на следующий день после лазерной коррекции миопии. Выполнялись следующие протоколы сканирования: Retina Map, 3D Retina, Radial Lines.

При анализе протоколов Retina Map, 3D Retina оценивались толщина и объём сетчатки в макулярной зоне, а также исключалась макулярная структурная патология. Программным обеспечением прибора предусмотрен автоматический расчёт объёма сетчатки в макулярной зоне.

Протокол Radial Lines применялся для оценки толщины хориоидеи в 9 точках (в центре фовеальной области сетчатки и в точках на 1500 мкм и 3000 мкм выше, ниже, темпорально и назально от неё). Измерение проводили вручную от наружной границы пигментного эпителия до внутренней границы склеры (рис. 1). Все полу-

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ
($M \pm \sigma$; ДИАПАЗОН ЗНАЧЕНИЙ
(MIN – MAX); n – КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ/ГЛАЗ)

Показатель	Среднее значение	Диапазон значений
Пол, м/ж ($n = 30$)	11/19	–
Возраст, лет ($n = 30$)	$27,7 \pm 2,12$	20–35
Средний сферический компонент, D ($n = 30/30$)	$-3,61 \pm 1,8$	от –1,0 до –6,0
Средний цилиндрический компонент, D ($n = 30/30$)	$-1,7 \pm 1,0$	от 0 до –3,0
Размер глазного яблока, мм ($n = 30/30$)	$25,02 \pm 1,36$	24,2–26,16
Острота зрения с коррекцией ($n = 30/30$)	$0,95 \pm 0,07$	0,8–1,0

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN THE STUDY GROUP
($M \pm \sigma$; RANGE OF VALUES (MIN – MAX); n – NUMBER
OF PATIENTS/EYES)

ченные числовые значения складывались и делились на 9; результат считался средней толщиной хориоидеи в макулярной зоне.

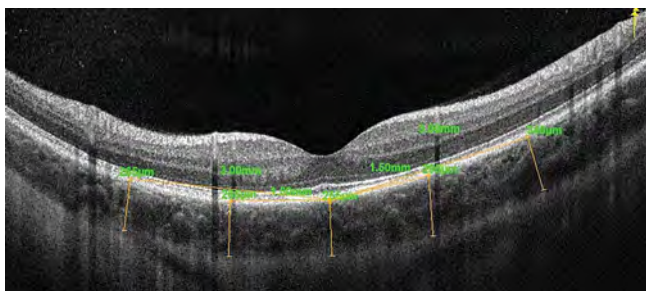


РИС. 1.
Измерение толщины хориоидеи в макулярной зоне

FIG. 1.
Measurement of the choroidal thickness in the macular zone

Также всем пациентам перед операцией, через 4 часа и на следующий день после лазерной коррекции миопии выполнялась оптическая когерентная томография области цилиарного тела на приборе Visante (Carl Zeiss Meditec AG, Германия). Выполнялся протокол сканирования High Res. Corneal: во время съёмки пациент отводил взгляд в четырёх направлениях – направо, налево, наверх, вниз. Скан фокусировался на цилиарном теле, и при достижении оптимального разрешения осуществлялась съёмка. Измерялась высота угла полученного треугольного изображения цилиарного тела (рис. 2) – данное числовое значение считалось толщиной цилиарного тела в исследуемой проекции. Все числа складывались и делились на четыре; полученное значение принимали за среднее значение толщины цилиарного тела.

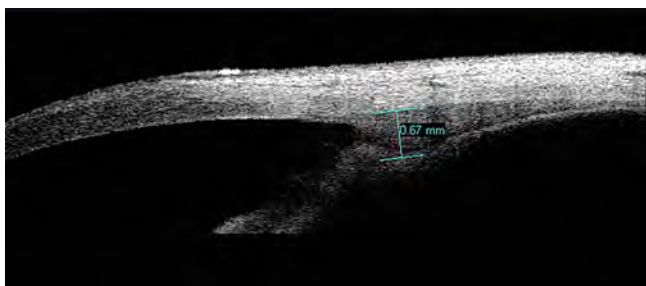


РИС. 2.
Измерение толщины цилиарного тела

FIG. 2.
Measurement of the ciliary body thickness

Условия проведения

Настоящее проспективное исследование выполнялось на базе Краснодарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Обследование пациентов и набор материала проводились в 2021 году.

Описание медицинского вмешательства

Все операции выполнялись одним опытным хирургом. На первом этапе Фемто-ЛАЗИК для формирования клапана роговицы на фоне медикаментозной анестезии 4%-м раствором инокаина у пациентов исследуемых групп использовали фемтосекундный лазер VisuMax™ (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) (табл. 2), технические характеристики которого представлены в таблице 2.

Роговичный клапан у пациентов исследуемой группы соответствовал следующим параметрам: толщина – 90–100 мкм; диаметр – 7,9–8,8 мм; расположение ножки клапана – на 12 часах; угол вреза края клапана – 90°. Затем с помощью шпателя поднимали роговичный клапан. На втором этапе Фемто-ЛАЗИК лазерную абляцию стромы роговицы проводили на эксимерном лазере Amaris Schwindt RS 1050 (Schwindt, Германия) с диаметром оптической зоны не менее 6,5 мм.

Результат исследования. Основным результатом исследования была оценка объёма сетчатки в макулярной зоне, толщины хориоидеи и цилиарного тела на основании данных ОКТ.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом учреждения. Все пациенты оформили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Для обработки полученных данных использовали программное обеспечение MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение значений не отличалось от нормального, данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для сравнения двух независимых выборок применяли непарный t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

ТАБЛИЦА 2
ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРА VISUMAX™

TABLE 2
SPECIFICATIONS OF VISUMAX™ FEMTOSECOND LASER

Тип лазера	Частота повторения импульсов	Энергия в импульсе	Средний уровень вакуума во время фемтодиссекции	Длина волны	Акустическая энергия
VisuMax™	500 кГц	300 нДж	63 ± 22 ммHg	1040 нм	Средняя

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования. Все операции были выполнены без осложнений. В результате Фемто-ЛАЗИК рефракция в пределах $\pm 0,5 D$ была достигнута в 100 % случаев, средняя острота зрения без коррекции составила $0,97 \pm 0,07$, что соответствует дооперационному значению остроты зрения с коррекцией ($0,95 \pm 0,07$).

В ходе проведенного проспективного исследования толщины цилиарного тела, хориоидеи, объёма сетчатки в макулярной зоне с помощью ОКТ были получены параметры, представленные в таблицах 3–5.

Анализ полученных результатов исследуемых параметров показал, что толщина цилиарного тела и объём сетчатки в макулярной зоне не претерпели статистически значимых изменений и оставались в пределах дооперационных значений ($p > 0,05$). Нами была отмечена тенденция к увеличению толщины хориоидеи через 4 часа после операции, но проведенный анализ

не подтвердил статистической значимости её изменений ($p > 0,05$). На следующий день показатели толщины хориоидеи практически восстановились до дооперационного уровня ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистая оболочка глаза (хориоидея) – сложный орган, опосредующий взаимодействие между сетчаткой и склерой [10]. Более тонкая сосудистая оболочка может предсказать начало или прогрессирование миопии и связана с миопическими хориоретинальными осложнениями, такими как дегенерация жёлтого пятна и хориоидальная неоваскуляризация (CHM) [11, 12]. Авторы отмечают обратную зависимость между степенью миопии и толщиной сосудистой оболочки [13]. Принимая во внимание, что группу исследования составили пациенты со слабой и средней степенью миопии, в ходе

ТАБЛИЦА 3
ТОЛЩИНА ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТОДОМ ФЕМТО-ЛАЗИК ($M \pm \sigma$; ДИАПАЗОН ЗНАЧЕНИЙ (MIN – MAX); n – КОЛИЧЕСТВО ГЛАЗ)

Параметр	До операции	Через 4 часа после операции	Через 1 день после операции
Толщина цилиарного тела, мм ($n = 30$)	$0,74 \pm 0,07$ (0,6–0,85)	$0,76 \pm 0,08$ (0,65–0,91) $p = 0,307^*$	$0,76 \pm 0,08$ (0,62–0,9) $p = 0,513^{**}; p = 0,72^\#$

Примечание. * – статистическая значимость различий толщины цилиарного тела до и через 4 часа после операции; ** – статистическая значимость различий толщины цилиарного тела до операции и через 1 день после операции; # – статистическая значимость различий толщины цилиарного тела через 4 часа и 1 день после операции.

ТАБЛИЦА 4
ТОЛЩИНА ХОРИОИДЕИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТОДОМ ФЕМТО-ЛАЗИК ($M \pm \sigma$; ДИАПАЗОН ЗНАЧЕНИЙ (MIN – MAX); n – КОЛИЧЕСТВО ГЛАЗ)

Параметр	До операции	Через 4 часа после операции	Через 1 день после операции
Толщина хориоидеи, мкм ($n = 30$)	$272,9 \pm 105,3$ (128–568)	$289,7 \pm 107,5$ (139–579) $p = 0,616^*$	$277,4 \pm 104$ (139–578) $p = 0,868^{**}; p = 0,734^\#$

Примечание. * – статистическая значимость различий толщины хориоидеи до операции и через 4 часа; ** – статистическая значимость различий толщины хориоидеи до операции и через 1 день после операции; # – статистическая значимость различий толщины хориоидеи через 4 часа и 1 день после операции.

ТАБЛИЦА 5
ОБЪЁМ СЕТЧАТКИ В МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЕ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТОДОМ ФЕМТО-ЛАЗИК ($M \pm \sigma$; ДИАПАЗОН ЗНАЧЕНИЙ (MIN – MAX); n – КОЛИЧЕСТВО ГЛАЗ)

Параметр	До операции	Через 4 часа после операции	Через 1 день после операции
Объём сетчатки в макулярной зоне, мм ³ ($n = 30$)	$7,2 \pm 0,46$ (6,3–8,2)	$7,27 \pm 0,48$ (6,7–8,37) $p = 0,559^*$	$7,25 \pm 0,47$ (6,4–8,2) $p = 0,718^{**}; p = 0,820^\#$

Примечание. * – статистическая значимость различий объёма сетчатки в макулярной зоне до операции и через 4 часа после операции; ** – статистическая значимость различий объёма сетчатки в макулярной зоне до операции и через 1 день после операции; # – статистическая значимость различий объёма сетчатки в макулярной зоне через 4 часа и 1 день после операции.

