
ISSN 0235-4160 (print)
ISSN 2312-4970 (online)

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

FYODOROV JOURNAL OF OPHTHALMIC SURGERY

Выходит с 1989 года

№ 1 '2022

**Теоретический
и научно-практический журнал**

www.ophtalmosurgery.ru



«ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ»

Теоретический и научно-практический журнал

№ 1, 2022 год

Выходит с 1989 года

Зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати 9 октября 1990 г. (№ 187)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Профессор Малюгин Б.Э. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Профессор Бикбов М.М. (Уфа, Россия)

Профессор Черных В.В. (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Профессор Ходжаев Н.С. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Академик Аветисов С.Э. (Москва, Россия)

Доктор медицины Альдаве Э. (Лос-Анджелес, США)

Доктор медицины Аршинофф С. (Торонто, Канада)

Профессор Бойко Э.В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор Куликов А.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор Дога А.В. (Москва, Россия)

Профессор Егоров В.В. (Хабаровск, Россия)

Профессор Имшенецкая Т.А. (Минск, Белоруссия)

Доктор медицины Князер Б. (Беэр-Шева, Израиль)

Доктор медицинских наук Майчук Д.Ю. (Москва, Россия)

Академик Мошетева Л.К. (Москва, Россия)

Академик Нероев В.В. (Москва, Россия)

Доктор медицины Ошер Р. (Цинцинати, США)

Профессор Палликарис И. (Ираклион, Греция)

Профессор Паштаев Н.П. (Чебоксары, Россия)

Профессор Соломатин И. (Рига, Латвия)

Доктор медицины Файн Г. (Нью-Джерси, США)

Доктор медицинских наук Фролов М.А. (Москва, Россия)

Профессор Шелудченко В.М. (Москва, Россия)

Профессор Шпак А.А. (Москва, Россия)

Профессор Щуко А.Г. (Иркутск, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией – к.п.н. Политова Е.А.

Научный редактор – к.м.н. Климова Т.Л.

Выпускающий редактор – Зерцалова М.А.

Корректор – Федоровская Г.И.

Дизайн и верстка – Маринин Е.В., Ковалева М.В.

Адрес редакции:

Россия, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59а,

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

www.mntk.ru

Тел.: (499) 488-8427. Факс: (499) 488-8409

E-mail: redakzia@mntk.ru

https://www.ophtalmosurgery.ru/

© «Офтальмохирургия», 2022

FYODOROV JOURNAL OF OPHTHALMIC SURGERY (OF TAL' MOHIRURGIYA)

Theoretical and research journal

No. 1, 2022

The journal is published since 1989

Registered by the Committee of the Russian Federation of Press,
October 9, 1990 (No. 187)

EDITOR-IN-CHIEF

Malyugin B.E., PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Bikbov M.M., PhD, MD, Professor (Ufa, Russia)

Chernykh V.V., PhD, MD, Professor (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL ASSISTANT

Khodzhaev N.S., PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avetisov S.E., PhD, MD, Academician, Professor (Moscow, Russia)

Aldave A., MD (Los Angeles, USA)

Arshinoff S., MD (Toronto, Canada)

Boiko E.V., PhD, MD, Professor (St.-Petersburg, Russia)

Kulikov A.N., PhD, MD, Professor (St.-Petersburg, Russia)

Doga A.V., PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

Egorov V.V., PhD, MD, Professor (Khabarovsk, Russia)

Imshenetskaya T.A., PhD, MD, Professor (Minsk, Belarus)

Knyazer B., MD (Beer-Sheva, Israel)

Maychuk D.Yu., MD (Moscow, Russia)

Moshetova L.K., PhD, MD, Academician, Professor (Moscow, Russia)

Neroev V.V., PhD, MD, Academician (Moscow, Russia)

Osher R., MD (Cincinnati, USA)

Pallikaris I., PhD, MD, Professor (Heraklion, Greece)

Pashtaev N.P., PhD, MD, Professor (Cheboksary, Russia)

Solomatin I., PhD, MD, Professor (Riga, Latvia)

Fine G., MD (New Jersey, USA)

Frolov M.A., MD (Moscow, Russia)

Sheludchenko V.M., PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

Shpak A.A., PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

Shchuko A.G., PhD, MD, Professor (Irkutsk, Russia)

EDITORIAL STAFF

Politova E.A. – Editorial Director

Klimova T.L. – Senior Journal Editor

Zertsalova M.A. – Coordinating Editor

Fedorovskaya G.I. – Corrector

Marinin E.V., Kovaleva M.V. – Design and make-up

Editorial Office Address:

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,

Beskudnikovsky bld. 59a,

Moscow, Russia 127486

www.mntk.ru

Tel.: (499) 488-8427. Fax: (499) 488-8409

E-mail: redakzia@mntk.ru

https://www.ophtalmosurgery.ru/

© «Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery», 2022

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1>

Журнал входит в Перечень периодических изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки, клиническая офтальмология – по новой номенклатуре специальностей ВАК 2021 г.).

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях:
Scopus, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), RSCI (Russian Science Citation Index) Web of Science.

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс» – 70689.

Стоимость подписки на полугодие – 1900 рублей.

Тираж 1000 экземпляров

Номер подписан в печать 15.03.2022.

Журнал подготовлен ООО «Издательство «Офтальмология»

Адрес издательства:

Россия, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59а

<https://iol.su/>



Отпечатано:

Типография «Роликс-Принт»
Москва, Нагорный пр., д. 7, стр. 5
Номер заказа 106538



Уважаемые коллеги, друзья, единомышленники!

Вот и прошел 2021 год, год продолжающихся вызовов и испытаний, которые привнесла в нашу повседневную и профессиональную деятельность пандемия коронавирусной инфекции, и наступил 2022 год, год ожиданий и надежд на нормализацию нашей жизни.

Несмотря на остающуюся сложной эпидемическую обстановку в стране и мире, я с огромным удовольствием могу констатировать, что 2021 год был отмечен восстановлением нашей профессиональной деятельности и повышением показателей по оказанию помощи населению, а также активным проведением различных научно-практических конференций, образовательных семинаров. Значимую роль в этих процессах сыграло быстрое и активное внедрение в повседневную практику врача-офтальмолога современных телемедицинских технологий для консультаций сложных пациентов с офтальмопатологией с ведущими клиниками и специалистами страны, активным использованием интернет-площадок для проведения научно-образовательных мероприятий, что позволило многим нашим коллегам не чувствовать себя оторванными от офтальмологического сообщества.

Несомненно, для коллектива журнала «Офтальмохирургия» одним из главных событий в этом году явилось включение нашего издания в базу научного цитирования данных Scopus. На мой взгляд, это свидетельствует о международном признании ежедневного труда сотрудников редакции и ставит перед нами новые цели в развитии журнала, основанного великим офтальмологом, учителем и основателем системы МНТК «Микрохирургия глаза» академиком Святославом Николаевичем Федоровым. Я также хочу искренне поблагодарить наших авторов публикаций, рецензентов, читателей за постоянный интерес к нашему журналу и его поддержку, которую мы постоянно чувствуем и без которой наш журнал не мог бы так динамично развиваться и добиваться успехов.

На мой взгляд, первый номер журнала «Офтальмохирургия» за 2022 год полностью отвечает современным векторам научного развития, а на его страницах, как всегда, представлены результаты актуальных научных исследований российских офтальмологов. Это позволяет нам быть уверенными в том, что каждый из наших уважаемых читателей сможет найти на страницах журнала интересные для него научные публикации и использовать представленные в них результаты в своей повседневной научно-практической деятельности, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи нашим пациентам.

В заключение хочу от всей души поздравить всех офтальмологов нашей страны, авторов, читателей, рецензентов и, безусловно, коллектив редакции журнала «Офтальмохирургия» с наступившим 2022 годом, пожелать здоровья, благополучия, творческих успехов и реализации ваших смелых планов.

*В.В. Черных,
д.м.н., профессор, директор Новосибирского филиала
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
заместитель главного редактора журнала «Офтальмохирургия»*

Хирургия роговицы*П. Магерамов*

Четырехэтапное лечение кератоконуса, сочетающегося с рефракционными аметропиями
высокой степени 6

С.А. Борзенко, С.В. Костенев, А.В. Дога, В.Г. Ли, Д.С. Островский, М.Х. Хубецова

Разработка оптимальных условий криоконсервации тканеинженерных роговичных конструкций 13

Рефракционная хирургия*М.В. Синицын, А.Е. Терентьева, Т.Г. Толмачева, Н.А. Поздеева*

Коррекция астигматизма после сквозной кератопластики методом имплантации интрастромальных
роговичных сегментов с применением фемтосекундного лазера 20

В.Д. Антонюк, О.И. Куранова, Т.С. Кузнецова

Оценка показателей кровотока лимбальной области с помощью ангиорежима оптического когерентного
томографа у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом, перенесших эксимерлазерную
коррекцию зрения 26

Витреоретинальная патология*П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Ю.И. Кухарская*

Оценка эффективности и безопасности навигационного комбинированного лазерного лечения
в сочетании с антиангиогенной терапией при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви
центральной вены сетчатки 33

И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина

Спектральная оптическая когерентная томография с функцией ангиографии в оценке структурных
и микроциркуляторных нарушений сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных 39

Е.Н. Хомякова, И.А. Лоскутов, Д.А. Аслан

Влияние диабетической ретинопатии на внутриглазное давление при терапии кортикостероидами 49

Д.О. Шкворченко, Е.С. Хрисанфова, С.А. Какунина, А.С. Журавлев, Д.Г. Узунян

Хирургическое лечение спонтанного гемофтальма, предположительно регматогенной природы 54

Офтальмоонкология*Е.Б. Мякошина, Г.П. Захарова, Д.Д. Гарри, М.Р. Хлгатын, С.В. Саакян*

Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости
от клинико-патоморфологической картины и клеточного микроокружения 59

Организация офтальмологической помощи*О.В. Коленко, М.В. Пшеничнов, Е.Л. Сорокин*

Реорганизация алгоритмов работы офтальмохирургической клиники в условиях пандемии
новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 71

Обзор*Б.Э. Малюгин, С.Н. Сахнов, Л.Е. Аксенова, В.В. Мясникова*

Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса:
систематический обзор 77

Corneal surgery*P. Mabarramov*

Four-step treatment of keratoconus associated with high refractive ametropia 6

S.A. Borzenok, S.V. Kostenev, A.V. Doga, V.G. Li, D.S. Ostrovskiy, M.K. Khubetsova

Development optimal conditions for cryopreservation of tissue-engineered corneal constructs 13

Refractive surgery*M.V. Sinitsyn, A.E. Terent'eva, T.G. Tolmacheva, N.A. Pozdeyeva*

Astigmatism correction after penetrating keratoplasty by intrastromal corneal segments implantation using a femtosecond laser 20

V.D. Antonuk, O.I. Kuranova, T.S. Kuznetsova

Assessment of blood flow parameters of the limbal area using an angioregime optical coherence tomograph in patients with myopia and myopic astigmatism who underwent excimer laser vision correction 26

Vitreoretinal pathology*P.L. Volodin, E.V. Ivanova, Y.I. Kukbarskaya*

Evaluation of the efficacy and safety of navigational combined laser treatment in combination with antiangiogenic therapy in macular edema due to the branch retinal vein occlusion 33

I.G. Trifanenkova, A.V. Terezhchenko, E.V. Erohina

Spectral optical coherence tomography-angiography for structural and microcirculatory retinal disorders assessment in aggressive posterior retinopathy of prematurity 39

E.N. Khomyakova, I.A. Loskutov, D.A. Aslan

Diabetic retinopathy impact on intraocular pressure during corticosteroid therapy 49

D.O. Shkvorchenko, E.S. Khrisanfova, S.A. Kakunina, A.S. Zhuravlev, D.G. Uzunyan

Surgical management of spontaneous vitreous hemorrhage, presumably of rhegmatogenous origin 54

Ophthalmic oncology*E.B. Myakoshina, G.P. Zabarov, D.D. Harry, M.R. Khlgatyan, S.V. Saakyan*

Survival of patients with small and medium-sized uveal melanoma depending on pathomorphological picture and cellular microenvironment 59

Organization of ophthalmic aid*O.V. Kolenko, M.V. Psbenichnov, E.L. Sorokin*

Restructuring algorithms of work in eye surgery clinic during pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19) 71

Review*B.E. Malyugin, S.N. Sakbnov, L.E. Axenova, V.V. Myasnikova*

Application of artificial intelligence in diagnostics and surgery of keratoconus: a systematic overview 77

Научная статья
УДК 617.713-007.64
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-6-12

Четырехэтапное лечение кератоконуса, сочетающегося с рефракционными аметропиями высокой степени

Полад Магеррамов

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан

РЕФЕРАТ

Актуальность. На сегодняшний день особенно актуальна проблема кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени. Обширный обзор протоколов комбинированного применения корнеального кросслинkinга (КЛ) в сочетании с фоторефракционной кератэктомией (ФРК), фототерапевтической кератэктомией (ФТК), имплантацией интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) и факичной интраокулярной линзы показывает, что эти протоколы требуют проведения дальнейшего исследования для доказательства лучших вариантов лечения. **Цель.** Оценить эффективность применения четырехэтапной модели оперативного лечения кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени. **Материал и методы.** За период с 2016 по 2019 г. были прооперированы 16 пациентов (22 глаз) в возрасте от 18 до 40 лет с применением четырехэтапной процедуры, при которой после имплантации ИРС на следующий день следует КЛ, затем, через 8 месяцев, – имплантация факичной торической линзы (ФТЛ) Visian ICL (Implantable Collamer Lens) STAAR и в конце, через 6 месяцев, – трансэпителиальная топографическая ФРК. В обследуемую группу вошли пациенты с кератоконусом I–III стадии по классификации М. Amsler (1961). Все пациенты в сроки до вмешательства, через 10 дней, 1, 3, 6, 8 и 12 месяцев

после операции были обследованы по унифицированной программе, которая включала: определение некорригированной (НКОЗ) и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), авторефрактометрию (TOMEY RC-5000), бесконтактную тонометрию (TOMEY FT-1000), топографию роговицы (Pentacam, Wavelight Oculyzer, ALCON), томографию (Topolyzer VARIO, ALCON), оптическую когерентную томографию переднего отрезка (Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss, Германия). **Результаты.** Показатели НКОЗ ($M \pm SD$) до и после 1-й операции составили соответственно $0,02 \pm 0,015$ и $0,08 \pm 0,022$ ($p=0,05$). После 2-й операции НКОЗ ($0,10 \pm 0,025$) существенно не изменилась, а после 3-й операции значение этого показателя увеличилось более чем в 4 раза ($0,42 \pm 0,11$). После 4-й операции также наблюдалось статистически значимое увеличение НКОЗ ($0,58 \pm 0,12$). **Заключение.** У пациентов в возрасте от 18 до 40 лет при прогрессировании кератоконуса, сочетающегося с высокими степенями миопии, из-за нецелесообразности эксимерлазерных операций и в случаях, когда глубина передней камеры не меньше 3 мм, как более эффективный метод может быть произведен комбинированный четырехэтапный метод лечения кератоконуса. Данная методика позволяет избежать кератопластики, сохранив и исправив irregулярность собственной роговицы.