TABLE 3
CILIARY BODY THICKNESS IN PATIENTS OF THE STUDY GROUP BEFORE AND AFTER LASER CORRECTION BY THE FEMTO LASIK METHOD ($M \pm \sigma$; RANGE OF VALUES (MIN – MAX); n – NUMBER OF EYES)

TABLE 4
CHOROID THICKNESS IN PATIENTS OF THE STUDY GROUP BEFORE AND AFTER LASER CORRECTION BY THE FEMTO LASIK METHOD ($M \pm \sigma$; RANGE OF VALUES (MIN – MAX); n – NUMBER OF EYES)

TABLE 5
VOLUME OF RETINA IN THE MACULAR ZONE IN PATIENTS OF THE STUDY GROUP BEFORE AND AFTER LASER CORRECTION BY THE FEMTO LASIK METHOD ($M \pm \sigma$; RANGE OF VALUES (MIN – MAX); n – NUMBER OF EYES)

выполненного исследования мы получили среднее дооперационное значение толщины сосудистой оболочки $272,9 \pm 105,3$ мкм, сопоставимое с результатами других учёных [14].

Рефракционная хирургия с использованием эксимерного лазера – в настоящее время один из распространённых вариантов коррекции близорукости наряду с традиционными методами. В ранее опубликованных многочисленных исследованиях безопасность, эффективность и предсказуемость лазерной коррекции оценивались по изменению зрительной функции и переднего сегмента глаза пациентов [4, 5, 15]. В последнее время фокус исследований состояния глазного яблока после лазерной хирургии сместился к заднему полюсу. Некоторые исследователи не исключают возможного отрицательного влияния ЛАЗИК на состояние сетчатки и сосудистой оболочки глаза и сообщают о нескольких клинических случаях развития миопической СМН после ЛАЗИК и фоторефракционной кератэктомии (ФРК) с неясным патогенезом [16, 17]. Исследование, проведённое M. Li et al., впервые показало, что сосудистая оболочка становится толще после миопической рефракционной хирургии [9]. Они получили статистически значимое ($p < 0,05$) утолщение хориоидеи через месяц после ЛАЗИК. В ходе выполненного исследования мы с помощью ОКТ изучали не только толщину хориоидеи, но и отдельно толщину цилиарного тела, отдела сосудистой оболочки, который находится в непосредственной близости при апланации интерфейса на роговицу, по сравнению с другими исследователями [10]. Проведённый нами сравнительный анализ толщины цилиарного тела, хориоидеи и макулярной зоны сетчатки до операции и в краткосрочном периоде после Фемто-ЛАЗИК показал тенденцию только к увеличению толщины хориоидеи непосредственно после операции (через 4 часа), но не выявил статистически значимой разницы в показателях ($p > 0,05$); другие исследуемые показатели практически не изменились ($p > 0,05$). На следующий день все показатели соответствовали дооперационным значениям ($p > 0,05$). На наш взгляд, правомерным и объясняющим кратковременное изменение толщины хориоидеи после лазерной коррекции можно считать предположение Z. Xu et al., которые расценили изменения хориоидеи как стрессовую реакцию на операцию, а не как реальную травму [10]. Фактором стресса может быть отрицательное давление во время операции или воспалительная послеоперационная реакция. Менее выраженное изменение толщины хориоидеи по нашим данным по сравнению с другими исследователями может быть связано с тем, что мы с коллегами использовали для фемтодиссекции роговицы фемтолазеры с различными физико-техническими характеристиками. Фемтосекундная лазерная система Intralase (АМО, США) использует по сравнению с VisuMax™ (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) как более высокую энергию в импульсе (1,5–7,8 мДж), так и более высокие средний уровень внутриглазного давления (91 ± 24 ммНг) во время фемтодиссекции и уровень акустической энергии.

Ограничения исследования

Значительный разброс представленных в единичных научных публикациях и полученных нами результатов изменений хориоидеи после лазерной коррекции свидетельствует о том, что для лучшей их интерпретации необходимы дополнительные данные с более длительным периодом наблюдения, углублённым изучением перфузии хориокапилляров у пациентов с различной степенью миопии для оценки возможного влияния лазерной коррекции на хориоидею, на хориокапиллярный слой в зависимости от их исходного состояния, метода операции и используемого оборудования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование объёма сетчатки в макулярной зоне, толщины хориоидеи и цилиарного тела с использованием ОКТ на миопических глазах в краткосрочном периоде после Фемто-ЛАЗИК показало отсутствие статистически значимых изменений изучаемых параметров, что косвенно свидетельствует о безопасности данного метода лазерной коррекции для заднего отрезка глаза.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Callou TP, Garcia R, Mukai A, Giacomini NT, Guimarães de Souza R, Bechara SJ. Advances in femtosecond laser technology. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10: 697-703. doi: 10.2147/OPTH.S99741
2. Slade SG. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18(4): 314-317. doi: 10.1097/ICU.0b013e3281bd88a0
3. Kymionis GD, Kankariya VP, Plaka AD, Reinstein DZ. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: A review. *J Refract Surg*. 2012; 28(12): 912-920. doi: 10.3928/1081597x-20121116-01
4. Gao S, Li S, Liu L, Wang Y, Ding H, Li L, et al. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *PLoS One*. 2014; 9(9): e107370. doi: 10.1371/journal.pone.0107370
5. de Medeiros FW, Kaur H, Agrawal V, Chaurasia SS, Hammel J, Dupps WJ Jr, et al. Effect of femtosecond laser energy level on corneal stromal cell death and inflammation. *J Refract Surg*. 2009; 25(10): 869-874. doi: 10.3928/1081597X-20090917-08
6. Астахов Ю.С., Белехова С.Г. Толщина хориоидеи при миопии различной степени. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6(4): 34-38.
7. Wong CW, Phua V, Lee SY, Wong TY, Cheung CM. Is choroidal or scleral thickness related to myopic macular degeneration? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(2): 907-913. doi: 10.1167/lovs.16-20742

8. Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res.* 2013; 114: 120-127. doi: 10.1016/J.EXER.2013.03.008
9. Li M, Cheng H, Yuan Y, Wang J, Chen Q, Me R, et al. Change in choroidal thickness and the relationship with accommodation following myopic excimer laser surgery. *Eye (Lond).* 2016; 30(7): 972-978. doi: 10.1038/EYE.2016.75
10. Xu Z, Gui S, Huang J, Li Y, Lu F, Hu L. Effect of femtosecond laser in situ keratomileusis on the choriocapillaris perfusion and choroidal thickness in myopic patients. *Curr Eye Res.* 2021; 46(6): 878-884. doi: 10.1080/02713683.2020.1833350
11. Fontaine M, Gaucher D, Sauer A, Speeg-Schatz C. Choroidal thickness and ametropia in children: A longitudinal study. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27(6): 730-734. doi: 10.5301/ejo.5000965
12. Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. Subfoveal choroidal thickness changes following anti-vascular endothelial growth factor therapy in myopic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(10): 5794-800. doi: 10.1167/iovs.14-16006
13. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(2): 314-319. doi: 10.1016/J.AJO.2012.07.015
14. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Сианосян А.А., Милаш С.В. Толщина хориоидеи при различных видах рефракции и ее динамика после склероукрепляющих операций. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10(4): 48-53. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-48-53
15. Tomita M, Watabe M, Yukawa S, Nakamura N, Nakamura T, Magnago T. Safety, efficacy, and predictability of laser in situ keratomileusis to correct myopia or myopic astigmatism with a 750Hz scanning-spot laser system. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(2): 251-258. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.07.043
16. Mirshahi A, Scharioth GB, de Ortueta D, Baatz H. Posterior segment complications of laser in situ keratomileusis (LASIK)-a survey of the literature. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006; 223: 721-725. doi: 10.1055/s-2006-926709
17. Torabi H, Daryabari SH. Choroidal neovascularization following photorefractive keratectomy. *J Curr Ophthalmol.* 2017; 29(1): 63-65. doi: 10.1016/j.joco.2016.08.009
4. Gao S, Li S, Liu L, Wang Y, Ding H, Li L, et al. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107370. doi: 10.1371/journal.pone.0107370
5. de Medeiros FW, Kaur H, Agrawal V, Chaurasia SS, Hammel J, Dupps WJ Jr, et al. Effect of femtosecond laser energy level on corneal stromal cell death and inflammation. *J Refract Surg.* 2009; 25(10): 869-874. doi: 10.3928/1081597X-20090917-08
6. Astakhov YuS, Belekova SG. Choroidal thickness in eyes with different degrees of myopia. *Ophthalmology Journal.* 2013; 6(4): 34-38. (In Russ.).
7. Wong CW, Phua V, Lee SY, Wong TY, Cheung CM. Is choroidal or scleral thickness related to myopic macular degeneration? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(2): 907-913. doi: 10.1167/iovs.16-20742
8. Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res.* 2013; 114: 120-127. doi: 10.1016/J.EXER.2013.03.008
9. Li M, Cheng H, Yuan Y, Wang J, Chen Q, Me R, et al. Change in choroidal thickness and the relationship with accommodation following myopic excimer laser surgery. *Eye (Lond).* 2016; 30(7): 972-978. doi: 10.1038/EYE.2016.75
10. Xu Z, Gui S, Huang J, Li Y, Lu F, Hu L. Effect of femtosecond laser in situ keratomileusis on the choriocapillaris perfusion and choroidal thickness in myopic patients. *Curr Eye Res.* 2021; 46(6): 878-884. doi: 10.1080/02713683.2020.1833350
11. Fontaine M, Gaucher D, Sauer A, Speeg-Schatz C. Choroidal thickness and ametropia in children: A longitudinal study. *Eur J Ophthalmol.* 2017; 27(6): 730-734. doi: 10.5301/ejo.5000965
12. Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. Subfoveal choroidal thickness changes following anti-vascular endothelial growth factor therapy in myopic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(10): 5794-800. doi: 10.1167/iovs.14-16006
13. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155(2): 314-319. doi: 10.1016/J.AJO.2012.07.015
14. Tarutta EP, Markosyan GA, Sianosyan AA, Milash SV. Choroidal thickness in varied types of refraction and its changes after sclera strengthening surgeries. *Russian Ophthalmological Journal.* 2017; 10(4): 48-53. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-48-53
15. Tomita M, Watabe M, Yukawa S, Nakamura N, Nakamura T, Magnago T. Safety, efficacy, and predictability of laser in situ keratomileusis to correct myopia or myopic astigmatism with a 750Hz scanning-spot laser system. *J Cataract Refract Surg.* 2014; 40(2): 251-258. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.07.043
16. Mirshahi A, Scharioth GB, de Ortueta D, Baatz H. Posterior segment complications of laser in situ keratomileusis (LASIK)-a survey of the literature. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006; 223: 721-725. doi: 10.1055/s-2006-926709
17. Torabi H, Daryabari SH. Choroidal neovascularization following photorefractive keratectomy. *J Curr Ophthalmol.* 2017; 29(1): 63-65. doi: 10.1016/j.joco.2016.08.009

REFERENCES

1. Callou TP, Garcia R, Mukai A, Giacomini NT, Guimaraes de Souza R, Bechara SJ. Advances in femtosecond laser technology. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10: 697-703. doi: 10.2147/OPHT.S99741
2. Slade SG. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18(4): 314-317. doi: 10.1097/ICU.0b013e3281bd88a0
3. Kymionis GD, Kankariya VP, Plaka AD, Reinstein DZ. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: A review. *J Refract Surg.* 2012; 28(12): 912-920. doi: 10.3928/1081597X-20121116-01
1. Callou TP, Garcia R, Mukai A, Giacomini NT, Guimaraes de Souza R, Bechara SJ. Advances in femtosecond laser technology. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10: 697-703. doi: 10.2147/OPHT.S99741
2. Slade SG. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18(4): 314-317. doi: 10.1097/ICU.0b013e3281bd88a0
3. Kymionis GD, Kankariya VP, Plaka AD, Reinstein DZ. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: A review. *J Refract Surg.* 2012; 28(12): 912-920. doi: 10.3928/1081597X-20121116-01

Сведения об авторах

Сахнов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, академик РАЕН, директор, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: office@okocentr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Клокова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением рефракционной хирургии, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: oaklokova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4394-7723>

Бронская Анастасия Николаевна – врач-офтальмолог отделения рефракционной хирургии, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: bronskaya_kf@mail.ru

Гейденрих Мария Сергеевна – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: geydenrikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4555-6622>

Дамашаускас Роман Олегович – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: quas87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-1739>

Information about the authors

Sergey N. Sakhnov – Cand. Sc. (Med.), Cand. Sc. (Econ.), Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Director, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: oaklokova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4394-7723>

Olga A. Klokova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Refractive Surgery, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: oaklokova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4394-7723>

Anastsiya N. Bronskaya – Ophthalmologist at the Department of Refractive Surgery, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: bronskaya_kf@mail.ru

Mariya S. Geidenrikh – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: geydenrikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4555-6622>

Roman O. Damashauskas – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: quas87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-1739>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТОНКОЙ РОГОВИЦЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Терещенко А.В.,
Трифаненкова И.Г.,
Голубева Ю.Ю.,
Демьянченко С.К.,
Вишнякова Е.Н.**

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (248007, г. Калуга,
ул. Святослава Фёдорова, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Трифаненкова Ирина Георгиевна,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

РЕЗЮМЕ

Для лечения прогрессирующего кератоконуса на ранних стадиях в настоящее время активно применяют кросслинкинг роговичного коллагена. В основе данной методики лежит стабилизация патологического процесса за счёт повышения биомеханических свойств собственной роговицы. Толщина роговицы менее 400 мкм в значительной мере ограничивает возможность проведения стандартной процедуры кросслинкинга.

В статье проанализированы литературные данные по применению различных методик роговичного кросслинкинга при толщине роговицы менее 400 мкм, которая в значительной мере ограничивает возможности стандартной процедуры.

Как известно, при проведении кросслинкинга на начальном этапе выполняется дезэпителизация роговицы, что в послеоперационном периоде приводит к выраженному кернеальному синдрому. Это определило направление первых модификаций методики, связанных с применением частичной дезэпителизацией или полным её отсутствием. Позднее при кроссликинге «тонких» роговиц активно стали применять методики с использованием дополнительных покровных материалов с целью восполнения недостающей роговичной ткани пациента при проведении процедуры ультрафиолетового облучения. Среди них применение мягкой контактной линзы без ультрафиолетового фильтра, использование роговичной линтикулы, получаемой после проведения операции SMILE, использование защитного лоскута донорской роговицы, получаемого при помощи фемтосекундного лазера из остаточной стромы роговичного диска после проведения трансплантации десцеметовой мембраны или задней послойной кератопластики. Перспективным направлением является разработка и дальнейшее внедрение в клиническую практику принципиально новых кератопротекторов, способных увеличивать толщину роговицы пациента. Многообразие предложенных модификаций и продолжающийся поиск более совершенных вариантов свидетельствует о востребованности данной технологии и необходимости дальнейших изысканий с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова: кератоконус, тонкая роговица, ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена

Статья получена: 28.06.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Голубева Ю.Ю., Демьянченко С.К., Вишнякова Е.Н. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 229-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.26

ULTRAVIOLET CROSSLINKING OF CORNEAL COLLAGEN IN PATIENTS WITH THIN CORNEA. LITERATURE REVIEW

**Tereshchenko A.V.,
Trifanenkova I.G.,
Golubeva Yu.Yu.,
Demianchenko S.K.,
Vishnyakova E.N.**

Kaluga Branch of the S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal State
Institution (Svyatoslava Fedorova str. 5,
Kaluga 248007, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina G. Trifanenkova,
e-mail: nauka@eye-kaluga.com

ABSTRACT

For the treatment of progressive keratoconus in the early stages, corneal collagen crosslinking is currently actively used. This technique is based on the stabilization of the pathological process by increasing the biomechanical properties of the own cornea. The thickness of the cornea less than 400 microns significantly limits the possibility of a standard cross-linking procedure performing.

The article analyzes the literature data on the use of various methods of corneal crosslinking with a corneal thickness of less than 400 microns, which significantly limits the possibilities of the standard procedure.

It is known, that during crosslinking, at the initial stage, de-epithelialization of the cornea is performed, which, in the postoperative period, leads to a pronounced corneal syndrome. This determined the direction of the first modifications of the technique associated with the use of partial de-epithelialization or its complete absence. Later, during cross-linking of "thin" corneas, techniques with the use of additional covering materials were actively used in order to replenish the missing corneal tissue of the patient during the UV irradiation procedure. Among them are the use of a soft contact lens without an ultraviolet filter, the use of a corneal lenticule obtained after SMILE surgery, the use of a protective flap of the donor cornea obtained using a femtosecond laser from the residual stroma of the corneal disc after descemet membrane transplantation or posterior lamellar keratoplasty. The variety of the proposed modifications and the ongoing search for better options indicate the demand for this technology and the need for further research, taking into account the individual characteristics of the patient's ectasia.

Key words: keratoconus, thin cornea, ultraviolet corneal collagen crosslinking

Received: 28.06.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Golubeva Yu.Yu., Demianchenko S.K., Vishnyakova E.N. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen in patients with thin cornea. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 229-236. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.26

Кератоконус – это прогрессирующая эктатическая деформация роговицы, сопровождающаяся её истончением и приводящая к значительному снижению остроты зрения. Распространённость заболевания составляет от 50 до 230 на 100 тыс. населения, чаще страдают лица молодого, трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола [1, 2].

Этиология кератоконуса на сегодняшний день до конца не изучена, существует несколько теорий возникновения данного заболевания: иммуноаллергическая, экологическая, нейрогуморальная, механическая, генетическая [3]. Большинство специалистов останавливаются на генетической природе кератоконуса, о чём говорят публикации в зарубежной и отечественной литературе [4, 5].

Для лечения прогрессирующего кератоконуса на ранних стадиях в настоящее время активно применяют кросслинкинг роговичного коллагена. Впервые методика была предложена в 1994 г. группой исследователей G. Wollensak et al., а в 2003 г. был разработан и внедрён в клиническую практику Дрезденский протокол, который на сегодняшний день является стандартом проведения кросслинкинга [6].

В основе методики роговичного кросслинкинга лежит стабилизация патологического процесса за счёт повышения биомеханических свойств собственной роговицы. Эффект операции достигается благодаря фотополимеризации волокон коллагена стромы роговицы при комбинированном воздействии фотосенсибилизатора (раствор рибофлавина) и ультрафиолетового света (УФ) с длиной волны 370 нм [7–9].

Процедура стандартного кросслинкинга состоит из нескольких этапов. Вначале выполняется дезэпителизация роговицы в 7–9 мм зоне. Затем проводится насыщение стромы роговицы в течение 30 минут 0,1%-м раствором рибофлавина. После этого осуществляется облучение роговицы ультрафиолетом с длиной волны 370 нм мощностью 3 мВт/см² в течение 30 минут с инстилляциями на роговицу 0,1%-го раствора рибофлавина каждые 2 минуты [6, 10].

Наряду со стандартной технологией выполнения кросслинкинга по Дрезденскому протоколу на сегодняшний день приобрёл популярность акселерированный (ускоренный) кросслинкинг роговичного коллагена. При данной технологии за счёт увеличения мощности УФ-облучения до 9 мВт/см² уменьшается время самого облучения до 10 минут, значительно сокращается время операции, при этом полученные после проведения акселерированного кросслинкинга результаты свидетельствуют о безопасности и сопоставимой со стандартной процедурой эффективностью [11–13].

В 2011 г. С.И. Анисимовым и соавт. была предложена методика локального кросслинкинга. Авторы проводили облучение на участках роговицы со сниженной ригидностью, которые определяли при помощи топографических карт. Во время УФ-облучения использовали индивидуальные маски, благодаря которым происходило облучение необходимых участков роговицы [14].

Толщина роговицы менее 400 мкм в значительной мере ограничивает возможность проведения стандарт-

ной процедуры кросслинкинга. Это связано с глубокой проникновением УФ-облучения в строму роговицы и цитотоксическим эффектом, возникающим на глубине до 300 мкм [10, 15]. Угроза повреждения эндотелия при пахиметрии роговицы менее 400 мкм явилась критерием исключения для стандартной процедуры кросслинкинга, что инициировало поиск путей решения данной проблемы, и на сегодняшний день предложено несколько вариантов проведения кросслинкинга на «тонких» роговицах.