Ключевые слова: кератоконус, рефракционная хирургия, Visian ICL STAAR, топографическая ФРК, кросслинkinг ■

Для цитирования: Магеррамов П. Четырехэтапное лечение кератоконуса, сочетающегося с рефракционными аметропиями высокой степени. Офтальмохирургия. 2022;1: 6–12. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-6-12>

Автор, ответственный за переписку: Полад Магеррамов, maharramov@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Four-step treatment of keratoconus associated with high refractive ametropia

Polad Maharramov

Zarifa Aliyeva National Centre of Ophthalmology, Baku, Azerbaijan

Relevance. Today, the problem is particularly relevant for cases of keratoconus combined with high refractive ametropia. An extensive review of protocols for the combined use of corneal cross-linking (CXL) in combination with photorefractive keratotomy (PRK), phototherapeutic

keratectomy (FTK), IRS, and phakic intraocular lens implantation shows that these protocols require further research to prove the best treatment options. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of the four-stage model of surgical treatment of keratoconus in combination with

high refractive ametropia. **Material and methods.** Between 2016 and 2019, 16 patients (22 eyes) aged 18 to 40 years were operated on using the four-step procedure including intrastromal corneal segments (ICRS) implantation, CXL the next day after the surgery, phakic toric lens implantation (Visian ICL STAAR, implantable collamer lens) 8 months after the surgery, and transepithelial topographic PRK 6 months after the surgery. The study group included patients with keratoconus stage II-III according to the classification of Amsler M. (1961). Patients were examined before, 10 days, 1, 3, 6, 8 and 12 months after the surgery according to a unified program, including determination of visual acuity without (NCVA) and with maximum correction (MCVA), autorefractometry (TOMEY RC-5000), non-contact tonometry (TOMEY FT-1000), Pentacam corneal topography, Wavelight Oculyzer (ALCON), Topolyzer VARIO tomography (ALCON), OCT of the anterior segment Cirrus HD-OCT 5000

(Zeiss, Germany). **Results.** Indicators of NCVA ($M \pm SD$) before and after the 1st operation were 0.02 ± 0.015 and 0.08 ± 0.022 ($p=0.05$). After the 2nd operation, the NCVA (0.10 ± 0.025) didn't change significantly, after the 3rd operation its value increased more than 4 times (0.42 ± 0.11). After the 4th operation, a statistically significant increase in NCVA was observed (0.58 ± 0.12). **Conclusion.** In patients aged 18 to 40 years with progression of keratoconus, with high myopia, due to the inexpediency of excimer laser operations and where the depth of the anterior chamber isn't less than 3 mm, the combined four-stage method of treating keratoconus can be performed as a more effective method. This method allows to avoid keratoplasty, preserving and correcting the irregularity of the own cornea.

Key words: *keratoconus, refractive surgery, Visian ICL STAAR, topographic PRK, CXL* ■

For citation: Maharramov P. Four-step treatment of keratoconus associated with high refractive ametropia. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 6–12. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-6-12>

Corresponding author: Polad Maharramov, maharramov@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кератоконус является прогрессирующей двусторонней патологией роговицы, которая проявляется истончением и выпячиванием ее, что приводит к иррегулярному астигматизму и ухудшению зрения [1]. Для лечения кератоконуса в зависимости от тяжести нарушений применяются жесткие и гибридные контактные линзы, интрастромальные роговичные кольца-сегменты (ИРС), кросслинкинг (КЛ) роговицы с фоторефрактивной кератэктомией (ФРК), кератопластика (проникающая и глубокая передняя послойная) и прочие варианты комбинации вышеотмеченных методов. Считается, что все методы лечения эффективны и безопасны. Такое заключение часто базируется на результатах сравнения до- и послеоперационных показателей остроты зрения, рефракции и топографии роговицы. Египетские ученые представили данные об эффективности комбинации ФРК и КЛ [2]. Имеются сообщения о комбинации КЛ, ИРС и топографической фоторефрактивной кератэктомии (топо-ФРК). Авторы рассматривают несколько вариантов комбинации методов лечения [5]. Считается, что хирургия роговицы при кератоконусе должна не только обеспечить улучшение зрения, но и предупредить прогрессирование патологии [4]. Аналитический обзор литературы свидетельствует, что применение только КЛ для лечения кератоконуса почти не влияет на функциональные показатели, но эффективно останавливает прогрессирование патологии вследствие увеличения прочности роговицы [5]. Комбинация КЛ с ФРК обеспечивает двойной эффект: значительное улучшение остроты зрения и повышение устойчивости роговицы. На основе сравнения пред- и послеоперационных показателей остроты зрения, топографической картины, толщины роговицы при лечении кератоконуса

комбинацией ИРС с КЛ сделано заключение об эффективности операции [6]. Более обширный обзор протоколов комбинированного применения КЛ (КЛ +) в сочетании с ФРК, с фототерапевтической кератэктомией (ФТК), имплантацией ИРС, факичной интраокулярной линзы (ИОЛ) показывает, что эти протоколы требуют проведения дальнейшего исследования для доказательства лучших вариантов лечения [7]. Эта проблема особенно актуальна для случаев кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени. Ученые внедрили и оценили четырехэтапное комбинированное лечение кератоконуса, включая имплантацию интрастромального сегмента роговичного кольца (ИРС) с последующей перекрестной шивкой роговицы (КЛ), имплантацией факичных торических ИОЛ (ФТЛ) и топо-ФРК [7]. Для тщательной оценки эффективности, безопасности и стабильности этого комбинированного подхода, по мнению авторов, требуется более крупная серия случаев с более длительным периодом наблюдения.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность применения четырехэтапной модели оперативного лечения кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Национальном центре офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой МЗ Азербайджанской Республики. Протокол исследования был утвержден Ученым советом НЦО им. акад. Зарифы

Алиевой. Пациенты были включены в исследование по их информированному письменному согласию. При этом были полностью соблюдены требования принципов Хельсинкской декларации. В течение 2016–2019 гг. были прооперированы 16 пациентов (22 глаза) в возрасте от 18 до 40 лет с применением четырехэтапной процедуры, при которой после имплантации ИРС на следующий день следует КЛ, затем, через 8 месяцев, – торическая имплантация ФТЛ Visian ICL (Implantable Collamer Lens) STAAR и в конце, через 6 месяцев, – транспептиляльная топо-ФРК. Пациенты с глубиной передней камеры менее 3,0 мм от эндотелия и толщиной самой тонкой части роговицы менее 400 мкм не были включены в данное обследование. В обследуемую группу вошли пациенты с кератоконусом I–III стадии по классификации M. Amsler (1961) с непереносимостью контактной коррекции. Противопоказаниями для имплантации явились: кератоконус IV стадии, рубцы роговицы, повышенное внутриглазное давление, помутнения в хрусталике, воспалительные заболевания глаз, аутоиммунные и общие воспалительные заболевания.

Все пациенты в сроки до вмешательства, через 10 дней, 1, 3, 6, 8 и 12 месяцев после операции были обследованы по унифицированной программе, которая включала: определение некорригированной (НКОЗ) и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), авторефрактометрию (TOMEY RC-5000), бесконтактную тонометрию (TOMEY FT-1000), топографию роговицы (Pentacam, Wavelight Oculyzer, ALCON), топографию (Topolyzer VARIO, ALCON), оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза (Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss, Германия). Изучение состояния плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) не входило в наше исследование в связи с широким использованием ФТЛ Visian ICL STAAR у офтальмохирургов всего мира и с тем, что не было найдено статей о пагубном влиянии вмешательства на ПЭК.

У 16 пациентов (22 глаза) первым этапом были имплантированы ИРС Keraring. Толщина имплантатов была от 150 до 300 мкм с шагом в 50 мкм, внутренним диаметром сегментов 5,0 мм и наружным 6,2 мм.

Ход операции

Имплантация ИРС (рисунк, а) – проводилась под локальной анестезией. Поле отметки маркером на роговице оптического центра зрительной оси больному на фемто-установке Femtosecond Laser WaveLight FS 200 ALCON вокруг этой отметки формировали тоннель диаметром 4,4–5,6 мм, отступив 90 мкм от эндотелия в глубине роговицы. В этот тоннель имплантировали роговичные сегменты KeraRing (Mediphacos, Блу-Оризонти, Бразилия) разной толщины и длины, в соответствии с цилиндрическим и сферическим эквивалентами эктазии по соответствующей номограмме (Keraring nomogram 2017).

КЛ (рисунк, б) – проводили по общепринятой методике, в соответствии с Дрезденским протоколом.

После инсталляционной анестезии раствором алкаина проводили дезэпителизацию роговицы в зоне 8–9 мм. Перед ультрафиолетовым облучением в течение 30 мин на роговицу инстиллировали 0,1% фотосенсибилизирующий изотонический раствор рибофлавина без декстрана (Mediocross M, Avedro, Германия). После подтверждения проникновения рибофлавина в переднюю камеру под щелевой лампой с синим фильтром роговицу подвергали ультрафиолетовому облучению от твердотельного устройства (CSO-VEGA CBM X-linker; Scandicci, SOOFT, Италия), который испускает свет с длиной волны 370 ± 5 нм и излучения 3 мВт/см², или 5,4 Дж/см². Экспозиция длилась 25 мин, в течение которых раз в 2,5 мин инстиллировали рибофлавин.

ФТЛ – Visian ICL STAAR (рисунк, в) – перед имплантацией ФТЛ ICL STTAR (Staar Surgical, Монровия США – Нидау, Швейцария) непосредственно перед операцией проводили отметку на роговице горизонтальной оптической оси под щелевой лампой горизонтальным светом. Больные с глубиной передней камеры менее 3,0 мм (от эндотелия роговицы) не были включены в группу исследования. Операцию проводили под общим обезболиванием. Имплантацию факичных ИОЛ выполняли через тоннельный разрез роговицы 3,2 мм очень деликатно с помощью специальных инструментов по рекомендации фирмой-изготовителем линз технологии. Необходимым условием для безопасного и качественного выполнения интраокулярных манипуляций было достижение максимального мидариаза.

Топо-ФРК (рисунк, г) – во время топографо-транспептиляльной ФРК эпителий роговицы толщиной 50 мкм был удален с применением ФТК под местной анестезией. После этого была выполнена топографическая (topoquide) абляция (ФРК) на строге на эксимерлазерной установке WaveLight® EX 500 (ALCON). Операция заканчивалась наложением контактной линзы, которую снимали через 3–4 дня после полного закрытия эпителиального дефекта.

Статистический анализ собранного материала проводился методами описательной статистики для количественных признаков с вычислением средней величины (М) и стандартного отклонения (SD) [9]. Значимость динамики основных показателей органа зрения оценивали с применением дисперсионного анализа. Справедливость нулевой гипотезы опровергалась при $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ полученных данных представлен в таблице. Показатели НКОЗ ($M \pm SD$) до и после 1-й операции (имплантация ИРС) составили соответственно $0,02 \pm 0,015$ и $0,08 \pm 0,022$ ($p=0,05$). После 2-й операции (КЛ) НКОЗ ($0,10 \pm 0,025$) существенно не изменилась, а после 3-й операции (ФТЛ Visian ICL STAAR)

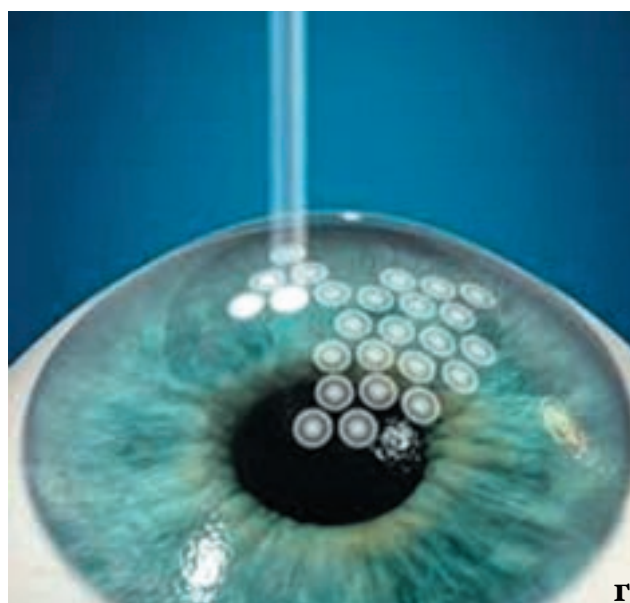
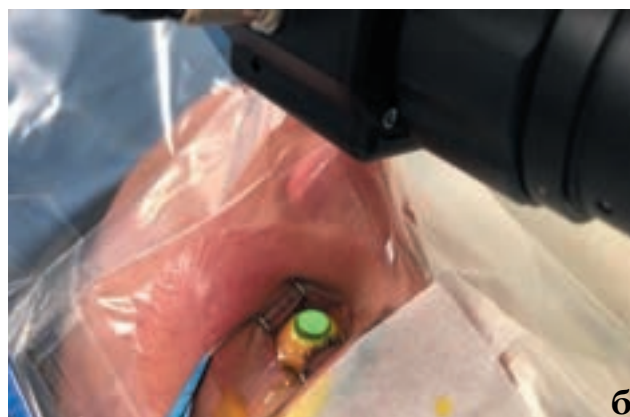
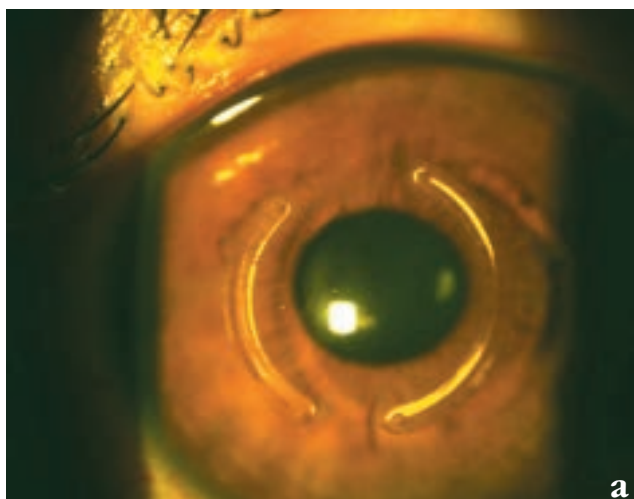


Рис. Четырехэтапное лечение кератоконуса: а) имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС); б) роговичный кросслинкинг (КЛ); в) факичная торическая линза ФТЛ Visian ICL STAAR; г) трансэпителиальная топографическая ФРК (топо-ФРК)

Fig. Four-step treatment of keratoconus: а) implantation intracorneal ring segment (ICRS); б) corneal cross-linking (CXL); в) Visian ICL STAAR; г) Transepithelial Topographic PRK (TG-PRK)

его величина увеличилась более чем в 4 раза ($0,42 \pm 0,11$). После 4-й операции (топо-ФРК) также наблюдалось статистически значимое увеличение НКОЗ ($0,58 \pm 0,12$).