Выше было указано, что при проведении процедуры кросслинкинга первым этапом выполняется дезэпителизация роговицы. Безусловно, в послеоперационном периоде это приводит к выраженному корнеальному синдрому. В 2004 г. В. Wachler и R. Pinelli впервые была предложена методика трансэпителиального кросслинкинга, без дезэпителизации роговицы, что расширило показания к проведению кросслинкинга, позволив облучать роговицы с пахиметрией менее 400 мкм [16–19]. Суть данной методики заключалась в доставке рибофлавина в строму роговицы при помощи предварительной инстиллюции консерванта бензалкония хлорида, приводящей к ослаблению связей между клетками эпителия.

Наряду с вышеуказанным методом был предложен способ доставки рибофлавина в строму роговицы с использованием ионофореза [20, 21]. Несмотря на явное преимущество протекания послеоперационного периода, было выявлено, что неповреждённый базальный эпителий не способен в достаточном количестве пропускать крупные молекулы рибофлавина в строму, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности процедуры кросслинкинга [22, 23].

В 2008 г. R.R. Krueger et al. была предложена методика кросслинкинга с использованием стромального кармана, сформированного при помощи фемтосекундного лазера. Техника выполнения фемтокросслинкинга заключается в формировании интрастромального кармана на глубине 140 мкм, через который проводилось насыщение роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина с последующим УФ-облучением. В результате дальнейших исследований было выявлено снижение эффективности фемтокросслинкинга наряду со стандартной технологией [24, 25].

В 2009 г. G. Kymionis была описана методика с частичной дезэпителизацией, при которой на вершине конуса в самом тонком месте после дезэпителизации оставался «островок» нетронутого эпителия, и в дальнейшем проводился стандартный протокол кросслинкинга [26]. Однако результаты, полученные авторами в послеоперационном периоде, показали недостаточную глубину проникновения УФ в области сохранённого эпителия по сравнению с областью с полной дезэпителизацией [27–29]. Несомненно, на основании этих данных можно сделать вывод о недостаточной эффективности предложенной методики.

В 2014 г. Б.Э. Малюгин и соавт. предложили методу с частичной дезэпителизацией роговицы, которая проводилась с помощью инструмента для дозированной скарификации эпителия [30]. Авторы сообщают о до-

статочности насыщения рибофлавином роговицы через повреждённый эпителий и сопоставимых результатов по эффективности со стандартной процедурой кросслинкинга. Несомненно, методика с частичной дезэпителизацией позволяет значительно снизить корнеальный синдром и ускорить заживление. Однако конструктивная особенность инструмента – шипы, имеющие одинаковую длину – не могут обеспечить равномерное проникновение через эпителий при вариативности его толщины по площади и индивидуальных параметрах толщины эпителия у разных пациентов.

В 2016 г. Е.Г. Солодковой и соавт. была разработана методика кросслинкинга с точечной дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией [31]. Суть метода заключалась в проведении дезэпителизации роговицы с помощью эксимерного лазера с применением специально разработанной диафрагмирующей решётки. Данная методика позволяет полноценно насыщать роговицу пациента рибофлавином и, также как и предложенные ранее технологии, способствует быстрому послеоперационному заживлению. Однако данная технология также имеет сложности с персонализированным подходом в рамках гарантированного проникновения до Боуменовской мембраны без её повреждения на всей площади воздействия.

Кроме описанных выше методик с частичной дезэпителизацией или без неё при кросслинкинге «тонких» роговиц активно используются методики с применением дополнительных покровных материалов с целью восполнения недостающей роговичной ткани пациента при проведении процедуры УФ-облучения.

Одной из первых подобных методик было применение мягкой контактной линзы (МКЛ) без УФ-фильтра [32, 33]. МКЛ без ультрафиолетового фильтра толщиной в 100 мкм укладывалась на роговицу во время УФ-облучения, что позволяло безопасно для эндотелия проводить процедуру кросслинкинга. На наш взгляд, данная технология не лишена недостатков, а именно МКЛ с УФ-фильтром или без него не способна в полной мере как роговица пациента поглощать УФ, что, в свою очередь, может отражаться на эффективности и безопасности методики. Кроме того, использование МКЛ с заданной толщиной не обеспечивает персонализированного подхода и не учитывает индивидуальных особенностей роговицы пациента. Также на упаковке МКЛ отсутствует информация о толщине, в связи с чем выбор нужной МКЛ представляется затруднительным.

В 2015 г. впервые появились публикации о применении роговичной линтикулы, получаемой после проведения операции SMILE, для дополнительного защитного покрытия роговицы пациента во время УФ-облучения [34, 35]. Роговичная линтикула, в отличие от МКЛ, является однородным с роговицей пациента материалом и способна поглощать УФ на уровне стромы роговицы. Несмотря на это, методика имеет и недостатки, так как выбор линтикулы подходящего диаметра и толщины в рамках операционного дня представляется затруднительным. Неравномерная толщина на периферии и в центре могут приводить к неравномерному проникновению УФ

в строму роговицы, что также может отразиться на эффективности методики. Помимо этого, диаметр линтикулы не превышает 6–6,5 мм, что не может обеспечить защиту на всей площади воздействия УФ. Стандартный ограниченный диаметр может пагубно сказаться на эндотелии роговицы пациента.

В 2019 г. в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» была впервые предложена технология проведения акселерированного кросслинкинга с использованием защитного лоскута донорской роговицы [36]. В качестве дополнительного защитного покрытия роговицы используется защитный лоскут донорской роговицы, получаемый при помощи фемтосекундного лазера из остаточной стромы роговичного диска после проведения трансплантации десцеметовой мембраны или задней послойной кератопластики. Выбор толщины защитного лоскута происходит строго индивидуально в зависимости от фактической толщины роговицы после 30-минутного закапывания Декстралинка. Диаметр защитного лоскута донорской роговицы составляет 9,5 мм, что было обусловлено лучшей адгезией и более стабильным положением на поверхности роговицы пациента, а также диаметром зоны дезэпителизации, составившей от 5 до 9 мм. Проведённые исследования на сроке наблюдения 12 месяцев говорят о стабильности результатов и остановке прогрессирования кератоконуса.

Несомненно, интересным представляется разработка группы авторов принципиально новых кератопротекторов Риболинк (0,1%-й раствор рибофлавина мононуклеотид, 1%-я гидроксипропилметилцеллюлоза вязкостью 2 %, изотоническая основа) и Гиполинк (0,1%-й раствор рибофлавина мононуклеотид, гипотоническая основа) [37, 38]. В эксперименте было установлено, что в процессе инстилляций Риболинк на протяжении 60 минут толщина роговицы не менялась, при этом формировалась устойчивая прекорнеальная плёнка, выполняющая дополнительную протекторную функцию. При инстилляциях Гиполинк в течение 40 минут толщина роговицы свиней увеличивалась на 9 % от исходных значений. Таким образом, после дальнейших исследований новые кератопротекторы без использования защитных покровных материалов могут применяться у пациентов с «тонкими» роговицами.

Следует отметить, что среди пациентов с кератоконусом при центральном расположении зоны эктазии возможно наличие остроты зрения 0,3 и выше даже при наличии пахиметрии менее 400 мкм. Таким образом, выполняя процедуру кросслинкинга на «тонкой» роговице, мы даём пациенту шанс избежать кератопластики, сохранив собственную роговицу, стабилизируя эктатический процесс. В дальнейшем пациент может воспользоваться жёсткими контактными линзами или же склеральными линзами, что может существенно улучшить остроту зрения и соответственно качество жизни пациента [39–41].

В заключении хочется отметить, что многообразие предложенных методик УФ-кросслинкинга свидетельствует о востребованности данной технологии и необходимости дальнейших модификаций с учётом индивидуальных особенностей эктазии пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4): 297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы*. М.: Офтальмология; 2011.
3. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Sys Sex Disord.* 2012; 6: 001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001
4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 795738. doi: 10.1155/2015/795738
5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39(13): 2537-2546.
6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5): 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
7. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016; 71(3): 224-232. doi: 10.15690/vramn562
8. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(1): 8-15. doi: 10.4103/ij.o.jo.1403_18
9. Солодкова Е.Г., Фокин В.П. Опыт применения модифицированной методики лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 13(2): 431-434.
10. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29(9): 1786-1790. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00343-2
11. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(12): 9048-9052. doi: 10.1167/iovs.11-7818
12. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea.* 2014; 33(2): 125-130. doi: 10.1097/ICO.0000000000000015
13. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats. *Vet Ophthalmol.* 2015; 18(2): 95-104. doi: 10.1111/vop.12112
14. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Золоторевский К.А. Динамика изменения остроты зрения и топографических параметров после проведения персонализированного (локального) кросслинкинга. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2011: Сборник научных статей*. М.; 2011: 308-310.
15. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA

treatment. *Cornea.* 2004; 23(1): 43-49. doi: 10.1097/00003226-200401000-00008

16. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38(2): 283-291. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030

17. Pinelli R, Marzouky MM, El-Shawaf HI. Tenoactive-mediated transepithelial corneal cross-linking – first laboratory report. *European Ophthalmic Review.* 2009; 3(2): 67-70.

18. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia. *Eyeword.* 2007; 34: 36-39.

19. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2010; 26(12): 942-948. doi: 10.3928/1081597x-20100212-09

20. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235

21. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized controlled trial comparing transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis with the Dresden protocol in progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2017; 124(6): 804-812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040

22. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(2): 594-613. doi: 10.1167/iovs.13-12595

23. Jouve L, Borderie V, Sandali O, Temstet C, Basli E, Laroche L, et al. Conventional and iontophoresis corneal cross-linking for keratoconus: Efficacy and assessment by optical coherence tomography and confocal microscopy. *Cornea.* 2017; 36(2): 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062

24. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kannellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullos keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg.* 2008; 24(7): S730-S736. doi: 10.3928/1081597X-20080901-17

25. Паштаев Н.П., Зотов В.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемтокреслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. *Вестник ОГУ.* 2014; 12(173): 248-251.

26. Kymionis G, Diakonis V, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol.* 2009; 9: 10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10

27. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal crosslinking: Epithelial Island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHTH.S66372

28. Cagil N, Sarac O, Can G, Akcay E, Can M. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol.* 2017; 37(1): 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3

29. Kaya V, Utine C, Yilmaz O. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: A confocal microscopy study. *J Refract Surg.* 2011; 27(6): 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01

30. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В., Мерзлов Д.Е., Пронкина С.А. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина

в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кросслинкинга. *Офтальмохирургия*. 2014; 1: 24-29.

31. Солодкова Е.Г., Фокин В.П., Балалин С.В., Мелихова И.А. Эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса. *Вестник ВолГМУ*. 2017; 2(62): 91-94.

32. Исаков И.А., Костенев С.В., Черных В.В. Новый метод выполнения кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с тонкой роговицей. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сборник XIV научно-практической конференции*. М.; 2013: 228-232.

33. Jacob S, Kumar D, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*. 2014; 30(6): 366-372. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01

34. Васильева И.В., Егоров В.В., Васильев А.В. Анализ эффективности и безопасности кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм после дезэпителизации с применением донорской роговичной лентикюлы. *Практическая медицина*. 2017; 9: 110.

35. Sachdev M, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(5): 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007

36. Голубева Ю.Ю., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Вишнякова Е.Н., Демьянченко С.К. Методика ультрафиолетового кросслинкинга в лечении прогрессирующего кератоконуса при «тонкой роговице». *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; (4): 59-62. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62

37. Халимов А.Р., Катаев В.А., Дроздова Г.А., Казакбаева Г.М., Халиков Р.А. Результаты ex vivo исследования нового офтальмологического средства для рибофлавина-УФ-А индуцированного сшивания коллагена тонких роговиц. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(2): 30-32.

38. Бикбов М.М., Суркова В.К., Казакбаева Г.М. Конфокальная микроскопия при кератоконусе после одномоментной имплантации колец туоринг и кросслинкинга роговицы. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2021; 1: 21-25.

39. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effect softmulti-curve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol*. 2010; 24(4): 201-206. doi: 10.3341/kjo.2010.24.4.201

40. Mark HH. Keratoconus appearing after contact lens wear. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1974; 53(6): 225-226.

41. Аляева О.О., Рябенко О.И., Тананакина Е.М., Юшкова И.С. Опыт применения склеральных линз Zenlens для зрительной реабилитации пациентов с иррегулярной роговицей. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11(4): 68-74.

REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42(4): 297-319. doi: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7

2. Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia*. Moscow: Ophthalmology; 2011. (In Russ.)

3. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Sys Sex Disord*. 2012; 6: 001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001

4. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795738. doi: 10.1155/2015/795738

5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39(13): 2537-2546.

6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(5): 620-627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1

7. Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet corneal crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71(3): 224-232. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn562

8. Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, Kling S, Shah R, Padmanabhan P, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1): 8-15. doi: 10.4103/ijo.IJO_1403_18

9. Solodkova YeG, Fokin VP. Experience of using a modified technique for treating progressive keratoconus based on corneal collagen crosslinking with femtosecond formation of an intrastromal pocket. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017; 13(2): 431-434. (In Russ.).

10. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*. 2003; 29(9): 1786-1790. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00343-2

11. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): 9048-9052. doi: 10.1167/iovs.11-7818

12. McQuaid R, Li J, Cummings A, Mrochen M, Vohnsen B. Second-harmonic reflection imaging of normal and accelerated corneal crosslinking using porcine corneas and the role of intraocular pressure. *Cornea*. 2014; 33(2): 125-130. doi: 10.1097/ICO.000000000000015

13. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in ten cats. *Vet Ophthalmol*. 2015; 18(2): 95-104. doi: 10.1111/vop.12112

14. Anisimov SI, Anisimova SYu, Zolotarevskiy KA. Dynamics of changes in visual acuity and topographic parameters after personalized (local) crosslinking. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii – 2011: Sbornik nauchnykh statey*. Moscow; 2011: 308-310. (In Russ.)

15. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004; 23(1): 43-49. doi: 10.1097/00003226-200401000-00008

16. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(2): 283-291. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030

17. Pinelli R, Marzouky MM, El-Shawaf HI. Tenoactive-mediated transepithelial corneal cross-linking – first laboratory report. *European Ophthalmic Review*. 2009; 3(2): 67-70.

18. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia. *Eyeword*. 2007; 34: 36-39.

19. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010; 26(12): 942-948. doi: 10.3928/1081597x-20100212-09

20. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 92(1): e30-e34. doi: 10.1111/aos.12235
21. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized controlled trial comparing transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis with the Dresden protocol in progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2017; 124(6): 804-812. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.040
22. Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, Galinier A, Spoerl E, Galiacy SD, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(2): 594-613. doi: 10.1167/iovs.13-12595
23. Jouve L, Borderie V, Sandali O, Temstet C, Basli E, Laroche L, et al. Conventional and iontophoresis corneal cross-linking for keratoconus: Efficacy and assessment by optical coherence tomography and confocal microscopy. *Cornea*. 2017; 36(2): 153-162. doi: 10.1097/ICO.0000000000001062
24. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kannelopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullos keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg*. 2008; 24(7): S730-S736. doi: 10.3928/1081597X-20080901-17
25. Pashtayev NP, Zotov VV. Comparative analysis of long-term results of standard and local femto-crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Vestnik of Orenburg State University*. 2014; 12(173): 248-251. (In Russ.).
26. Kymionis G, Diakonis V, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking. *BMC Ophthalmol*. 2009; 9: 10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10
27. Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal crosslinking: Epithelial Island cross-linking technique. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014; 8: 1337-1343. doi: 10.2147/OPHTH.S66372
28. Cagil N, Sarac O, Can G, Akcay E, Can M. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas. *Int Ophthalmol*. 2017; 37(1): 103-109. doi: 10.1007/s10792-016-0234-3
29. Kaya V, Utine C, Yilmaz O. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: A confocal microscopy study. *J Refract Surg*. 2011; 27(6): 444-450. doi: 10.3928/1081597X-20101201-01
30. Malyugin BE, Izmaylova SB, Shatskikh AV, Merzlov DE, Pronkina SA. Experimental substantiation of the effectiveness of various methods of riboflavin delivery to the corneal stroma as the initial stage of UV crosslinking. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; 1: 24-29. (In Russ.).
31. Solodkova YeG, Fokin VP, Balalin SV, Melikhova IA. Efficacy and safety of corneal collagen crosslinking in the treatment of progressive keratoconus. *Journal of VolgSMU*. 2017; 2(62): 91-94. (In Russ.).
32. Iskakov IA, Kostenev SV, Chernykh VV. A new method for performing corneal collagen crosslinking in patients with a thin cornea. *Sovremennyye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii: Sbornik XIV nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Moscow; 2013: 228-232. (In Russ.).
33. Jacob S, Kumar D, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*. 2014; 30(6): 366-372. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01
34. Vasil'yeva IV, Yegorov VV, Vasil'yev AV. Analysis of the efficacy and safety of corneal collagen crosslinking in patients with corneal thickness less than 400 μm after deepithelialization using a donor corneal lenticule. *Practical Medicine*. 2017; 9: 110. (In Russ.).
35. Sachdev M, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(5): 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007
36. Golubeva YY, Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Vishnyakova YeN, Dem'yanchenko SK. Ultraviolet crosslinking technique in the treatment of progressive keratoconus with a "thin cornea". *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019; (4): 59-62. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-59-62
37. Khalimov AR, Katayev VA, Drozdova GA, Kazakbayeva GM, Khalikov RA. Results of an ex vivo study of a new ophthalmic agent for riboflavin-UV-A-induced collagen cross-linking of thin corneas. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018; 81(2): 30-32. (In Russ.).
38. Bikbov MM, Surkova VK, Kazakbayeva GM. Confocal microscopy in keratoconus after simultaneous implantation of myring rings and corneal crosslinking. *Point of View. East-West*. 2021; 1: 21-25. (In Russ.).
39. Hwang JS, Lee JH, Wee WR, Kim MK. Effect softmulticurve RGP contact lens use on topographic changes in keratoconus. *Korean J Ophthalmol*. 2010; 24(4): 201-206. doi: 10.3341/kjo.2010.24.4.201
40. Mark HH. Keratoconus appearing after contact lens wear. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1974; 53(6): 225-226.
41. Alyayeva OO, Ryabenko OI, Tananakina YeM, Yushkova IS. Experience of using Zenlens scleral lenses for visual rehabilitation of patients with irregular cornea. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018; 11(4): 68-74. (In Russ.).

Сведения об авторах

Терещенко Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Трифанenkova Ирина Георгиевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Голубева Юлия Юрьевна – врач-офтальмолог отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1739-8871>

Демьянченко Сергей Константинович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0839-2876>

Вишнякова Екатерина Николаевна – врач-офтальмолог отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы, Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3629-5077>

Information about the authors

Alexander V. Tereshchenko – Dr. Sc. (Med.), Director, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <http://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Irina G. Trifanenkova – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: nauka@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Yulia Y. Golubeva – Ophthalmologist at the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0003-1739-8871>

Sergey K. Demianchenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0002-0839-2876>

Ekaterina N. Vishnyakova – Ophthalmologist at the Department of Opto-Reconstructive and Refractive Corneal Surgery, Kaluga Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, <https://orcid.org/0000-0003-3629-5077>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

ХОРИОИДАЛЬНЫЕ КАВЕРНЫ ПРИ ПАХИХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛОПАТИИ

РЕЗЮМЕ

Педанова Е.К.

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Педанова Елена Константиновна,
e-mail: elenamntk@mail.ru

Обоснование. В настоящее время в патогенезе заболеваний сетчатки большая роль отводится состоянию сосудистой оболочки. Недавно выявленная находка оптической когерентной томографии (ОКТ) – хориоидальная каверна – описана при некоторых формах ретинальной патологии. В литературе имеются лишь единичные работы изучения хориоидальных каверн при пахихориоидальной неоваскулопатии.

Цель исследования. Провести детальный анализ данных строения сосудистой оболочки на ОКТ-сканах пациентов с пахихориоидальной неоваскулопатией и выявить частоту идентификации хориоидальных каверн.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 30 пациентов (30 глаз) в возрасте $64,4 \pm 5,6$ года с пахихориоидальной неоваскуляризацией. Пациентам проводилась спектральная ОКТ и ОКТ-ангиография (ОКТА) на приборе Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Применялся протокол «Posterior Pole», состоящий из 61 скана. Для оценки строения хориоидеи использовался модуль улучшенной глубины изображения (EDI, enhanced depth imaging). ОКТ-ангиография проводилась с площадью сканирования 6×6 мм. Данные методов сопоставлялись для выявления хориоидальных каверн.