Каждый этап операции ассоциировался с существенным улучшением МКОЗ. По эхобиометрическим данным, величина передне-задней оси глаза в среднем составляла $28,57 \pm 1,66$ мм. Сферический компонент рефракции до хирургических вмешательств составил $-14,27 \pm 2,71$ дптр и существенно уменьшился после всех примененных операций. Уменьшение показателя в начальных двух этапах (после 1-й процедуры $-11,42 \pm 2,14$ дптр; после 2-й $-10,68 \pm 2,84$ дптр) было менее выражено. Более выраженное уменьшение имело место в последующих этапах (3-й этап $-2,01 \pm 0,52$ дптр; 4-й этап $-0,96 \pm 0,15$ дптр). Сходный тренд был характерен для цилиндриче-

ского компонента рефракции, сферического эквивалента. После имплантации ИРС наблюдалось утолщение роговицы на несколько десятков микрон, на остальных этапах операции, кроме имплантации Visian ICL STAAR, существенно уменьшалась толщина роговицы на вершине. Изменение кератометрических показателей носило динамический характер, но существенность снижения подтверждается при сравнении показателей до операции и после 4-го этапа операции (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известные механизмы развития кератоконуса и возможные сочетания этой патологии с другими глазными

Таблица

Динамика показателей органа зрения ($M \pm SD$) при применении 4-этапного варианта лечения кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени

Table

Dynamics of indicators of the organ of sight ($M \pm SD$) when using a 4-stage option for treatment of keratoconus in combination with high refractive ametropia

Показатели Indicators	Исходное состояние Initial condition	Имплантация ИРС (после операции) ICRS (after the surgery)	КЛ (через 8 мес.) CXL (after 8 months)	ФТЛ Visian ICL STAAR (после операции) Visian ICL STAAR (after the surgery)	Топо-ФРК (через 1 мес.) TG-PRK (after 1 month)
НКОЗ NCVA	0,02±0,015	0,08±0,022*	0,10±0,025	0,42±0,11*	0,58±0,12*
МКОЗ MCVA	0,33±0,038	0,56±0,041*	0,62±0,044	0,69±0,056*	0,72±0,061
Цилиндрическая рефракция Cylindrical refraction	-6,11±1,52	-4,67±0,98*	-3,68±0,51*	-1,92±0,18*	-0,94±0,18*
Сферическая рефракция Spherical refraction	-14,27±2,71	-11,42±2,14*	-10,68±2,24	-2,01±0,52*	-0,96±0,15*
Сферический эквивалент, дптр Spherical equivalent, D	-5,92±0,32	5,10±0,24	5,24±0,31	4,98±0,26	4,74±0,22
Кератометрия передней поверхности на крутой оси, дптр Keratometry of the anterior surface on the steep axis, D	48,22±2,72	46,32±2,15*	43,16±2,10*	42,4±2,09	41,02±2,06
Кератометрия задней поверхности на крутой оси, дптр Steep axis posterior keratometry, D	-8,01±0,24	-7,72±0,26	7,86±0,22	7,54±0,21	-8,04±0,20
Толщина вершины роговицы, мм Corneal apex thickness, mm	437±10,2	458±9,8*	415±10,5*	399±11,2*	368±10,1*
Объем роговицы, мм ³ Corneal volume, mm ³	56,9±0,8	56±1,1	55,3±0,9	54,9±0,8	54,7±0,7
Асферичность (Q) Asphericity (Q)	-0,86±0,15	-0,87±0,18	-0,88±0,21	-0,90±0,20	-0,89±0,15
Астигматизм Astigmatism	4,78±0,62	4,70±0,45	4,50±0,38	4,21±0,30	4,02±0,28
Индекс дисперсии (ICV) Index compositional variability (ICV)	95,3±15,2	90,2±11,1	78,2±10,8*	69,1±11,4*	61,5±6,9*
Индекс вертикальной асимметрии (IVA) Index Vertical Asymmetry (IVA)	1,08±0,15	0,90±0,14	0,81±0,12	0,66±0,15*	0,50±0,13*
Индекс кератоконуса (KI) Keratoconus index (KI)	1,24±0,04	1,20±0,03	1,19±0,04	1,11±0,03	1,08±0,03
Индекс асимметрии по высоте (IHA) Index Height asymmetry (IHA)	26,1±3,2	22,2±2,1	20,1±2,2	19,4±2,1	18,3±1,8
Индекс регулярности (SRI) Sleep Regularity Index (SRI)	1,31±0,36	1,22±0,24	0,91±0,21*	0,72±0,20*	0,61±0,21
Индекс асимметрии поверхности (SAI) Surface asymmetry index (SAI)	2,9±0,22	2,3±0,24	2,1±0,20	1,9±0,22	1,8±0,24

Примечание: M – средняя величина; SD – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим наблюдением.

Note: M – average value; SD – standard deviation; * – $p < 0.05$ compared with the previous observation.

заболеваниями давно стали основой для комбинации оперативных методов лечения, нацеленных на отдельные патогенетические механизмы [1–7, 9, 10, 12–15]. В литературе огромное количество работ посвящено изучению эффективности комбинированных методов лечения кератоконуса. В этих работах в основном даны результаты комбинированного лечения, мало работ по сравнению эффективности различных вариантов комбинированного лечения [6, 10]. Причем часто практикуется сочетание двух вариантов операций. Египетские ученые [9] изучали сравнительные результаты двух близких симулированных операций при кератоконусе: комбинацию стромального КЛ с имплантацией интрастромальных сегментов и комбинация эпителиального КЛ с имплантацией ИРС. Имеется сообщение о сравнении результатов КЛ в сочетании с имплантацией ИРС [10]. Исследователи опубликовали результаты 4-этапного лечения кератоконуса [8], которое включало имплантацию интрастромального сегмента роговичного кольца (ИРС) с последующей перекрестной шивкой роговицы (КЛ), имплантацией ФТЛ и топо-ФРК. Авторы оперировали 11 глаз у 7 пациентов, что ограничивало доказательную базу наблюдения. Нам удалось применить 4-этапный вариант лечения кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени на 22 глазах 16 пациентов. Это дало возможность доказать существование позитивных изменений (таблица). При этом доказывается более высокая эффективность этапного применения комбинированного лечения: КЛ + имплантация ИРС на начальных двух этапах, через 8 месяцев имплантация ФТЛ и топо-ФРК через 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, мы оценили эффективность применения 4-этапной модели оперативного лечения кератоконуса в сочетании с рефракционными аметропиями высокой степени. У пациентов в возрасте от 18 до 40 лет при прогрессировании кератоконуса, сочетающегося с высокими степенями миопии, из-за нецелесообразности эксимерлазерных операций и в случаях, когда глубина передней камеры не меньше 3 мм, как более эффективный метод может быть произведен комбинированный 4-этапный метод лечения кератоконуса, при котором после имплантации ИРС на следующий день выполняется КЛ, затем, через 8 месяцев, – торическая имплантация ФТЛ Visian ICL STAAR и в конце, через 6 месяцев, – трансэпителиальная топографическая ФРК. На 1-м этапе иррегулярную роговицу мы перевели в регулярную, тем самым увеличив МКОЗ. На 2-м этапе мы остановили прогрессию кератоконуса. На 3-м этапе добились МКОЗ без коррекции, и на последнем этапе мы провели докоррекцию остаточных рефракционных цифр, чтобы добиться качественной и максимальной остроты зрения. Данная методика

безопасна и высокоэффективна при деликатном и точном планировании всех вышеизложенных этапов и может быть рекомендована больным с прогрессирующим кератоконусом, сочетающимся с рефракционными аметропиями высокой степени. Данная методика позволяет избежать кератопластики, сохранить и исправив иррегулярность собственной роговицы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreanos KD, Hashemi K, Pertelli M, Drautis K, Georgalias I, Kymionis GD. Keratoconus treatment algorithm. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2): 245–262. doi: 10.1007/s40123-017-0099-1
2. Mohammed I, Ahmed E, Ahmed T, et al. Evolution of the effectiveness of cross-linking combined with photorefractive keratotomy for treatment of keratoconus. *Cornea*. 2018;37(9): 1143–1150. doi: 10.1097/ICO.0000000000001663
3. Karmal M, Hersh PS, Lin DT, Rabinowitz YS, Trattler WS. Keratoconus: consider combination therapy. *Cornea*. 2013; 31–33.
4. Arnalich-Montiel F, Alio del Barri JL, Alio JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye and Vision*. 2016;3(2): 2–14. doi: 10.1186/s40662-016-0033-y
5. Al-Mohaimed MM. Combined corneal CXL and photorefractive keratectomy for treatment of keratoconus: a review. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12): 1929–1938. doi: 10.18240/ijo.2019.12.16
6. Першин К.Б., Гурмизов Е.П., Пашинова Н.Ф., Буренина Е.В., Семенова Л.А. Опыт комбинированного лечения кератоконуса (фемтолазерная имплантация интрастромальных сегментов с последующим кросслинкингом роговичного коллагена) у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017;12(4): 200–203. [Pershin KB, Gurmizov EP, Pashinova NF, Burenina EV, Semenova LA. The experience with the combined treatment of keratoconus (femtolasar implantation of intrastromal segments with the subsequent cross-linking of corneal collagen) in the children. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2017; 12(4): 200–203. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-4-200-203
7. Zhu AY, Jun A, Soiberman U. Combined protocols for corneal collagen cross-linking with photorefractive surgery update on techniques and review of literature. *Ophthalmology and Therapy*. 2019;8(S1): 15–31. doi: 10.1007/s40123-019-00210-3
8. Coskunseven E, Sharma DP, Grentzelos MA, Sahin O, Kymionis GD, Pallikaris I. Four-stage procedure for keratoconus: ICRS implantation, corneal cross-linking, toric phakic intraocular lens implantation, and topography-guided photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2017;33(10): 683–689. doi: 10.3928/1081597X-20170807-01
9. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика»; 1999. [Glantz SA. *Primer of biostatistics*. Moscow: Praktika; 1999. (In Russ.)]
10. Hosny M, Nour M, Azzan S, Salem M, El-Mayah E. Simultaneous intratunnel cross-linking with intrastromal corneal ring segment implantation versus simultaneous epithelium-off cross-linking with intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus management. *Clin Ophthalmol*. 2018;12: 147–152. doi: 10.2147/OPHT. S151313
11. Sharma IP, Bakshi R, Chandhry M. Corneal collagen cross-linking with and without simultaneous intrastromal corneal ring segment implantation one-year pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1): 61–68. doi: 10.1177/1120672119887874
12. Пенкина А.В., Нероев В.В., Ханджян А.Т., Склярова А.С. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Практическая медицина*. 2012;4(59): 111–114. [Penkina AB, Neroev VV, Handzhyan AT, Sklyarova AC. Femtolasar implantation of intrastromal corneal segments in combination with corneal collagen crosslinking in the treatment of keratoconus. *Practical Medicine*. 2012;4(59): 111–114. (In Russ.)]
13. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Исхакова А.Х. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. *Офтальмохирургия*. 2012;4: 6–9. [Bikbov MM, Bikbova GM. Intrastromal corneal MyoRings with corneal collagen cross-linking in keratoconus treatment. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2012;4: 6–9. (In Russ.)]
14. Жадан В.А., Лебедев О.И., Калижников Е.А. Интрастромальная кератопластика с имплантацией колец MyoRing в хирургическом лечении кератоконуса. Предварительные результаты. *Офтальмохирургия*. 2014; 3: 31–34. [Zhadan VA, Lebedev OI, Kalizhnikova EA. Intrastromal keratoplasty with implantation of MyoRing rings in the surgical treatment of keratoconus. Preliminary results. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;3: 31–34 (In Russ.)]
15. Казакбаева Г.М. Сравнительные результаты имплантации роговичного кольца MyoRing и сочетанного применения имплантации MyoRing с кросслинкингом роговицы у пациентов с кератоконусом. *Офтальмология*. 2019;16(1S): 85–90. [Kazakbaeva GM. MyoRing implantation in comparison with MyoRing implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S): 85–90. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-85-90

Информация об авторе

Полад Магэррамов о.г. Магэррамов, д-р философии по медицине, к.м.н., maharramov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7211-0343>

Information about the author

Polad Maharramov, PhD, Candidate of Medical Sciences, maharramov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7211-0343>

Вклад автора в работу:

П. Магеррамов: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ, обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

P. Maharramov: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

Финансирование: Автор не получал конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Получено.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The author have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: Accepted.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 19.11.2021
Переработана: 12.01.2022
Принята к печати: 30.01.2022
Originally received: 19.11.2021
Final revision: 12.01.2022
Accepted: 30.01.2022

Научная статья
УДК 617.713
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-13-18

Разработка оптимальных условий криоконсервации тканеинженерных роговичных конструкций

С.А. Борзенко^{1, 2}, С.В. Костенев¹, А.В. Дога¹, В.Г. Ли¹, Д.С. Островский¹, М.Х. Хубецова¹

¹НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

²МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Актуальность. В последние годы в условиях дефицита донорских роговиц активно обсуждается необходимость разработки в глазных тканевых банках системы подготовки и хранения стромальных лентикул для их клинического применения в офтальмохирургии. На сегодня имеющиеся работы посвящены поиску оптимальных условий для хранения нативных лентикул. В литературе еще не встречались сообщения о хранении децеллюляризованных лентикул. **Цель.** Разработать оптимальные условия криоконсервации стромальных тканеинженерных роговичных конструкций (ТК) для последующего создания криобанка. **Материал и методы.** Оптические свойства нативных лентикул и ТК оценивали спектрофотометрически. Для создания ТК был использован протокол децеллюляризации с 1,5 М NaCl с ДНКазой 5 Ед/мл и РНКазой 5 Ед/мл. Для дегидратации ТК непосредственно перед криоконсервацией был использован разрешенный к клиническому применению

в офтальмологии дисперсный вискоэластик. Были сформированы три группы сравнения: 1-я – контрольная группа (нативные лентикулы), 2-я – группа без дегидратации ТК, 3-я – группа с дегидратацией ТК. Данные спектрофотометра оценивались в 2 этапа. На 1-м этапе измеряли прозрачность контрольной группы. На 2-м этапе исследовали прозрачность двух опытных групп после хранения в растворе диметилсульфоксида (DMSO) (группа без дегидратации ТК и группа с дегидратацией ТК). **Результаты.** Анализ данных не выявил статистической разницы при сравнении как между группами без дегидратации ТК; с дегидратацией ТК и контролем ($p \geq 0,05$), так и при попарном сравнении групп без дегидратации ТК и групп с дегидратацией ТК ($p \geq 0,05$). **Заключение.** Группы с дегидратацией ТК и без дегидратации ТК после хранения в DMSO не различались по прозрачности. В связи с этим данные группы могут рассматриваться как взаимозаменяемые по оптическим свойствам.

Ключевые слова: криоконсервация, лентикула, роговица, децеллюляризация, тканевая инженерия ■

Для цитирования: Борзенко С.А., Костенев С.В., Дога А.В., Ли В.Г., Островский Д.С., Хубецова М.Х. Разработка оптимальных условий криоконсервации тканеинженерных роговичных конструкций. Офтальмохирургия. 2022;1: 13–18.
<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-13-18>

Автор, ответственный за переписку: Валерий Герасимович Ли, inferno_03@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Development optimal conditions for cryopreservation of tissue-engineered corneal constructs

S.A. Borzenok^{1, 2}, S.V. Kostenev¹, A.V. Doga¹, V.G. Li¹, D.S. Ostrovskiy¹, M.K. Khubetsova¹

¹Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Relevance. In recent years, due to the shortage of donor corneas, the need to creating conditions for storing stromal lenticules in eye banks for their clinical use in ophthalmosurgery have been actively discussed. Currently, scientists are looking for optimal conditions for storage native lenticules. There were no reports of storage of decellularized lenticules in the literature. **Purpose.** To develop optimal conditions for cryopreservation of stromal tissue-engineered constructs for the subsequent creation of a cryobank. **Material and methods.** The optical properties of native

lenticules and tissue-engineered corneal constructs (TCs) were assessed using spectrophotometry. We used a decellularization protocol with 1.5 M NaCl with DNase 5 U/ml and RNase 5 U/ml to create TC. Dispersed viscoelastic agent approved for clinical use in ophthalmology was used for dehydration of TC. Three comparison groups were formed: 1st – control group (native lenticules), 2nd – group without dehydration of TC, 3rd – group with dehydration of TC. The spectrophotometer data was evaluated in 2 stages. The transparency of the control group was measured

at 1 stage. At the second stage, the transparency of two experimental groups after storage in DMSO was investigated (a group without dehydration of TC and a group with dehydration of TC). **Results.** When compared between groups without dehydration of TC; with dehydration of TC and the control group ($p \geq 0.05$), no statistical difference was revealed, and when comparing groups without dehydration of TC and groups with dehydration of TC

($p \geq 0.05$), no statistical difference was revealed. **Conclusion.** Groups with dehydration of TC and without dehydration of TC after storage in DMSO did not differ in transparency. In this regard, these groups should be considered as interchangeable in terms of optical properties.