Результаты. На ОКТ и ОКТА субретинальная неоваскуляризация выявлена в виде плоской отслойки пигментного эпителия и визуализацией кровотока в виде петель (21 глаз) или веера (9 глаз). На сканах ОКТ-EDI в сосудистой оболочке имелось её диффузное или локальное утолщение с увеличением сосудов слоя Галлера и истончением хориокапилляров. Хориоидальные каверны выглядели на ОКТ и анфас-ОКТ как области с низкой оптической плотностью круглой или неправильной формы, расположенные в разных слоях хориоидеи, не имеющие гиперрефлективных границ. Типичный признак – хвост гипертрансмиссии после каверны. Хориоидальные каверны обнаружены на 4 из 30 глаз (13,3 %) и располагались как вблизи неоваскуляризации, так и за её пределами.

Заключение. Распространённость хориоидальных каверн, нового хориоидального биомаркера, при пахихориоидальной неоваскулопатии составила 13,3 %. Выявление данных изменений возможно при использовании современных диагностических методик, позволяющих визуализировать состояние сосудистой оболочки. Прогностическая значимость хориоидальных каверн требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хориоидальные каверны, пахихориоидальная неоваскулопатия, ОКТ-ангиография, хориоидальный биомаркер

Статья получена: 31.08.2021

Статья принята: 09.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Педанова Е.К. Хориоидальные каверны при пахихориоидальной неоваскулопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 237-243. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.27

CHOROIDAL CAVERNS IN PACHYCHOROID NEOVASCULOPATHY

Pedanova E.K.

S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
(Beskudnikovskiy blvd 59a, Moscow
127486, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena K. Pedanova,
e-mail: elenamntk@mail.ru

ABSTRACT

Background. Choroid plays an important role in the pathogenesis of retinal pathology. Choroidal cavern, a recently identified finding of optical coherent tomography (OCT), has been described in some degenerative and atrophic forms of retinal pathology. In the literature, there are only a few studies of choroidal caverns in pachychoroid neovascularization, newly described form of age related macular degeneration.

The aim: to perform a detailed analysis of choroidal structure on OCT scans of patients with pachychoroid neovascularization and to reveal the frequency of choroidal caverns identification.

Material and methods. The data of 30 patients (30 eyes) aged 64.4 ± 5.6 years with pachychoroid neovascularization were retrospectively analyzed. The patients underwent spectral OCT and OCT-angiography (OCTA) using a Spectralis device (Heidelberg Engineering, Germany). The protocol was "Posterior Pole", consisting of 61 scans. To assess the structure of the choroid, an enhanced image depth (EDI) module was used. OCT angiography was performed with a scan area of 6×6 mm. These methods were compared to identify choroidal caverns.

Results. On OCT subretinal type 1 neovascularization was revealed as a flat detachment of the pigment epithelium and visualization of blood flow on OCTA in the lesion as angled vessels (21 eyes) or a seafan (9 eyes). On OCT-EDI scans, there was diffuse or local choroidal thickening of choroid with an increase in the vessels of the Haller's layer and thinning of the choriocapillaries. Choroidal caverns appeared on OCT and en-face OCT as areas with low optical density, round or irregular, located in different layers of the choroid, without hyperreflective boundaries. A typical sign of choroidal cavern is the tail of hypertransmission after the cavern toward the sclera. Choroidal caverns were found in 4 of 30 eyes (13.3 %) and were located both near the choroidal neovascularization lesion and beyond this area.

Conclusion. The prevalence of choroidal cavities, a new choroidal biomarker, in pachychoroid neovascularization was 13.3%. Identification of these changes is possible with the use of modern diagnostic techniques (OCT-EDI, OCTA and en-face OCT) that allow visualization the state of the choroid. The prognostic significance of choroidal cavities requires further study.

Key words: choroidal caverns, pachychoroid neovascularization, OCT angiography, choroidal biomarker

Received: 31.08.2021

Accepted: 09.11.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Pedanova E.K. Choroidal caverns in pachychoroid neovascularization. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 237-243. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.27

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в патогенезе заболеваний сетчатки большая роль отводится состоянию сосудистой оболочки. Так, при атрофической и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) происходит её выраженное и прогрессивное истончение, преимущественно за счёт потери хориокапилляров [1–3]. При пахихориоидальных состояниях, например центральной серозной хориоретинопатии, полипной хориоидальной васкулопатии, фокальной хориоидальной экскавации, отмечается гиперпроницаемость сосудистой оболочки и изменение её структуры: утолщение слоя сосудов Галлера и истончение хориокапилляров [4–6].

Возможность изучения хориоидеи появилась благодаря появлению современных методов диагностики, первым из которых была ангиография с индоцианин зелёным контрастом. Позднее широко вошла в практику оптическая когерентная томография (ОКТ), которая позволила детально визуализировать все три слоя сосудистой оболочки (слой хориокапилляров, слой средних сосудов Саттлера и слой крупных сосудов Галлера) благодаря технологиям Swept Source и Enhanced Depth Imaging (EDI), а также составлять анфас-карты слоёв сетчатки и хориоидеи [7]. Новейшей диагностической методикой является ОКТ-ангиография (ОКТА), с помощью которой возможно неинвазивно отобразить как ретинальный, так и хориоидальный кровоток.

Современные диагностические методы предоставляют качественные и количественные данные состояния сосудистой оболочки, что позволяет использовать их в качестве «хориоидальных биомаркеров» многих заболеваний сетчатки [8, 9]. В настоящее время большинство специфических биомаркеров определяются при помощи оптической когерентной томографии и используются для прогноза течения заболевания и его терапевтических исходов [10]. Относительно сосудистой оболочки, изучается значимость таких показателей, как её субфовеолярная толщина и объём, количество гиперрефлективных включений в слоях, наличие прехориоидальной расщелины, а также значения хориоидального васкулярного индекса (отношение просвета сосудов с области стромы) [11, 12].

Одним из последних представленных биомаркеров сосудистой оболочки является хориоидальная каверна – ОКТ-находка, впервые описанная в 2016 г. G. Querques et al. у пациентов с географической атрофией на фоне ВМД. Каверна представляет собой гипорефлективную полость круглой или неправильной формы, не имеющую гиперрефлективных границ и расположенную в любом из слоёв сосудистой оболочки [13]. Ещё одним важным методом, позволяющим хорошо визуализировать каверны в виде нерелективных областей, является ОКТ в режиме анфас, плоскостная реконструкция сетчатки, которая формируется по результатам ОКТ-ангиографии [14].

Позже каверны были найдены при вителлиформной дистрофии и хориоидальной остеоме [15, 16], и было высказано предположение, что они могут быть маркерами дегенеративного процесса.

Пахихориоидальная неоваскулопатия (ПНВ) – недавний выделенный тип макулярной неоваскуляризации, кото-

рая относится как к возрастной макулярной дегенерации, так и к группе пахихориоидальных состояний (ПС) [17]. Выделение ПНВ в отдельную группу обусловлено генотипическими различиями, разными уровнями VEGF-A во внутриглазной жидкости и, соответственно, разным ответом на антиангиогенную терапию по сравнению с типичной ВМД [18–20]. ПНВ представляет собой неоваскуляризацию 1-го типа, расположенную под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ) с сопутствующими признаками, характерными для всех ПС: утолщением хориоидеи, расширением сосудов слоя Галлера и истончением хориокапилляров [21]. В 2018 г. Y. Sakurada et al. выявили хориоидальные каверны у 11 из 21 пациента с различными ПС, среди которых было всего 3 пациента с ПНВ [22]. В литературе также имеются описания лишь двух единичных клинических случаев обнаружения каверн при пахисостояниях: при ПНВ и фокальной хориоидальной экскавации [23, 24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести детальный анализ данных строения сосудистой оболочки на ОКТ-сканах пациентов с пахихориоидальной неоваскулопатией и выявить частоту идентификации хориоидальных каверн.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного исследования проанализированы данные 30 пациентов (30 глаз), проходивших офтальмологическую диагностику на базе отделения лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва) с января по июль 2021 г. Среди пациентов было 18 женщин и 12 мужчин в возрасте $64,4 \pm 5,6$ года. Критериями включения в исследование было наличие пахихориоидальной неоваскуляризации, подтверждённой данными ОКТ и ОКТА: плоская неоваскулярная отслойка пигментного эпителия с содержимым средней оптической плоскости, расположенной под РПЭ, и сопутствующее диффузное или локальное изменение структуры сосудистой оболочки в виде её утолщения за счёт расширенных сосудов слоя Галлера и истончением или полным исчезновением слоя хориокапилляров. Критериями исключения являлась сопутствующая глазная патология, приводящая к снижению прозрачности оптических сред, которая препятствовала чёткой визуализации структур глазного дна.

Всем пациентам проводилась спектральная ОКТ и ОКТ-ангиография на приборе Spectralis (Heidelberg Engineering, Германия). Во время проведения оптической когерентной томографии сканировалась центральная область сетчатки площадью 30×25 градусов. Применялся протокол «Posterior Pole», состоящий из 61 скана. Для оценки строения хориоидеи использовался модуль улучшенной глубины изображения (EDI), при котором пик чувствительности прибора смещён в сторону склеры, что снижает рассеяние света от РПЭ, позволяя визуализировать структуры сосудистой оболочки. ОКТ-ангиография проводилась в макулярной об-

ласти с площадью сканирования 6 × 6 мм. Для подтверждения наличия неоваскуляризации 1-го типа анализировался кровотоки на уровне хориокапилляров под РПЭ. Также для дальнейшего анализа использовались анфас-снимки сосудистой оболочки, для чего использовалась автоматическая сегментация изображения на уровне хориоидеи.

У всех пациентов последовательно просматривались все сканы (61 шт.) ОКТ и анфас-снимки сосудистой оболочки с прицельным анализом, направленным на выявление хориоидальных каверн. Данные структурной и анфас ОКТ после этого сопоставлялись.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение. Статистические методы в данной работе не применялись.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 30 пациентов при проведении спектральной ОКТ была выявлена субретинальная неоваскуляризация в виде плоской отслойки пигментного эпителия с содержанием средней оптической плотности. На снимках ОКТА при сегментации данной области визуализирова-

лась сеть кровотока преимущественно в виде петлевидных сосудов (21 глаз) или в виде веера (9 глаз) (рис. 1).

На сканах структурной ОКТ в режиме EDI в сосудистой оболочке имелось либо её диффузное утолщение, либо локальное, локализованное в области субретинальной неоваскуляризации. Специфическим признаком, присутствующим для пахихориоидальных состояний, было наличие в этих областях увеличенных сосудов слоя Галлера, занимающих практически весь просвет сосудистой оболочки, и истончение либо полное исчезновение слоя хориокапилляров (рис. 2).