Key words: storage, cryopreservation, lenticule, cornea, decellularization, tissue engineering ■

For quoting: Borzenok S.A., Kostenov S.V., Doga A.V., Li V.G., Ostrovskiy D.S., Khubetsova M.K. Development optimal conditions for cryopreservation of tissue-engineered corneal constructs. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;1: 13–18. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-13-18>

Corresponding author: Valeriy G. Li, inferno_03@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Результатом операции Relex SMILE (Refractive Lenticule Extraction – Small Incision Lenticule Extraction) является коррекция миопии и миопического астигматизма. Фемтосекундный лазер с высокой точностью формирует внутри стромы роговицы т.н. лентикуну, которую затем извлекают через разрез 2–3 мм [1]. Интересно, что лентикуну, полученная как побочный продукт операции Relex SMILE, открывает широкие возможности для ее применения при лечении различных патологий роговицы [2]. Впервые в 2012 г. R.I. Angunawela и соавт. [3] выполнили повторную трансплантацию лентикуну в эксперименте на животных. Авторы пришли к выводу, что данный метод восстановления объема ткани может помочь при лечении эктазии роговицы и пресбиопии. С тех пор с целью проверки осуществимости и безопасности метода трансплантации лентикуну был проведен ряд исследований на моделях животных [4, 5]. Успешные результаты опытов на животных позволили перейти с фазы доклинических исследований к разработке методики трансплантации лентикуну человека. Первый клинический случай трансплантации нативной лентикуну для коррекции гиперметропии был описан в 2013 г. K.R. Pradhan и соавт. [6]. В литературе существуют немногочисленные описания случаев использования лентикуну у людей для лечения гиперметропии, пресбиопии, кератоконуса [7–9]. На сегодня изучаются два основных сценария применения донорской стромальной лентикуну. Согласно первому сценарию лентикуну трансплантируется непосредственно после выкраивания, при этом отсутствует какая-либо дополнительная обработка нативной лентикуну в рамках одного операционного дня [10]. Однако следует отметить, что в данной ситуации лентикуну является аллогенной тканью, с наличием остаточных ядерных и клеточных компонентов, вследствие чего существует риск развития реакции иммунного отторжения. Для решения данной проблемы применяются методы децеллюляризации, относящиеся к технологиям тканевой инженерии [11]. Согласно второму сценарию изъятые лентикуну переносятся в глазной банк (ГБ), в котором обрабатываются и хранятся до клинического использования [12, 13]. Дальнейшее клиническое применение лентикуну предполагает либо

использование нативной ткани после размораживания, либо использование готовой тканеинженерной роговичной конструкции (ТК), полученной методом децеллюляризации после размораживания.

В 2017 г. N.G. Lambert и W.D. Chamberlain в рамках обсуждения будущих перспектив развития донорства и роли в нем ГБ сформулировали новую идею, согласно которой существует необходимость создания в будущем стандартизированных процедур в ГБ для хранения и подготовки стромальных нативных лентикуну с целевыми рефракционными параметрами для их применения в клинической практике офтальмохирурга [14].

Общезвестно, что после децеллюляризации ТК отекает за счет избыточного присутствия молекул воды внутри коллагеновых волокон, что является критичным моментом, так как криоконсервация может привести к образованию кристаллов льда с дальнейшим разрушением структуры коллагеновых волокон и, как следствие, потере прозрачности лентикуну после дефростации.

В данной работе мы попытались изучить влияние предварительной дегидратации ТК перед криоконсервацией на сохранение ее прозрачности после размораживания. В качестве криопротектора использовался диметилсульфоксид (DMSO). ТК получали с помощью метода децеллюляризации, описанного M.A. Shafiq и соавт. [15], который подразумевает использование 1,5 М NaCl с ДНКазой 5 Ед/мл и РНКазой 5 Ед/мл как наиболее эффективного в отношении удаления клеточного материала и сохранения прозрачности ТК. Для дегидратации ТК в нашей работе был использован разрешенный к клиническому применению в офтальмологии дисперсный вискоэластик (ДВ), содержащий 3,0% гиалуронат натрия и 4,0% хондроитин сульфат, массой 600,000 Дальтон.

ЦЕЛЬ

Разработать оптимальные условия криоконсервации стромальных ТК для последующего создания криобанка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали 64 лентикуну, которые были получены на базе головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава России после операции ReLex SMILE по поводу миопии и миопического астигматизма. Сферический эквивалент до операции ReLex SMILE составлял $-5,49 \pm 0,63$ дптр. Параметры лентиккулы: толщина 72–148 мкм, диаметр 6,5 мм. Операция по технологии ReLex SMILE проходила под местной капельной анестезией с помощью фемтосекундного лазера VisuMax (частота исследования импульсов 500 кГц, энергия в импульсе 160 нДж), формировалось сначала дно лентиккулы, а затем ее «крышка». Протокол децеллюляризации с использованием 1,5 М NaCl с нуклеазами проводился в лабораторных стерильных условиях *in vitro* на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Протокол хранения. Образцы опытных групп без предварительной дегидратации ТК и с дегидратацией ТК переносили в криопробирки, содержащие 1 мл 90% «Раствора для хранения роговицы» (среда Борзенка–Мороз) (ООО «НЭП Микрохирургия глаза», Россия) и 10% DMSO (Applichem, США). Затем криопробирки (Corning, США) помещали в контейнер «Coolcell» (Corning, США) и переносили в низкотемпературный морозильник на сутки. Через сутки контейнер переносили в сосуд Дьюара с жидким азотом с постоянной температурой -196°C . Далее через 2 дня образцы сначала размораживали на водяной бане, потом отмывали трехкратно в растворе PBS.

Оценка прозрачности полученных тканеинженерных конструкций. Светопропускную способность лентиккулы оценивали с помощью спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Scientific, США) в диапазоне длин волн от 380 до 780 нм, данные собирались с шагом 10 нм. Пропускание спектра проводилось в два этапа. На 1-м этапе измеряли нативные лентиккулы – контрольная группа ($n=25$). На 2-м этапе исследовали прозрачность двух опытных групп после обработки без дегидратации ТК ($n=19$) и с дегидратацией ТК ($n=20$). Все образцы контрольной и опытных групп переносили в 96-луночный планшет, начиная со второй лунки, при этом первая лунка не содержала лентиккулу. В каждую лунку был добавлен раствор ДВ в объеме 250 мкл.

Далее 96-луночный планшет был вставлен в камеру спектрофотометра для измерения коэффициента пропускания (%). Для расчетного значения при статистическом анализе данных использовали среднее для всей группы по 41 точке прозрачности полученного спектра. Для этого сначала был рассчитан T_0 следующим образом:

$$T_0 = \frac{T_1}{T_2} \cdot 100\%$$

где T_0 – коэффициент пропускания для каждой из 41 точки спектра в пределах одного образца группы; T_1 – коэффициент пропускания лунки с образцом; T_2 – коэффициент пропускания лунки без образца.

Затем был рассчитан T_c следующим образом:

$$T_c = \frac{\sum T_0}{n}$$

где T_c – средний коэффициент пропускания для каждой из 41 точки спектра всех образцов группы; $\sum T_0$ – сумма всех измерений каждого образца в группе; n – общее количество образцов в группе.

Далее был рассчитан T_n следующим образом:

$$T_n = \frac{\sum T_c}{41}$$

где T_n – средний коэффициент пропускания для всех 41 точек спектра группы в целом; $\sum T_c$ – суммарное значение среднего коэффициента пропускания; 41 – количество точек спектра, в диапазоне длины волны от 380–780 нм, шаг 10 нм.

На *рисунке 1* указаны этапы работы с лентиккулой.

Анализ данных проводили с помощью методов описательной и параметрической статистики. В качестве описательных статистик переменных использовали среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медиану с межквартильным размахом (Me (1–3 квартили)). Нормальность распределения переменных оценивали с использованием теста Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий оценивали с помощью теста Бартлетта. Для сравнения прозрачности лентиккул использовали дисперсионный анализ с апостериорными сравнениями с поправкой Тьюки. При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$. Данные визуализировали с помощью программного софта GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, Inc., США). Анализ полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R версии 4.0.2. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *рисунка 2*, в группе с дегидратацией ТК прозрачность незначительно снижена по сравнению с контролем на ближнем спектре видимого света, а наиболее приближена к контролю была группа без дегидратации.

Однако проведенный анализ не выявил статистически значимых различий (*рис. 3*) в группах: контроль-группа без дегидратации ТК ($89,23 \pm 3,89$ против $88,33 \pm 2,84$; $89,69$ ($86,19-91,60$) против $88,19$ ($87,13-90,10$); $p \geq 0,05$); контроль-группа с дегидратацией ТК ($89,23 \pm 3,89$ против $87,47 \pm 3,71$; $89,69$ ($86,19-91,60$) против $87,40$ ($86,19-90,55$); $p \geq 0,05$); группа без дегидратации ТК – группа с дегидратацией ТК ($88,33 \pm 2,84$ против $87,47 \pm 3,71$; $88,19$ ($87,13-90,10$) против $87,40$ ($86,19-90,55$); $p \geq 0,05$) соответственно.

В целом прозрачность лентиккул опытных групп не отличалась от контрольной (*рис. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным преимуществом хранения лентиккул в ГБ является возможность их использования в будущей пер-

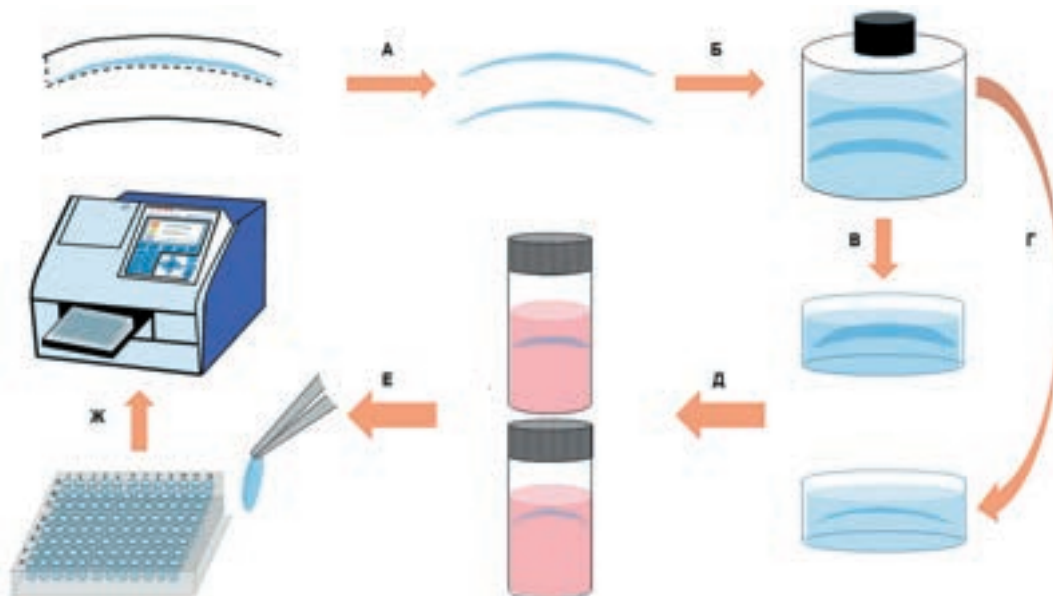


Рис. 1. Схема этапов работы с лентикулой, где: а – формирование и извлечение лентикулы с последующей транспортировкой в глазной банк; б – получение ТК с использованием протокола децеллюляризации; в – ТК без добавления дисперсного вискоэластика; г – ТК с добавлением дисперсного вискоэластика; д – перенос ТК в DMSO и раствор для хранения роговицы; е – перенос ТК в 96-луночный планшет; ж – анализ прозрачности образцов на спектрофотометре

Fig. 1. Diagram of the steps of work with lenticules, where: а – the formation and extraction of the lenticules with subsequent transportation to the eye bank; б – receiving TC using the decellularization protocol; в – TC, without the addition of dispersed viscoelastic agent; г – TC, with the addition of dispersed viscoelastic agent; д – transfer of TC into DMSO and corneal storage solution; е – transfer of TC into a 96-well plate; ж – analysis of the transparency of samples in a spectrophotometer

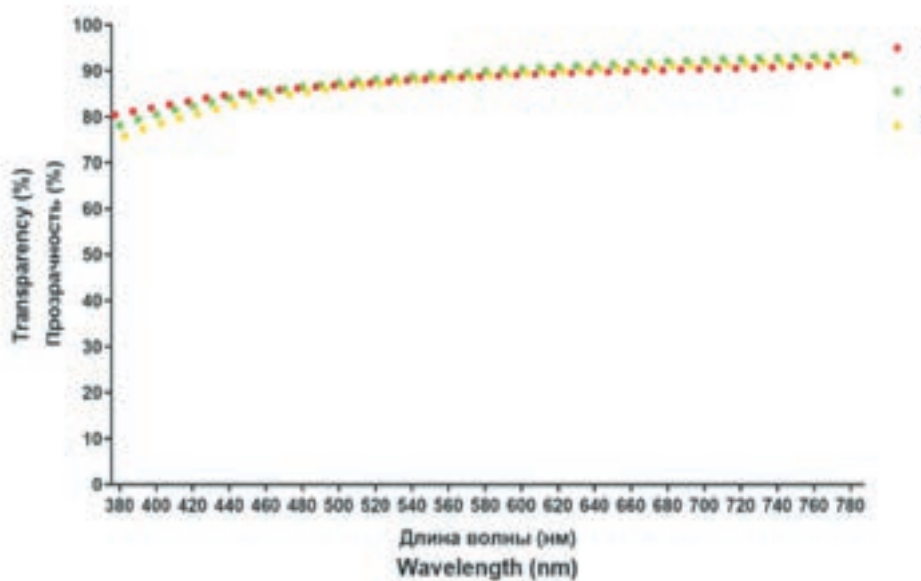


Рис. 2. Среднее спектральное пропускание на длинах волн от 380 до 780 нм, где: 1 – контрольная группа; 2 – группа без дегидратации ТК; 3 – группа с дегидратацией ТК

Fig. 2. Average spectral transmittance at wavelengths from 380 to 780 Nm, where: 1 – control group; 2 – group without dehydration of TC; 3 – group with dehydration of TC

спективе для лечения патологий роговицы. Однако существует ряд недостатков, которые ограничивают широкое внедрение технологий в клиническую практику.

К недостаткам следует отнести проблему транспортировки образцов до ГБ, и наоборот. Также к недостаткам относятся отсутствие необходимых условий для децел-

люляризации замороженных нативных лентикул после доставки в медицинские учреждения, так как в большинстве случаев медучреждения не имеют оптимальных лабораторных условий, предполагающих наличие обученных данным технологиям квалифицированных кадров, специализированного оборудования, расходных материалов и пр. В связи с этим более привлекательным представляется следующий порядок работы с лентиккулярной тканью, предполагающий два этапа. На 1-м этапе после доставки образцов в ГБ необходимо сначала провести методику децеллюляризации для создания ТК. Далее, на 2-м этапе, готовую ТК необходимо заморозить и хранить в ГБ до клинического применения. По-нашему мнению, это является принципиальным моментом, так как создание ТК и его хранение на базе одного учреждения позволит решить вышеуказанные недостатки. На сколько нам известно, в литературе еще не было сообщений по хранению ТК.

В 2020 г. была предложена интерактивная программа European Good Tissue and Cells Practices II (EuroGTP II), разработанная при поддержке Европейской комиссии [16]. Инструмент EuroGTP II помогает оценить и определить стратегии снижения риска для внедрения новых тканевых и клеточных технологий в клиническую практику. Для этого были оценены три типа стромальных лентикул: криоконсервированные, дегидратированные и децеллюляризованные. Фактически инструмент EuroGTP II является продолжением реализации идеи о стандартизации процедур хранения лентикул в ГБ, предложенных в 2017 г. N.G. Lambert и W.D. Chamberlain [14].

В данной работе мы провели сравнение прозрачности ТК с дегидратацией и без дегидратации после хране-

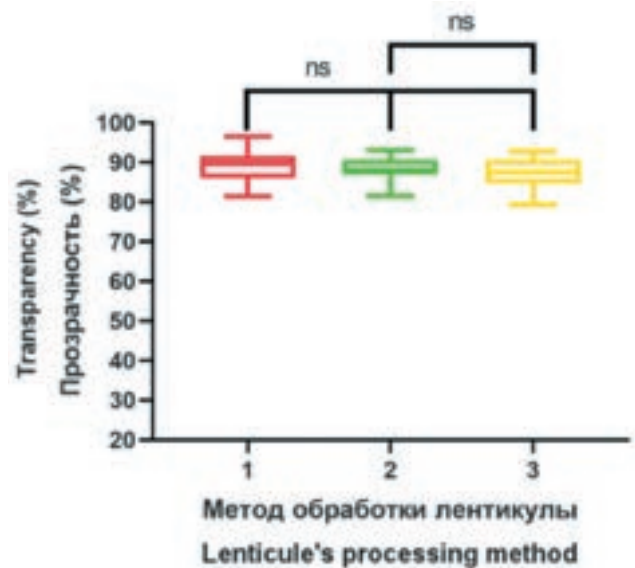


Рис. 3. Графики сравнения прозрачности, где: 1 – контрольная группа; 2 – группа без дегидратации ТК; 3 – группа с дегидратацией ТК (ns – $p \geq 0,05$)

Fig. 3. Graphs comparing transparency, where: 1 – control group; 2 – group without dehydration of TC; 3 – group with dehydration of TC (ns – $p \geq 0,05$)

ния в DMSO. Мы не наблюдали различий при сравнении как между опытными группами и контролем ($p \geq 0,05$), так и при сравнении между опытными группами ($p \geq 0,05$). Предварительная дегидратация ТК может незначительно снижать его прозрачность в сравнении с контролем при отсутствии статистически значимых различий. По-видимому, данное обстоятельство связано с тем, что



Рис. 4. Фотографии нативных и децеллюляризованных лентикул после криоконсервации, где: а – контрольная группа; б – группа без дегидратации ТК; в – группа с дегидратацией ТК

Fig. 4. Pictures of native and decellularized lenticules after cryopreservation, where: а – control group; б – group without dehydration of TC; в – group with dehydration of TC

ДВ обволакивает ТК и за счет дегидратирующего свойства вытягивает избыточную жидкость из ткани. Однако из-за обволакивания создаются дополнительные ограничивающие условия для проникновения криопротектора в коллагеновые волокна. Хотя группа без дегидратации ТК является отечной, DMSO лучше проникает в ТК из-за отсутствия барьера в виде ДВ. В нашем исследовании группа без дегидратации ТК показала наиболее приближенную к контролю прозрачность. DMSO является внутриклеточным криопротектором, механизм действия которого связан с его проникновением внутрь клетки и созданием связей с молекулами воды с помощью водородных связей, тем самым DMSO препятствует кристаллообразованию на клеточном уровне. В литературе существуют данные об успешном применении DMSO в качестве криопротектора для свежих лентикул на различных сроках хранения [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании нашего исследования мы наблюдали, что группы с дегидратацией ТК и без дегидратации ТК после хранения в DMSO не различались по прозрачности. В связи с этим данные группы могут рассматриваться как взаимозаменяемые по оптическим свойствам. В настоящее время остается неясным влияние различных криопротекторов на структуры внеклеточного матрикса тканеинженерных роговичных конструкций. Данный факт является предметом будущих исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3): 335–339. doi: 10.1136/bjo.2009.174284
2. Jacob S, Dhawan P, Tsatsos M, et al. Fibrin glue-assisted closure of macroperforation in predecescemic deep anterior lamellar keratoplasty with a donor obtained from small incision lenticule extraction. *Cornea*. 2019;38(6): 775–779. doi: 10.1097/ICO.0000000000001918
3. Angunawela RI, Riau AK, Chaurasia SS, et al. Refractive lenticule re-implantation after myopic ReLEx: a feasibility study of stromal restoration after refractive surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8): 4975–4985. doi: 10.1167/iov.12-10170
4. Williams GP, Wu B, Liu YC, et al. Hyperopic refractive correction by LASIK, SMILE or lenticule reimplantation in a non-human primate model. *PLoS One*. 2018;13(3): e0194209. doi: 10.1371/journal.pone.0194209
5. Zhao J, Shen Y, Tian M, et al. Corneal lenticule allotransplantation after femtosecond laser small incision lenticule extraction in rabbits. *Cornea*. 2017;36(2): 222–228. doi: 10.1097/ICO.0000000000001076
6. Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg*. 2013;29(11): 777–782. doi: 10.3928/1081597X-20131021-07
7. Sun L, Yao P, Li M, et al. The Safety and predictability of implanting autologous lenticule obtained by SMILE for hyperopia. *J Refract Surg*. 2015;31(6): 374–379. doi: 10.3928/1081597X-20150521-03
8. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Preliminary evidence of successful near vision enhancement with a new technique: prEsbyopic allogeneic refractive lenticule (PEARL) corneal inlay using a SMILE lenticule. *J Refract Surg*. 2017;33(4): 224–229. doi: 10.3928/1081597X-20170111-03
9. Zhao J, Shang J, Zhao Y, et al. Epikeratophakia using small-incision lenticule extraction lenticule addition combined with corneal crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(8): 1191–1194. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.03.010
10. Lazaridis A, Reinstein DZ, Archer TJ, et al. Refractive lenticule transplantation for correction of iatrogenic hyperopia and high astigmatism after LASIK. *J Refract Surg*. 2016;32(11): 780–786. doi: 10.3928/1081597X-20160726-01

11. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SE. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
12. Ganesh S, Brar S, Rao PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea*. 2014;33(12): 1355–1362. doi: 10.1097/ICO.0000000000000276
13. Tripathi H, Mehdi MU, Gupta D, et al. Long-term preservation of donor corneas in glycerol for keratoplasty: exploring new protocols. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(2): 284–290. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306944
14. Lambert NG, Chamberlain WD. The structure and evolution of eye banking: a review on eye banks' historical, present, and future contribution to corneal transplantation. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*. 2017;5: 23–40. doi: 10.2147/BSAM.S114197
15. Shafiq MA, Gemeinhart RA, Yue BY, Djalilian AR. Decellularized human cornea for reconstructing the corneal epithelium and anterior stroma. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18(5): 340–348. doi: 10.1089/ten.TEC.2011.0072
16. Trias E, Gallon P, Ferrari S, et al. Banking of corneal stromal lenticules: a risk-analysis assessment with the EuroGTP II interactive tool. *Cell Tissue Bank*. 2020;21(2): 189–204. doi: 10.1007/s10561-020-09813-8
17. Mohamed-Noriega K, Toh KP, Poh R, et al. Cornea lenticule viability and structural integrity after refractive lenticule extraction (ReLEx) and cryopreservation. *Mol Vis*. 2011;17: 3437–3449. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4218759/> [Accessed 11th February 2021]
18. Liu YC, Williams GP, George BL, et al. Corneal lenticule storage before reimplantation. *Mol Vis*. 2017;23: 753–764. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661854/> [Accessed 11th February 2021]

Информация об авторах

Сергей Анатольевич Борзенко, д.м.н., профессор, mdborzenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

Сергей Владимирович Костенев, д.м.н., старший научный сотрудник, kostenev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7387-7669>

Александр Викторович Дога, д.м.н., профессор, alexander_doga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

Валерий Герасимович Ли, аспирант, inferno_03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7542-3126>

Дмитрий Сергеевич Островский, к.б.н., научный сотрудник, dmitriy.ostrovskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Мадина Хетаговна Хубецова, к.м.н., porporina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

Information about the authors

Sergey A. Borzenok, Doctor of Science (Medicine), Professor, mdborzenok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

Sergey V. Kostenev, Doctor of Science (Medicine), senior researcher, kostenev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7387-7669>

Alexander V. Doga, Doctor of Science (Medicine), Professor, alexander_doga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>

Valeriy G. Li, postgraduate doctor, inferno_03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7542-3126>

Dmitriy S. Ostrovskiy, Candidate of Biological Sciences, researcher, dmitriy.ostrovskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Madina K. Khubetsova, Candidate of Medical Sciences, porporina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>

Вклад авторов в работу:

С.А. Борзенко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы.

С.В. Костенев: окончательное утверждение версии.

А.В. Дога: существенный вклад в концепцию и дизайн работы.

В.Г. Ли: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Д.С. Островский: статистическая обработка данных.

М.Х. Хубецова: редактирование.

Authors' contribution:

S.A. Borzenok: significant contribution to the concept and design of the work.

S.V. Kostenev: final approval of the version to be published.

A.V. Doga: significant contribution to the concept and design of the work.

V.G. Li: collection, analysis and processing of material, writing the text.

D.S. Ostrovskiy: statistical data processing.

M.K. Khubetsova: editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 22.07.2021

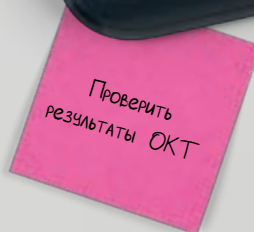
Переработана: 18.09.2021

Принята к печати: 24.11.2021

Originally received: 22.07.2021

Final revision: 18.09.2021

Accepted: 24.11.2021



ВЗГЛЯД БЕЗ ШАБЛОНОВ

ОЗУРДЕКС имеет
разнонаправленный
механизм действия¹⁻³
и контролируемый профиль
безопасности⁶⁻⁸

ПОПРОБУЙ ПЕРЕСМОТРЕТЬ РУТИННУЮ ПРАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА

Озурдекс
(дексаметазон 0,7 мг) имплантат
для интравитреального введения

ДМО – диабетический макулярный отек. 1. Nehmé A and Edelman J. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(5):2030–2038. 2. Hlekamp N. The role of corticosteroid implants in DME. Available at: <http://retinatoday.com/2015/04/the-role-of-corticosteroid-implants-in-dme>. Accessed November 2018. 3. Campochiaro PA et al. Am J Ophthalmol 2016;168:13–23. 4. Malcès A et al. Retina 2017;37(4):753–760. 5. Matonti F et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(5):454–459. 6. Akinin I and Melki L. Ophthalmologica 2016;235:187–188. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Озурдекс. 8. Boyer SB et al. Ophthalmology 2014;121(10):1904–1914.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции:

по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение №1.

по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный)

по факсу: 8-800-250-98-26

по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Озурдекс ЛП-001913, Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд, Ирландия.

Адрес: ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Российская Федерация, 109004, г. Москва,
ул. Станиславского, дом 21, строение 2, Тел.: +7(495)9740353
www.allergan.ru

RU-OZU-220017

 **Allergan**
an AbbVie company

Научная статья
УДК 617.753.2-089
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-20-25

Коррекция астигматизма после сквозной кератопластики методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов с применением фемтосекундного лазера

М.В. Синицын, А.Е. Терентьева, Т.Г. Толмачева, Н.А. Поздеева

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксарский филиал

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ клинико-функциональных результатов коррекции астигматизма после сквозной кератопластики методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) с применением фемтосекундного лазера (ФСЛ). **Материал и методы.** В клиническое исследование вошли 22 пациента (22 глаза), которым были имплантированы ИРС с применением ФСЛ с целью коррекции посткератопластического астигматизма. До операции некорригированная острота зрения (НКОЗ) в среднем составила $0,09 \pm 0,05$, корригированная острота зрения (КОЗ) – $0,30 \pm 0,12$, величина сферического компонента рефракции (СКР) – $1,16 \pm 3,98$ дптр, цилиндрического компонента рефракции (ЦКР) – $-10,25 \pm 4,80$ дптр, среднее значение кератометрии (Кср) –

$43,59 \pm 2,14$ дптр, корнеальный гистерезис (КГ) – $7,92 \pm 1,22$ мм рт.ст., фактор резистентности роговицы (ФРР) – $7,01 \pm 1,81$ мм рт.ст. **Результаты.** Интра- и послеоперационных осложнений отмечено не было. Через 12 месяцев после операции НКОЗ составила $0,50 \pm 0,16$, КОЗ – $0,60 \pm 0,05$; СКР – $1,05 \pm 2,11$ дптр, ЦКР – $-2,20 \pm 0,64$ дптр, Кср – $38,56 \pm 1,75$ дптр, КГ – $8,95 \pm 1,05$ мм рт.ст., ФРР – $8,44 \pm 1,44$ мм рт.ст. **Заключение.** Метод имплантации интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера продемонстрировал высокую рефракционную эффективность и безопасность при коррекции посткератопластического астигматизма, а также повысил биомеханические свойства роговичного трансплантата.

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

Для цитирования: Синицын М.В., Терентьева А.Е., Толмачева Т.Г., Поздеева Н.А. Коррекция астигматизма после сквозной кератопластики методом имплантации интрастромальных роговичных сегментов с применением фемтосекундного лазера. Офтальмохирургия. 2022;1: 20–25. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-20-25>

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

ABSTRACT

Original article

Astigmatism correction after penetrating keratoplasty by intrastromal corneal segments implantation using a femtosecond laser

M.V. Sinitsyn, A.E. Terent'eva, T.G. Tolmacheva, N.A. Pozdeyeva,

Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Cheboksary branch, Russian Federation

Purpose. Analysis of clinical and functional results of astigmatism correction after penetrating keratoplasty by intrastromal segment implantation (ICS) using a femtosecond laser (FSL). **Material and methods.** The clinical study included 22 patients (22 eyes) who were implanted ICS using FSL in order to correct postkeratoplastic astigmatism. Before surgery, uncorrected visual acuity (UCVA) averaged $0,09 \pm 0,05$, best corrected visual acuity (BCVA) – $0,3 \pm 0,22$,

the value of the spherical component of refraction (SCR) – $1,16 \pm 3,98$ D, cylindrical component of refraction (CCR) – $-10,25 \pm 4,80$ D, mean keratometry value (Kave) – $43,59 \pm 3,99$ D, corneal hysteresis (CH) – $7,94 \pm 1,44$ mm Hg, corneal resistance factor (CRF) – $7,01 \pm 1,81$ mm Hg. **Results.** Intra- and postoperative complications were not observed. 12 months after the operation, the UCVA was $0,50 \pm 0,16$, the BCVA – $0,60 \pm 0,18$; SCR – $1,05 \pm 3,18$ D, CCR – $-2,22 \pm 0,82$ D, Kave –

38.56±1.96 D, CH – 8.93±1.13 mm Hg, CRF – 8.44±1.44 mm Hg.