Согласно дизайну исследования, у всех пациентов просматривались данные структурной ОКТ (61 скан) и анфас-снимки ОКТ на уровне сосудов оболочки для выявления хориоидальных каверн.

На структурной ОКТ эти образования выглядели как области с очень низкой оптической плотностью круглой или неправильной формы, расположенные в слоях сосудов Галлера или Саттлера. Они не имели гиперрефлективных границ, типичных для сосудов хориоидеи. Типичным признаком являлось наличие так называемого хвоста гипертрансмиссии после каверны, участка повышенной трансмиссии излучения, направленной в сторону склеры (рис. 3).

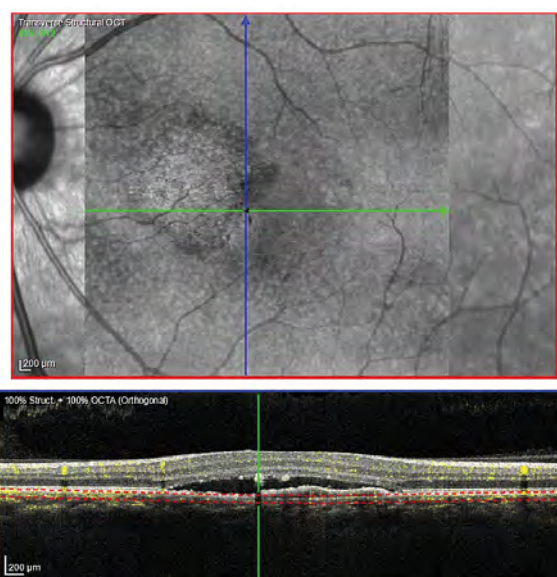


РИС. 1.
ОКТ-ангиография. Неоваскуляризация 1-го типа под пигментным эпителием в виде веера

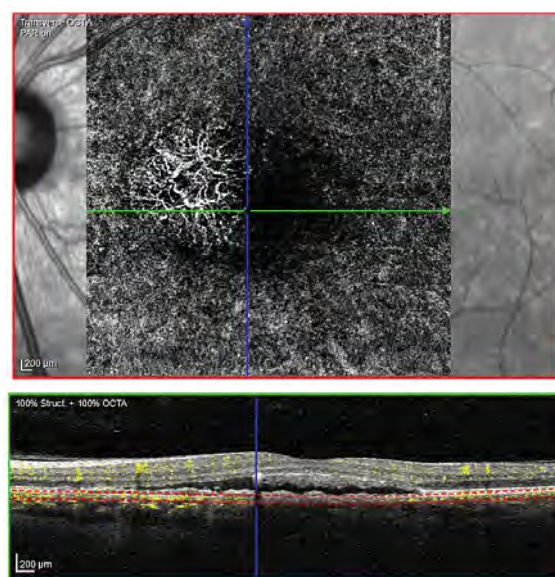


FIG. 1.
OCT angiography. Type 1 CNV under retinal pigment epithelium

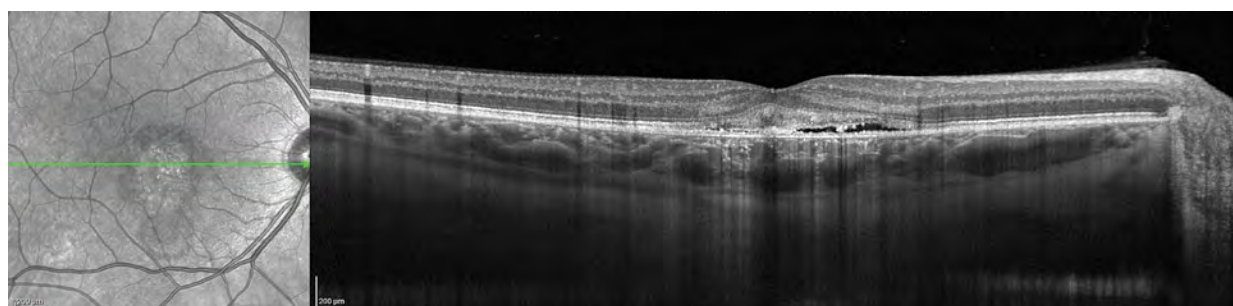


РИС. 2.
ОКТ в режиме EDI. Расширение сосудов слоя Галлера

FIG. 2.
OCT-EDI. Dilated Haller vessels

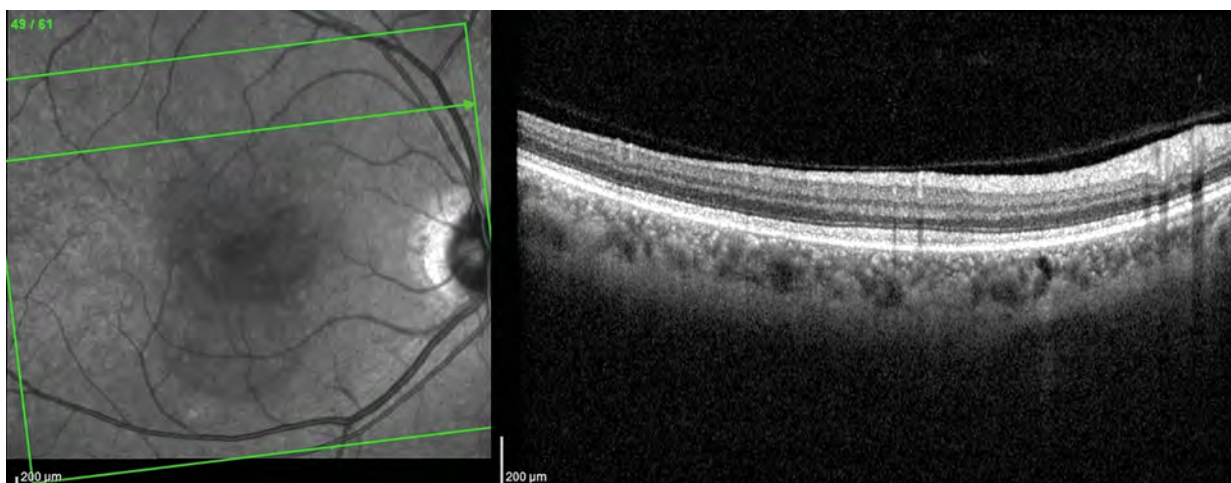


РИС. 3.
ОКТ в режиме EDI. Хориоидальная каверна в виде овального гипорефлективного очага

FIG 3.
OCT-EDI. Choroidal cavern as oval hyporeflexive lesion

На снимках анфас-ОКТ каверны выглядели в виде небольших тёмных гипорефлективных участков округлой формы на уровне сосудистой оболочки (рис. 4).

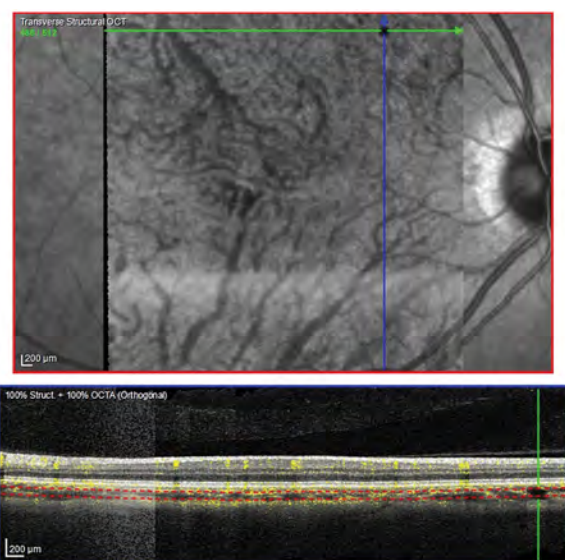


РИС. 4.
Анфас-ОКТ. Хориоидальная каверна в виде овального гипорефлективного очага

FIG. 4.
En-face OCT. Choroidal cavern as oval hyporeflexive lesion

Для исключения влияния проекционных артефактов проводилось сопоставление данных структурной и анфас-ОКТ. В ряде случаев гипорефлективность на анфас-снимках была вызвана поглощением оптического сигнала скоплениями глыбок пигмента на уровне РПЭ, что было отчётливо видно на сканах структурной ОКТ. Такие варианты за хориоидальные каверны не принимались.

В данном исследовании каверны были обнаружены на 4 из 30 глаз, что составило 13,3 %. Они с одинаковой частотой располагались как вблизи очага неоваскуляризации, так и за её пределами. Однако зачастую каверны визуализировались вблизи пахисосудов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хориоидальные каверны являются одними из новейших описанных ОКТ-биомаркеров сосудистой оболочки. Первые описания каверн были даны у пациентов с географической атрофией на фоне возрастной макулярной дегенерации, а также при врождённой патологии, такой как вителлиформная дистрофия и хориоидальная остеомма [15, 16]. Авторами было высказано предположение, что каверны могут служить маркерами дегенеративного процесса. Пока нет достаточных данных, на основании которых можно доказать природу их возникновения. Но ряд работ показывает, что в просвете каверн отсутствует кровоток. Так, Y. Sakurada et al. не выявили наличие индоцианин зелёного красителя в полости каверн при проведении ангиографии с контрастом [22]. R. Dolz-Marco et al. не обнаружили наличие кровотока в этих участках при проведении ОКТ-ангиографии. Таким образом, данные полости могут быть просветами запустевших хориоидальных сосудов и свидетельствовать об изменении структуры и дегенерации сосудистой оболочки. Сопоставление данных ОКТ и ОКТА с гистологическими результатами тканей донорских глаз с ВМД также позволяет предположить, что просвет каверн может быть заполнен содержимым, богатым липидами [14].

Интересно, что каверны были обнаружены не только у пациентов с истончением сосудистой оболочки на фоне дегенеративных и дистрофических процессов, но и у пациентов с пахихориоидальными состояниями, зачастую сопровождающимися утолщением хориоидеи [23, 24]. В работе Y. Sakurada et al. такие изменения встречались достаточно часто – в 52 % случаев среди 21 пациента с ПС [22]. Однако преимущественно это были пациенты с центральной серозной хориоретинопатией. Оценить распространённость каверн на основании анализа данных лишь трёх пациентов с ПНВ было сложно.