Conclusion. The method of the intrastromal corneal segments implantation into a corneal graft using a femtosecond laser has demonstrated high refractive efficiency and safety in correcting

postkeratoplastic astigmatism and increased the biomechanical properties of the corneal graft.

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

For quoting: Siniitsyn M.V., Terent'eva A.E., Tolmacheva T.G., Pozdeyeva N.A. Astigmatism correction after penetrating keratoplasty by intrastromal corneal segments implantation using a femtosecond laser. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 20–25.

<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-20-25>

Corresponding author: Anna E. Terent'eva, anyaferentieva@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы, после сквозной кератопластики (СКП) в каждом случае отмечен индуцированный роговичный астигматизм от легкой до высокой степени [1]. При индуцированном роговичном астигматизме высокой степени зрение пациента значительно снижается, что в итоге приводит к неудовлетворенности послеоперационным результатом [2]. По данным ряда авторов, к основным факторам, влияющим на возникновение посткератопластических аметропий, в том числе астигматизма, относятся следующие: 1) эксцентричное расположение трансплантата по отношению к зрительной оси; 2) овальная форма трансплантата и (или) ложа, наличие ступенек и скосов по краям среза; 3) несовпадение по толщине донорской роговицы и роговицы реципиента; 4) неравномерное наложение и натяжение роговичного обвивного шва (сочетание коротких и длинных стежков шва, а также участков часто и редко наложенных стежков), раннее удаление обвивного шва; 5) наличие астигматизма и эктазии в донорской роговице [14]. На наш взгляд, одной из основных причин возникновения посткератопластического астигматизма является несоответствие по толщине роговицы в верхней и нижней половине, так как у всех пациентов с кератоконусом происходит смещение истонченной вершины конуса книзу.

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 поддается коррекции очками и контактными линзами [4]. Однако очки не позволяют скорригировать 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. Но 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. К основному плюсу можно отнести коррекцию высокой степени посткератопластического астигматизма до 10 дптр [7]. Среди основных минусов при клиновидной резекции и кератотомии – высокий риск микро- и макроперфораций, низкая предсказуемость и длительная нестабильность функционального результата, при рефракционных лазерных операциях – регресс в течение 1–2 лет после операции достигнутого рефракционного результата, при имплантации торических интраокулярных и факичных торических линз – необходимость исправления регулярного астигматизма после СКП [8–10].

В последние годы для коррекции посткератопластического астигматизма широкое распространение получила интрастромальная кератопластика (ИСКП) 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 клинично-функциональных результатов за счет равномерного растяжения роговицы между имплантируемыми ИРС, приводящего к повышению сферичности и регулярности роговичного трансплантата [12]. Метод имплантации ИРС позволяет также увеличить биомеханические свойства роговичного трансплантата за счет создания в нем дополнительного «ребра жесткости» [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

Анализ клинико-функциональных результатов коррекции астигматизма после СКП методом имплантации ИРС с применением фемтосекундного лазера (ФСЛ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 пациента (22 глаза). У всех пациентов выполнена имплантация ИРС с применением ФСЛ для коррекции посткератопластического астигматизма. ИРС разработаны в ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (НЭП МГ) на основе полиметилметакрилата и представляют собой сегменты кольца с дугой 160, поперечным срезом в форме полусферы, основанием 0,6 мм. Внутренний диаметр сегмента составляет 5,0 мм, наружный – 6,2 мм. Высота сегмента – от 150 до 450 мкм, с шагом в 50 мкм. У всех пациентов в анамнезе СКП с применением ФСЛ была проведена по поводу помутнения роговицы. После СКП прошло от 2,9 до 6,4 года (в среднем $3,7 \pm 2,2$ года). Возраст пациентов варьировал от 25 до 40 лет и составил в среднем $34,6 \pm 4,5$ года. Среди них были 10 женщин и 12 мужчин.

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. Первым этапом в пределах роговичного трансплантата формировали интрастромальный тоннель с внутренним диаметром резекции 5,0 мм, наружным – от 6,0 до 6,2 мм в зависимости от высоты имплантируемого ИРС с целью профилактики их миграции в послеоперационном периоде, на глубине 80% от толщины роговичного трансплантата в проекции формирования интрастромального тоннеля с использованием ФСЛ «ФемтоВизум» 1 МГц. Вторым этапом в сформированный интрастромальный тоннель с помощью пинцета имплантировали по два ИРС одинаковой высоты и длины дуги. Параметры ИРС рассчитывались по разработанной 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 (ОКТ) 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 (Кср), величины роговичного астигматизма, анализ вязкоэла-

стических свойств роговичного трансплантата (фактора резистентности роговицы (ФРР) и корнеального гистезиса (КГ)) с помощью аппарата ORA (Reichert, США), конфокальная микроскопия с подсчетом эндотелиальных клеток на аппарате Confoscan-4 (Nidek, Япония), подсчет количества клеток и поток белка во влаге передней камеры при помощи лазерной тиндалеметрии на аппарате FC-2000 (Kowa Япония). Срок наблюдения составил в среднем 12 месяцев (от 10 до 14 мес.).

Статистический анализ был выполнен на ноутбуке с установленным на нем программным обеспечением по статистической обработке данных Statistica 7.1 (программный продукт StatSoft, США). При проведении статистического анализа было определено нормальное распределение показателей в выборке. Таким образом, достоверность различий изучаемых параметров в сроки на следующий день, через 6 и 12 месяцев после операции оценивались по сравнению с их дооперационными значениями по параметрическому критерию t для зависимых переменных. Различия изучаемых параметров считали достоверными при $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Биомикроскопия. При биомикроскопии все оперированные глаза были спокойные, ИРС располагались симметрично в роговичном трансплантате (рис. 1). НКОЗ увеличилась на $0,11 \pm 0,05$, КОЗ – 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 симметричным растяжением роговичного трансплантата между имплантируемыми ИРС (таблица). Через 6 месяцев после операции НКОЗ увеличилась еще на $0,28 \pm 0,05$, КОЗ – еще на $0,21 \pm 0,11$, СКР снизился еще на $0,08 \pm 0,03$ дптр, ЦКР – еще на $2,1 \pm 0,42$ дптр и больше не менялись. Через 12 месяцев после операции индекс безопасности составил 1,5, индекс эффективности – 1,25.

Оптическая когерентная томография роговицы. По данным ОКТ роговицы, ИРС находились в правильном положении в глубоких слоях стромы роговичного трансплантата, согласно заданной предоперационной расчетной глубине (рис. 2). Минимальное значение пахиметрии в центральной зоне в 1-й день после операции увеличилось на $37,67 \pm 16,1$ мкм, что связано с незначительным отеком стромы роговичного трансплантата. Через 1 месяц этот показатель достиг дооперационных значений и больше не менялся.

Кератотопография. Кср, по данным кератотопографии снизилось в 1-й день после операции на $3,89 \pm 0,28$ дптр, через 6 месяцев – еще на $1,2 \pm 0,21$ дптр за счет уплощения роговичного трансплантата между имплантированными ИРС. Surface Regularity Index (SRI) в 1-й день после операции понизился на $0,33 \pm 0,15$ и затем еще на $0,07 \pm 0,04$ спустя 6 месяцев после операции и больше не менялся; Surface Asymmetry Index (SAI) снизился в среднем на $0,13 \pm 0,05$ в 1-й день после операции и еще на $0,09 \pm 0,04$ через 6 месяцев после операции и больше не менялся.

Анализ биомеханических свойств роговицы. На следующий день после операции КГ увеличился на $0,3 \pm 0,17$ мм рт.ст. и затем еще на $0,7 \pm 0,24$ мм рт.ст. через 6 месяцев после операции и больше не менялся. ФРР на следующий день после операции повысился на $0,4 \pm 0,24$ мм рт.ст. и затем еще на $1,0 \pm 0,23$ мм рт.ст. через 6 месяцев после операции и больше не менялся. Повышение биомеханических свойств роговичного трансплантата связано с созданием в нем после имплантации ИРС дополнительного «ребра жесткости», что позволило стабилизировать полученный рефракционный результат в течение всего периода наблюдения.

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

Лазерная тиндалеметрия. При проведении лазерной тиндалеметрии у всех пациентов на следующий день после операции выявлен незначительный прирост потока белка в среднем на $0,68 \pm 0,27$ ф/мс и количества клеток во влаге передней камеры на $0,893 \pm 0,11$ кл/мм². Несмотря на это, вышеуказанные показатели оставались в пределах нормы. На 3-й день после операции эти показатели достигли дооперационных значений и больше не менялись.

Отсутствие снижения ПЭК роговицы и воспалительного процесса после операции по данным лазерной тиндалеметрии свидетельствуют о безопасности имплантации ИРС в роговичный трансплантат с применением ФСЛ.

Конфокальная микроскопия. По данным конфокальной микроскопии, до операции роговичный трансплантат у всех пациентов был прозрачный. Спустя 1 месяц после операции в задних отделах стромы роговичного трансплантата в проекции расположения тоннеля было отмечено увеличение кератоцитов с повышенной отражательной способностью. В области имплантатов было отмечено появление участков с повышенной отражательной способностью, фиброцитов, а также незначительно отечных стромальных нервов с повышенной отражательной способностью, что говорило о реакции роговичного трансплантата на проведенную хирургию. В проекции интрастромального тоннеля визуализировались ИРС. Отражение световых лучей от ИРС затрудняло визуализацию под ними глубже лежащих от-

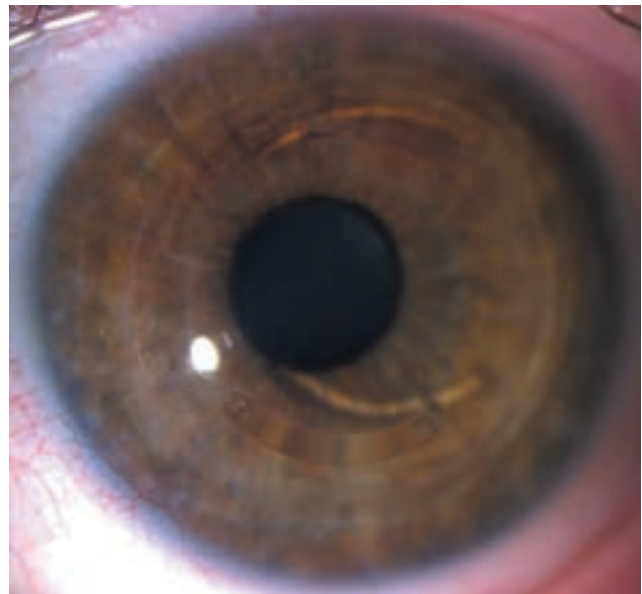


Рис. 1. Внешний вид глаза на следующий день после имплантации интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера

Fig. 1. Eye on the next day after intrastromal segment implantation using a femtosecond laser

делов задней стромы роговичного трансплантата и эндотелия. Над ИРС определялось незначительное снижение прозрачности стромы роговичного трансплантата.

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

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе опубликовано большое количество работ, посвященных коррекции астигматизма после СКП, выполненной по поводу кератоконуса, методом имплантации роговичных сегментов.

З.И. Мороз и соавт. (2015) оценили клинико-функциональные результаты ИСКП с имплантацией роговичных сегментов после СКП по поводу кератоконуса, выполненной механическим способом и с фемтосекундным сопровождением. Обследовано и прооперировано 28 глаз после СКП по поводу кератоконуса. 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 по поводу кератоконуса и позволяет получить

Таблица

Данные клинко-функциональных показателей до и в разные сроки после имплантации интрастромальных роговичных сегментов с применением фемтосекундного лазера (n=22), M±SD

Table

Clinical functional indices before and on different periods after intrastromal segment implantation using a femtosecond laser (n=22)

Параметры	До операции Before the surgery	1-й день после операции 1st day after the surgery		Через 6 мес. после операции 6 months after the surgery		Через 12 мес. после операции 12 months after the surgery	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
НКОЗ UCVA	0,09±0,05	0,20±0,09	0,0245	0,50±0,16	0,0212	0,50±0,16	0,0212
КОЗ BCVA	0,30±0,12	0,42±0,05	0,0122	0,60±0,05	0,0175	0,60±0,05	0,0175
СКР, дптр Sph, D	+1,16±2,1	+1,13±2,0	0,0278	+1,05±2,11	0,0142	+1,05±2,11	0,0188
ЦКР, дптр Cyl, D	-10,29±3,12	-4,34±0,94	0,0375	-2,24±0,64	0,0298	-2,24±0,64	0,0298
Кср, дптр AveK	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. CH, mm Hg	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. CRF, mm Hg	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 Minimum value of pachymetry in the center, μm	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 ECD, cells/mm ²	1521±327	1440±440	0,1384	1475±419	0,2542	1475±419	0,2542
Поток белка, ф/мс Protein quantity, ph/ms	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 Number of cells, cells/mm ³	1,25±0,24	2,14±0,35	0,0112	1,22±0,14	0,1255	1,22±0,14	0,1255

хорошие зрительные, рефракционные и топографические результаты. Применение фемтосекундного сопровождения обеспечивает большую точность и безопасность операции.

Е. Coskunseven и соавт. (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 счета 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 месяцев наблюдения [15]. Данные настоящего исследования превосходят показатели, полученные в работе Е. Coskunseven и соавт. 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 и соавт., (2013) после имплантации ИРС с фемтосекундным сопровождением в коррекции астигматизма по-

сле СКП на 32 глазах 30 пациентов. Средняя НКОЗ повысилась с $0,16 \pm 0,15$ до $0,43 \pm 0,28$, МКОЗ – с $0,67 \pm 0,22$ до $0,80 \pm 0,19$, МКОЗ после операции была более 0,5 в 96,9% случаев и 0,8 и более в 56,2% случаев [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метод имплантации интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера продемонстрировал высокую рефракционную эффективность и безопасность при коррекции посткератопластического астигматизма и показал следующие результаты:

1. Повышение некорригированной остроты зрения в среднем на 3 строки, корригированной остроты зрения – на 4 строки.
2. Отсутствие воспалительной реакции во влаге передней камеры и потери эндотелиальных клеток.
3. Повышение биомеханических свойств роговичного трансплантата (повышение корнеального гистерезиса на 13%, фактора резистентности роговицы – на 20%).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gu ZY, Ye MJ, Ji KK, Liao RE 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-Llves J, Alfonso J. Femtosecond laser-assisted intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism correction after penetrating keratoplasty. *Cataract Refract Surg.* 2013;39(7): 1660–1667.
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. Малугин Б.Э., Токмакова А.Н., Каримова А.Н. Отдаленные результаты лазерной коррекции астигматизма после сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом. *Практическая медицина.* 2017;9: 128–132. [Malyugin BE, Tokmakova AN, Karimova AN. Long-term results of laser correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty in patients with keratoconus. *Practical Medicine.* 2017;9: 128–132. (In Russ.)]
10. Hashemi H, Aghamirsalam 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, Pozdeeva NA, Pashtayev NP. Comparative analysis of the intrastromal MyoRing implantation performed with the femtosecond laser. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases.* 2017;6(2): 1–9.
13. Pozdeeva 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. Мороз ЗИ, Токмакова АН, Волкова ОС. Интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в коррекции астигматизма после сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. *Офтальмохирургия.* 2015;4: 70–77. [Moroz ZI, Tokmakova AN, Volkova OS. Intrastromal keratoplasty with implantation of corneal segments in the correction of astigmatism after end-to-end keratoplasty for keratoconus. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;4: 70–77. (In Russ.)]

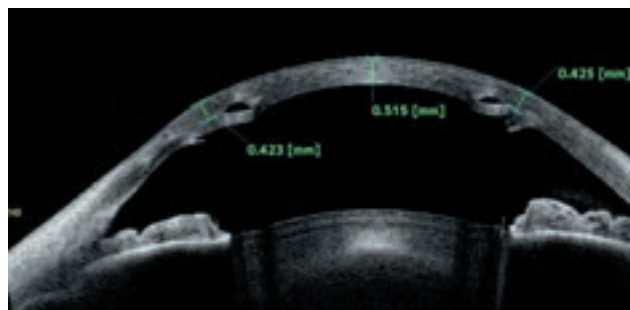


Рис. 2. ОКТ роговицы на следующий день после имплантации интрастромальных роговичных сегментов в роговичный трансплантат с применением фемтосекундного лазера

Fig. 2. OCT on the first day after intrastromal segment implantation using a femtosecond laser

15. Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H, 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.

16. Lisa C, Miriam G, David M, Leonardo T, Jesús M, José F. Femtosecond laser-assisted intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism correction after penetrating keratoplasty. *Cataract Refract Surg.* 2013;39(7): 1660–1667.

Информация об авторах

Максим Владимирович Синицын, к.м.н., mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Анна Евгеньевна Терентьева, врач-офтальмолог, anyaterentieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7719-8778>

Татьяна Геннадьевна Толмачева, врач-офтальмолог, mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Надежда Александровна Поздеева, д.м.н., доцент, mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Information about the authors

Maxim V. Sinitsyn, Candidate of Medical Sciences, mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Anna E. Terent'eva, ophthalmologist, anyaterentieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7719-8778>

Tat'yana G. Tolmacheva, ophthalmologist, mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-1782>

Nadejda A. Pozdeeva, Doctor of Science (Medicine), mntksinich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Вклад авторов в работу:

М.В. Синицын: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста.

А.Е. Терентьева: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Т.Г. Толмачева: статистическая обработка данных.

Н.А. Поздеева: редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

M.V. Sinitsyn: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text.

A.E. Terent'eva: collection, analysis and processing of material, writing the text.

T.G. Tolmacheva: statistical data processing.

N.A. Pozdeeva: editing, final approval of the version to be published.

Финансирование: Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 16.07.2021

Переработана: 28.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

Originally received: 16.07.2021

Final revision: 28.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Научная статья
УДК 617.753.3
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-26-32

Оценка показателей кровотока лимбальной области с помощью ангиорежима оптического когерентного томографа у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом, перенесших эксимерлазерную коррекцию зрения

Владимир Дмитриевич Антонюк, Ольга Игоревна Куранова, Татьяна Сергеевна Кузнецова
Клиника микрохирургии глаза ОКДЦ ПАО «Газпром», Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить состояние кровотока лимбальной области у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом до и после эксимерлазерной коррекции зрения с помощью оптического когерентного томографа Nidek RS-3000 AngioScan. **Материал и методы.** Всего обследованы 22 пациента в возрасте от 18 до 37 лет с миопией и миопическим астигматизмом разной степени, которым была выполнена эксимерлазерная коррекция зрения. Дополнительно проведено исследование кровотока лимбальной области в дооперационном и раннем послеоперационном периодах с помощью оптического когерентного томографа Nidek RS-3000 AngioScan с использованием модуля для сканирования переднего отрезка глаза. **Результаты.** Через 1 час после эксимерлазерной коррекции зрения отмеча-

ется снижение кровотока лимбальной области во всех 4 анализируемых секторах (верхний, нижний, темпоральный, носовой), через 1 сутки происходит увеличение показателей кровотока, стремящихся к дооперационным значениям. Не удалось выявить зависимость степени кровотока от метода формирования роговичного лоскута. **Выводы.** С помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиорежима можно оценить состояние кровотока лимба. В первый час после лазерной коррекции зрения показатели кровотока изменяются во всех 4 исследуемых секторах, с тенденцией к снижению, и восстанавливаются к дооперационным показателям через 1 сутки после операции.

Ключевые слова: оптическая когерентная ангиография лимбальной области, эксимерлазерная коррекция зрения, фемтолазерная коррекция зрения, миопия, миопический астигматизм ■

Для цитирования: Антонюк В.Д., Куранова О.И., Кузнецова Т.С. Оценка показателей кровотока лимбальной области с помощью ангиорежима оптического когерентного томографа у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом, перенесшим эксимерлазерную коррекцию зрения. роговичных конструкций. Офтальмохирургия. 2022;1: 26–32. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-26-32>
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Сергеевна Кузнецова, tskuznetsova2013@gmail.com

ABSTRACT

Original article

Assessment of blood flow parameters of the limbal area using an angioregime optical coherence tomograph in patients with myopia and myopic astigmatism who underwent excimer laser vision correction

Vladimir D. Antonuk, Olga I. Kuranova, Tat'yana S. Kuznetsova
Gazprom Eye Microsurgery Clinic, Moscow, Russian Federation

Purpose. To assess the state of blood flow in the limbal area in patients with myopia and myopic astigmatism before and after excimer laser vision correction using the Nidek RS-3000 AngioScan optical coherence tomograph. **Material and methods.** A total of 22 patients aged 18 to 37 with different degrees of myopia and myopic astigmatism who

underwent excimer laser vision correction were examined. Additionally, the blood flow of the limbal area was studied in the preoperative and early postoperative periods using the Nidek RS-3000 AngioScan optical coherence tomograph using a module for scanning the anterior segment of the eye. **Results.** One hour after excimer laser vision correction, there

is a decrease in blood flow of the limbal area in all 4 analyzed sectors (upper, lower, temporal, nasal), after 1 day there is an increase in blood flow indicators, tending to preoperative values. We were unable to identify the dependence of the degree of blood flow on the method of formation of the corneal flap. **Conclusion.** Using OCT angioregime it is possible to assess the condition of limb blood flow. In the first hour after laser

vision correction blood flow parameters change in all 4 studied sectors, with a tendency to decrease, and recover to preoperative values 1 day after the surgery.

Key words: optical coherent angiography of the limbal area, excimer laser vision correction, femtolasar vision correction, myopia, myopic astigmatism ■

For quoting: Antonuk V.D., Kuranova O.I., Kuznetsova T.S. Assessment of blood flow parameters of the limbal area using an angioregime optical coherence tomograph in patients with myopia and myopic astigmatism who underwent excimer laser vision correction. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 26–32. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-26-32>

Corresponding author: Tat'yana S. Kuznetsova, tskuznetsova2013@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время в арсенале офтальмолога имеется множество методов исследования глазного кровотока. Оценка состояния гемодинамики глаза необходима для выявления нарушений локальной гемодинамики и оценки эффективности и безопасности различных методов лечения. Проблема нарушений микроциркуляции глаза является актуальной, поскольку в основе патогенеза наиболее распространенных возрастных заболеваний (глаукома, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация) лежит патология микрососудистого русла глаза [1, 2]. Внимание большинства исследователей сосредоточено на качественной и количественной оценке состояния кровообращения сетчатки и зрительного нерва. Однако не менее важным представляется исследование гемодинамики в сосудах переднего отрезка глаза, учитывая частоту заболеваний данного отдела глаза, в частности, большую распространенность такого патологического состояния, как лимбальная недостаточность, а также проведение огромного количества различных рефракционных операций на роговице. В мире ежегодно выполняется несколько миллионов операций лазерной коррекции зрения. Отдаленные результаты первых операций составляют более 30 лет. Возраст «первых» пациентов, перенесших эксимерлазерную коррекцию, на сегодняшний день составляет от 43 до 65 лет и старше. Пациентов, планирующих операцию в настоящее время, интересует: какие есть самые отдаленные результаты таких операций? Провоцирует ли лазерная коррекция зрения возникновение других глазных заболеваний, таких как глаукома, катаракта, дистрофия сетчатки?

В связи с совершенствованием диагностических приборов все большее распространение приобретают неинвазивные методы исследования глазного кровотока [3]. К неинвазивным методам исследования сосудов переднего отрезка глаза относятся биомикроскопия, фотография и видеобиомикроскопия, телевизионная биомикроскопия сосудов, темнопольная визуализация,

аппликационная флюоресцентная ангиография, фото и акустическая ангиография, ортогональная поляризационная спектроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) [1]. ОКТ-А – это быстрый и неинвазивный метод визуализации сосудистой сети глаза. В ходе ОКТ-А можно создавать изображения с высоким разрешением на различной глубине исследуемой зоны. Данный метод стал многообещающим для визуализации переднего сегмента глаза. Кроме того, ОКТ-А предлагает более удобную и безопасную для пациента альтернативу традиционной инвазивной флюоресцентной и индоцианиновой ангиографии на основе красителей, показывающую высокую воспроизводимость результатов исследования [4]. Однако традиционные системы ОКТ-А обычно проектируются и оптимизируются для заднего сегмента глаза, и, таким образом, использование ОКТ-А для визуализации переднего сегмента может представлять определенные трудности и ограничения [5]. В частности, отсутствуют подходящие протоколы сканирования для переднего отрезка глаза, невозможность стандартизации исследования с сохранением высокой повторяемости результатов.

ЦЕЛЬ

Оценить состояние кровотока лимбальной области у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом до и после эксимерлазерной коррекции зрения с помощью оптического когерентного томографа Nidek RS-3000 AngioScan.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике микрохирургии глаза ОКДЦ ПАО «Газпром» в период с мая 2020 г. по сентябрь 2020 г. были обследованы 22 пациента (43 глаза) в возрасте от 18 до 37 лет ($29,23 \pm 0,97$, $M \pm m$), с миопией ($-4,25 \pm 0,26$, $M \pm m$) и миопическим астигматизмом ($-0,68 \pm 0,12$, $M \pm m$), которым

Таблица 1

Характеристика всей группы

Table 1

Characteristics of the entire group

	Возраст, лет Age, years	Sph, дптр D	Cyl, дптр D	ВГД, мм рт.ст. IOP, mm Hg	Пакиметрия, мкм Pachymetry, mcm	Корнеометрия, мм Corneometry, mm	Толщина флэпа, мкм Thickness of the flap, mcm	Глубина абляции, мкм Ablation depth, mcm
M	29,23	-4,25	-0,68	14,69	536	12,2	109,0	80,9
σ	6,39	1,75	0,82	2,57	30,36	0,36	16,0	26,56
n	43	43	43	43	43	43	43	43
m	0,975	0,268	0,126	0,39	4,63	0,056	2,44	4,05
min	18	-0,75	0	10	494	11,5	90	12
max	37	-8,5	-3	19	614	13	130	128

была выполнена эксимерлазерная коррекция зрения. Данные пациентов представлены в *таблице 1*.

Всем пациентам проведены стандартное обследование перед выполнением лазерной коррекции зрения и дополнительно исследование кровотока лимбальной области в дооперационном и раннем послеоперационном периодах с помощью оптического когерентного томографа Nidek RS-3000 AngioScan с использованием модуля для сканирования переднего отрезка глаза. Исследование проводилось в утренние часы с 09:00 до 11:00 одним доктором. Оценка показателей, характеризующих плотность сосудов на исследуемом участке, проводилась в верхнем, нижнем, внутреннем и наружном секторах лимбальной области. Использовался протокол Macula Map Angioscan, область сканирования расширялась до 5,1 мм. Для количественного анализа использовался протокол Grid Chart Vessel Density, в котором учитывалось 6 квадрантов из 9. Таким образом, каждый сектор сканирования был разбит на 6 квадрантов, в каждом из которых плотность сосудов представлена в цифровом значении (*рис. 1*).

Учитывая то, что используемая методика не стандартизирована и не предусмотрена производителем, для доступа к функции Macula Map AngioScan были закрыты датчики обнаружения модуля, чтобы сканировать передний отрезок глаза. Для стандартизации позиционирования исследуемой площади на лимбальной зоне использовалась круглая метка в центре области сканирования, которая устанавливалась на границе между склерой и роговицей. Плотность сосудов оценивалась по всей толщине лимбальной зоны, сегментация проводилась вручную. Нами для удобства подсчета и анализа данных показателей было выполнено суммирование цифровых значений 6 квадрантов в каждом из 4 секторов.

Эксимерлазерная коррекция выполнялась одним хирургом на ротационно-сканирующем эксимерном лазере Nidek Navex Quest. Для формирования роговичного лоскута при технологии LASIK использовался полуавтоматический ротационный электрический микрократом Moria M2, при технологии Femto-LASIK применялся фемтосекундный лазер Femto LDV Z8 швейцарской компании Zimmer.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные показателей плотности сосудов в относительных единицах у всей группы представлены в *таблице 2* и на *рисунке 2*.

Лучше всего визуализировались сосуды в верхней, темпоральной и носовой областях. Менее четко получились данные в нижней области, поэтому некоторые исследования не были включены в анализ. Возможная причина данного факта – стояние слезы вследствие роговичного синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Как видно из *рисунка 2*, через 1 час после эксимерлазерной коррекции зрения отмечается снижение показателей плотности сосудов лимбальной области во всех 4 анализируемых секторах, через 1 сутки происходит увеличение показателей, стремящимися к дооперационным значениям.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример. Пациент 37 лет,

Vis OD = 0,03 sph (–) 2,75 D cyl (–) 0,5 D ax 10 = 1,0, ВГД 19 мм рт.ст.

Vis OS = 0,03 sph (–) 2,75 D cyl (–) 0,5 D ax 20 = 1,0, ВГД 21 мм рт.ст.