В настоящей работе встречаемость хориоидальных каверн составила меньший процент, 4 случая из 30 глаз. Ограничением работы является небольшое число анализируемых данных и ретроспективный дизайн исследова-

ния. Также пока нет данных о прогностической ценности этого хориоидального маркера, его влияния на течение заболевания и результатов лечения. Таким образом, требуются дальнейшие исследования по данным вопросам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хориоидальные каверны, недавно обнаруженный новый хориоидальный маркер при заболеваниях сетчатки, встречаются не только при атрофических и дегенеративных процессах, но и при патологии, относящейся к пахихориоидальным состояниям. Распространённость их при пахихориоидальной неоваскулопатии составила 13,3%. Выявление данных изменений возможно при использовании современных диагностических методик, позволяющих визуализировать строение и кровотоков в сосудистой оболочке – ОКТ с функцией EDI, ОКТ-ангиографии и анфас-ОКТ. Прогностическая значимость хориоидальных каверн требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Bird AC, Phillips RL, Hageman GS. Geographic atrophy: a histopathological assessment. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(3): 338-345. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5799
- Coscas F, Puche N, Coscas G, Srour M, Français C, Glacet-Bernard A, et al. Comparison of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(1): 64-69. doi: 10.1167/iovs.13-12931
- Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, Abrámov MD, Stone EM, Mullins RF. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(3): 1352-1360. doi: 10.1167/iovs.13-13754
- Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina.* 2016; 36(3): 499-516. doi: 10.1097/IAE.0000000000000742
- Gal-Or O, Dansingani KK, Sebnrow D, Dolz-Marco R, Freund KB. Inner choroidal flow signal attenuation in pachychoroid disease: Optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2018; 38(10): 1984-1992. doi: 10.1097/IAE.0000000000002051
- Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2013; 33(8): 1659-1672. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4
- Esmaeelpour M, Ansari-Shahrezaei S, Glittenberg C, Nemetz S, Kraus MF, Hornegger J, et al. Choroid, Haller's, and Sattler's layer thickness in intermediate age-related macular degeneration with and without fellow neovascular eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(8): 5074-5080. doi: 10.1167/iovs.14-14646
- Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, et al. Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66(12): 1716-1726. doi: 10.4103/ijo.IJO_893_18
- Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, Fontanel L, Messina W, D'alterio G, et al. OCT biomarkers in neovascular age-related macular degeneration: A narrative review. *J Ophthalmol.* 2021; 2021: 9994098. doi: 10.1155/2021/9994098
- Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136(2): 117-124. doi: 10.17116/oftalma2020136021117
- Wei X, Ting DSW, Ng WY, Khandelwal N, Agrawal R, Cheung CMG. Choroidal vascularity index: A novel optical coherence tomography based parameter in patients with exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2017; 37(6): 1120-1125. doi: 10.1097/IAE.0000000000001312
- Kim JM, Kang SW, Son DY, Bae K. Risk factors and clinical significance of prechoroidal cleft in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2017; 37(11): 2047-2055. doi: 10.1097/IAE.0000000000001435
- Querques G, Costanzo E, Miere A, Capuano V, Souied EH. Choroidal caverns: A novel optical coherence tomography finding in geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(6): 2578-2582. doi: 10.1167/iovs.16-19083
- Dolz-Marco R, Glover JP, Gal-Or O, Litts KM, Messinger JD, Zhang Y, et al. Choroidal and sub-retinal pigment epithelium caverns: Multimodal imaging and correspondence with Friedman lipid globules. *Ophthalmology.* 2018; 125(8): 1287-1301. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.036
- Carnevali A, Sacconi S, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. Choroidal caverns: A previously unreported optical coherence tomography finding in best vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018; 49(4): 284-287. doi: 10.3928/23258160-20180329-14
- Guerra RLL, Arantes RC, Marback EF, Shields CL. Novel OCT findings in choroidal osteoma: Brief report. *Int J Retina Vitreous.* 2021; 7(1): 46. doi: 10.1186/s40942-021-00317-5
- Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina.* 2015; 35(1): 1-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000331
- Педанова Е.К., Клепинина О.Б., Горшков И.М. Пахихориоидальная неоваскулопатия – сравнительная эффективность загрузочных доз анти-VEGF-препаратов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019; 1: 289-291. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-289-291
- Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, et al. Pachychoroid neovascularopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2015; 5: 16204. doi: 10.1038/srep16204
- Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, et al. Distinct aqueous humour cytokine profiles of patients with pachychoroid neovascularopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 10520. doi: 10.1038/s41598-018-28484-w
- Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond).* 2019; 33(1): 14-33. doi: 10.1038/s41433-018-0158-4
- Sakurada Y, Leong BC, Parikh R, Fragiotta S, Freund KB. Association between choroidal caverns and choroidal vascular hyperpermeability in eyes with pachychoroid diseases. *Retina.* 2018; 38(10): 1977-1983. doi: 10.1097/IAE.0000000000002294
- Ayachit A, Joshi S, Kathyayini SV, Ayachit G. Choroidal caverns in pachychoroid neovascularopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(1): 199-200. doi: 10.4103/ijo.IJO_395_19
- Mishra S, Garg B, Senger D, Kumar A, Somarajan AC, Goel S, et al. Focal choroidal excavation and giant choroidal cavern

in an eye with pachychoroid. *Oman J Ophthalmol*. 2020; 13(3): 155-157. doi: 10.4103/ojo.OJO_189_2019

REFERENCES

- Bird AC, Phillips RL, Hageman GS. Geographic atrophy: a histopathological assessment. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(3): 338-345. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5799
- Coscas F, Puche N, Coscas G, Srouf M, Français C, Glacet-Bernard A, et al. Comparison of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(1): 64-69. doi: 10.1167/iovs.13-12931
- Sohn EH, Khanna A, Tucker BA, Abrámov MD, Stone EM, Mullins RF. Structural and biochemical analyses of choroidal thickness in human donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(3): 1352-1360. doi: 10.1167/iovs.13-13754
- Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2016; 36(3): 499-516. doi: 10.1097/IAE.0000000000000742
- Gal-Or O, Dansingani KK, Sebrow D, Dolz-Marco R, Freund KB. Inner choroidal flow signal attenuation in pachychoroid disease: Optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(10): 1984-1992. doi: 10.1097/IAE.0000000000002051
- Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013; 33(8): 1659-1672. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182953df4
- Esmaeelpour M, Ansari-Shahrezaei S, Glittenberg C, Nemetz S, Kraus MF, Hornegger J, et al. Choroid, Haller's, and Sattler's layer thickness in intermediate age-related macular degeneration with and without fellow neovascular eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(8): 5074-5080. doi: 10.1167/iovs.14-14646
- Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, et al. Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(12): 1716-1726. doi: 10.4103/ijo.IJO_893_18
- Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, Fontanel L, Messina W, D'alterio G, et al. OCT biomarkers in neovascular age-related macular degeneration: A narrative review. *J Ophthalmol*. 2021; 2021: 9994098. doi: 10.1155/2021/9994098
- Budzinskaya MV, Fursova AZh, Pedanova EK. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(2): 117-124. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136021117
- Wei X, Ting DSW, Ng WY, Khandelwal N, Agrawal R, Cheung CMG. Choroidal vascularity index: A novel optical coherence tomography based parameter in patients with exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2017; 37(6): 1120-1125. doi: 10.1097/IAE.0000000000001312
- Kim JM, Kang SW, Son DY, Bae K. Risk factors and clinical significance of prechoroidal cleft in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2017; 37(11): 2047-2055. doi: 10.1097/IAE.0000000000001435
- Querques G, Costanzo E, Miere A, Capuano V, Souied EH. Choroidal caverns: A novel optical coherence tomography finding in geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(6): 2578-2582. doi: 10.1167/iovs.16-19083
- Dolz-Marco R, Glover JP, Gal-Or O, Litts KM, Messinger JD, Zhang Y, et al. Choroidal and sub-retinal pigment epithelium caverns: Multimodal imaging and correspondence with Friedman lipid globules. *Ophthalmology*. 2018; 125(8): 1287-1301. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.036
- Carnevali A, Sacconi S, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. Choroidal caverns: A previously unreported optical coherence tomography finding in best vitelliform dystrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018; 49(4): 284-287. doi: 10.3928/23258160-20180329-14
- Guerra RLL, Arantes RC, Marback EF, Shields CL. Novel OCT findings in choroidal osteoma: Brief report. *Int J Retina Vitreous*. 2021; 7(1): 46. doi: 10.1186/s40942-021-00317-5
- Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina*. 2015; 35(1): 1-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000331
- Pedanova EK, Klepinina OB, Gorshkov IM. Pachychoroid neovascularopathy – comparative efficacy of anti-VEGF drugs loading doses. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019; 1: 289-291. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-289-291
- Miyake M, Ooto S, Yamashiro K, Takahashi A, Yoshikawa M, Akagi-Kurashige Y, et al. Pachychoroid neovascularopathy and age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2015; 5: 16204. doi: 10.1038/srep16204
- Terao N, Koizumi H, Kojima K, Yamagishi T, Yamamoto Y, Yoshii K, et al. Distinct aqueous humour cytokine profiles of patients with pachychoroid neovascularopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 10520. doi: 10.1038/s41598-018-28484-w
- Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019; 33(1): 14-33. doi: 10.1038/s41433-018-0158-4
- Sakurada Y, Leong BC, Parikh R, Fragiotta S, Freund KB. Association between choroidal caverns and choroidal vascular hyperpermeability in eyes with pachychoroid diseases. *Retina*. 2018; 38(10): 1977-1983. doi: 10.1097/IAE.0000000000002294
- Ayachit A, Joshi S, Kathyayini SV, Ayachit G. Choroidal caverns in pachychoroid neovascularopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(1): 199-200. doi: 10.4103/ijo.IJO_395_19
- Mishra S, Garg B, Senger D, Kumar A, Somarajan AC, Goel S, et al. Focal choroidal excavation and giant choroidal cavern in an eye with pachychoroid. *Oman J Ophthalmol*. 2020; 13(3): 155-157. doi: 10.4103/ojo.OJO_189_2019

Сведения об авторе

Педанова Елена Константиновна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лазерной хирургии сетчатки, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: elenamntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5191-3385>

Information about the author

Elena K. Pedanova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Retina Laser Surgery Department, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: elenamntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5191-3385>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 07.12.2021.
Подписано в печать 17.12.2021, дата выхода в свет 28.12.2021.
Печ. л. 30,5. Усл. печ. л. 28,37. Уч. изд. л. 23,5. Зак. 040-21. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