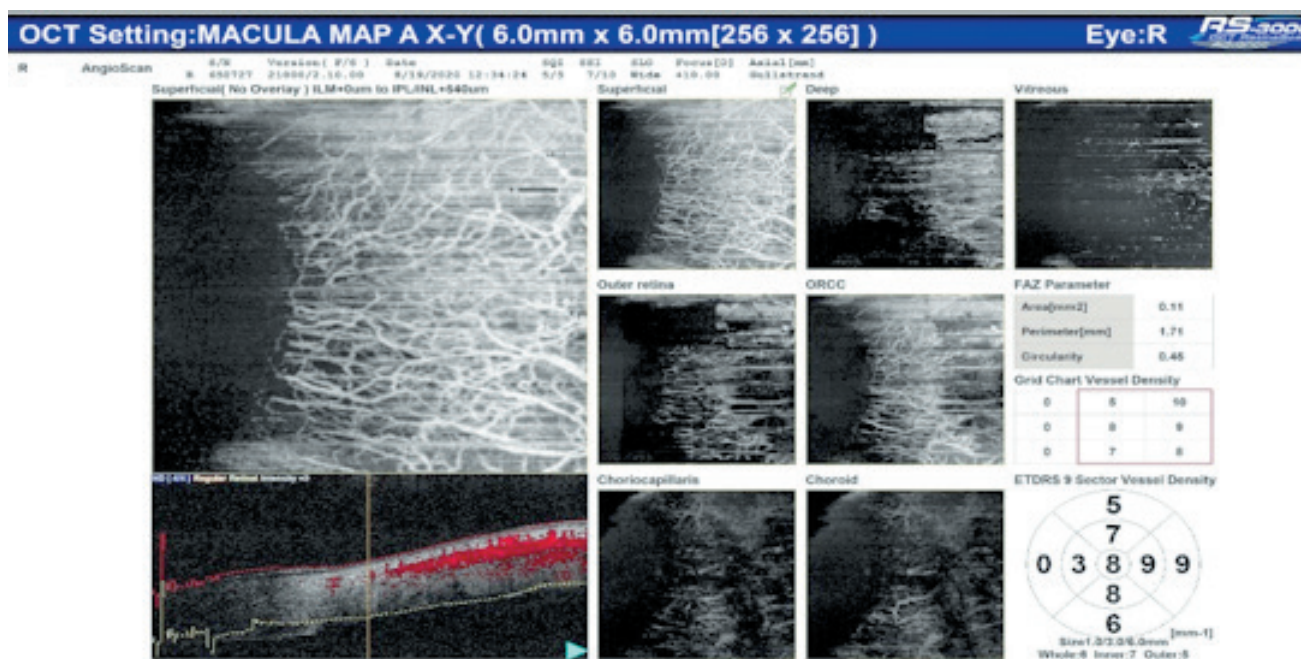


Рис. 1. Показатели анализируемой площади плотности сосудов лимбальной области на приборе Nidek RS-3000 AngioScan

Fig. 1. Indicators of the analyzed area of the density of vessels of the limbal area on the Nidek RS-3000 AngioScan device

Таблица 2

Показатели плотности сосудов лимбальной области во всей группе в относительных единицах

Table 2

Indicators of the density of vessels of the limbal area in the whole group in relative units

Сектор Sector	До операции Before the surgery	Количество глаз Number of eyes	Через 1 час после операции 1 hour after the surgery	Количество глаз Number of eyes	Через 1 сут. после операции 1 day after the surgery	Количество глаз Number of eyes
Верхний Upper	6,18	40	5,29	39	5,09	36
Низ Lower	6,7	29	5,03	25	6,78	20
Темпоральный Temporal	5,5	38	5,37	39	6,02	38
Носовой Nasal	5,77	42	5,54	38	6,1	40

Данные пахиметрии OD = 564 мкм, OS = 563 мкм.

Выполнена операция Femto-LASIK, толщина флэпа 110 мкм, вакуумное кольцо 10, глубина абляции 59 мкм, РТА = 29,96.

Индекс кровотока – показатель, который содержит информацию не только о плотности сосудов/капилляров в исследуемой области, но и о средней скорости кровотока в сосудах/капиллярах этой зоны. Чем он выше, тем больше крупных сосудов в исследуемой области.

Плотность сосудистой сети – количество всех сосудов на единицу площади.

На рисунках 3–5 – отчет плотности сосудистой сети. При визуальной оценке состояния плотности сосудов лимбальной области с применением биомикроскопии мы видим увеличение плотности сосудистой сети через 1 час после операции. Однако в цифровом отчете показатели через 1 час после операции ниже, чем до операции. Данный факт подтверждает то, что прибор позво-

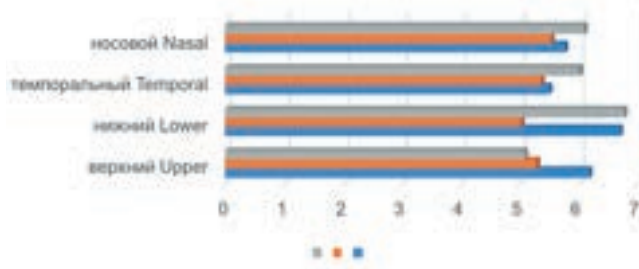


Рис. 2. Показатели плотности сосудов лимбальной области во всей группе в относительных единицах

Fig. 2. Indicators of the density of vessels of the limbal area in the whole group in relative units

ляет «заглянуть» в более глубокие слои области исследования, чем «глаз офтальмолога».

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гемодинамики в сосудах переднего отрезка глаза у пациентов, перенесших эксимерлазерную коррекцию зрения, представляет большой интерес. Различные этапы операции эксимерлазерной коррекции зрения оказывают влияние на местный кровоток, проходящий на нескольких уровнях.

Напомним строение перилимбальной сосудистой сети глаза. Передние ресничные артерии отделяются от артерий четырех наружных прямых мышц глаза. На расстоянии приблизительно 1,5 мм от лимба эти артерии

разделяются на глубокие (склеральные) и поверхностные (передние эписклеральные) ветви. «Передние эписклеральные артерии» направляются вперед и формируют «эписклеральный артериальный круг», анастомозирующий с глубокими артериями. «Эписклеральный артериальный круг» поставляет кровь склере, лимбу и перилимбальной конъюнктиве. Посредством глубоких ветвей, направляющихся к большому кругу кровообращения радужки, они кровоснабжают и радужку. Ответвления передних ресничных артерий кровоснабжают периферию сосудистой оболочки, образуя многочисленные «возвратные» артерии. Эти артерии кровоснабжают шлемов канал и лимбальную область [6, 7]. В квадрант, захватывающий зону исследования при ОКТ-А, попадают части различных сосудистых сплетений – таких, как конъюнктивальное сосудистое сплетение, сосудистое сплетение влагища глазного яблока, эписклеральное сосудистое сплетение, перилимбальное сосудистое сплетение (краевая петлистая сеть). В настоящее время у методики ОКТ-А лимбальной области нет технической возможности изучить части различных сосудистых сплетений данной зоны, так как отсутствует автоматическая сегментация сосудистых сплетений, а попытки провести сегментацию вручную оказываются крайне неточными. Поэтому в настоящее время данный вид обследования плотности сосудов переднего отрезка носит больше качественный характер, нежели количественный. Будущие разработки программного обеспечения могут позволить улучшить сегментацию и разрешение изображения с помощью автоматизированных измерений и анализа.

Во время эксимерлазерной коррекции зрения на первом этапе проводится фиксация вакуумного кольца

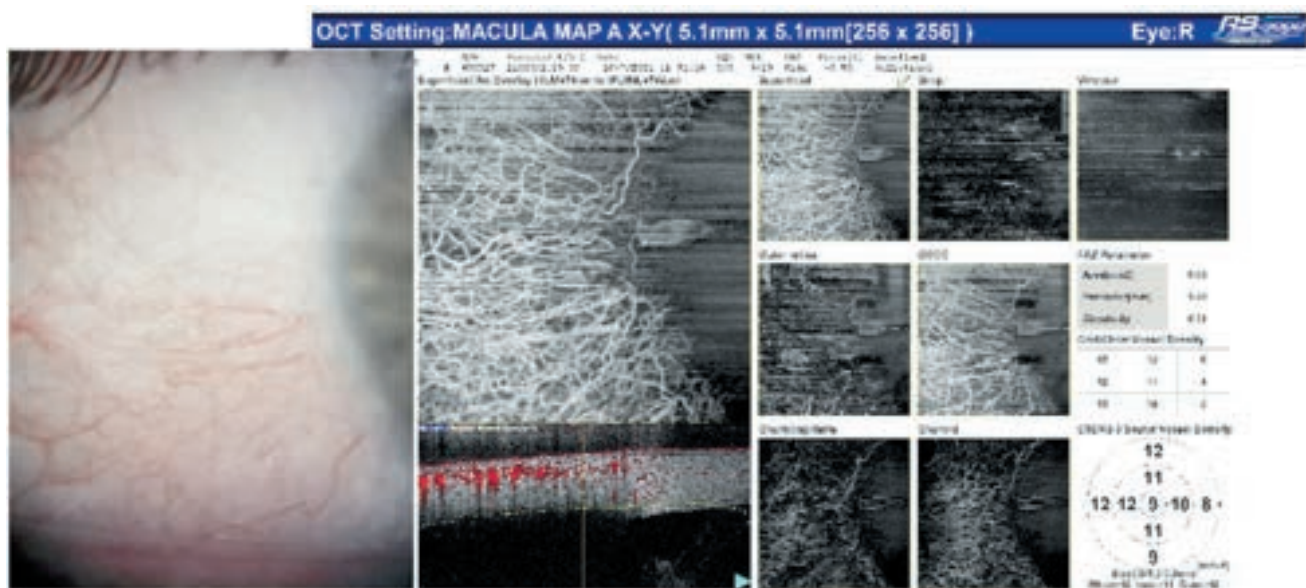


Рис. 3. Фотография темпоральной области лимба и картина ОКТ-ангиосканирования темпоральной области лимба до операции

Fig. 3. Photo of the temporal area of the limb and a picture of OCT-angiogram of the temporal area of the limb before surgery

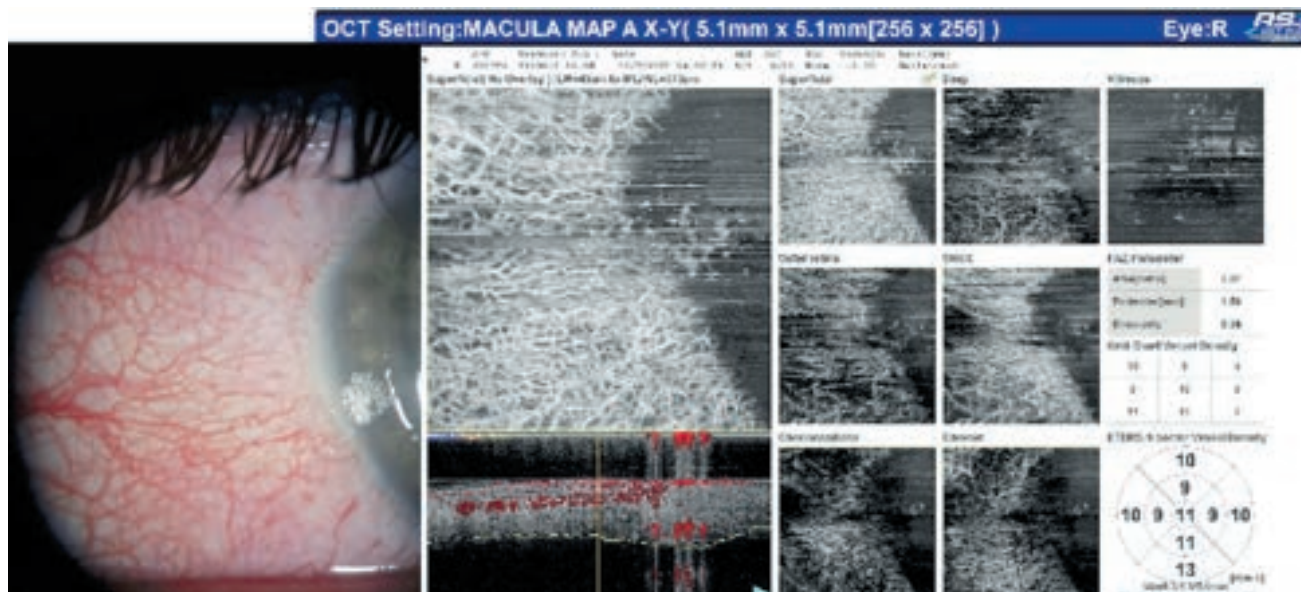


Рис. 4. Фотография темпоральной области лимба и картина ОКТ-ангиосканирования темпоральной области лимба через 1 час после операции

Fig. 4. Photo of the temporal area of the limb and a picture of OCT-angioscanning of the temporal area of the limb 1 hour after surgery

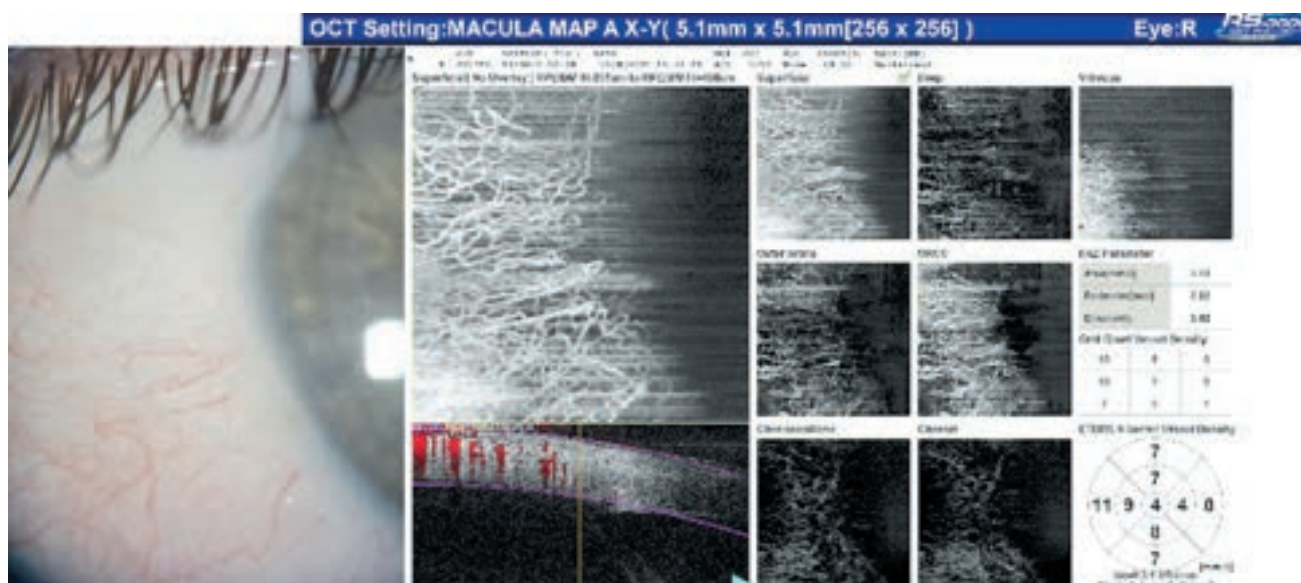


Рис. 5. Фотография темпоральной области лимба и картина ОКТ-ангиосканирования темпоральной области лимба через 1 сутки после операции

Fig. 5. Photo of the temporal area of the limb and a picture of OCT-angioscanning of the temporal area of the limb 1 day after surgery

к лимбальной области. Далее происходит ламелярный срез в передних слоях стромы с последующей эксимер-лазерной абляцией части стромы роговицы. Все эти этапы операции оказывают влияние на местный кровоток. Как мы видим из полученных нами данных, в первый час происходит уменьшение показателей плотности сосудов с их восстановлением через 1 сутки после операции. Есть ли разница в изменениях кровотока в поверх-

ностных сплетениях в зависимости от того, каким образом выкраивается поверхностный лоскут роговицы? При использовании механического микрокератома вакуумное воздействие оказывается с большей силой, но меньше по временной продолжительности, чем при выполнении фемтолазерной диссекции стромы. В нашем исследовании мы не смогли выявить разницу в данных показателях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью ОКТ-ангиорежима возможно оценить состояние плотности сосудов лимбальной области у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом до и после эксимерлазерной коррекции зрения.

Необходимы разработки программного обеспечения, позволяющие улучшить сегментацию сосудистых сплетений лимбальной зоны с помощью автоматизированных измерений и анализа.

В первый час после лазерной коррекции зрения показатели плотности сосудов на приборе оптического когерентного томографа Nidek RS-3000 AngioScan с использованием модуля для сканирования переднего отрезка глаза изменяются во всех 4 исследуемых секторах, с тенденцией к снижению, и восстанавливаются к дооперационным показателям через 1 сутки после операции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А., Луговкина К.В. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике. Офтальмология. 2017;14(4): 283–290. [Kiseleva TN, Kotelkin VI, Lobanova OA, Lugovkina KV. Noninvasive methods for assessing hemodynamics of the anterior segment of the eye: prospects for application in clinical practice. Ophthalmology in Russia. 2017;14(4): 283–290. (In Russ.)]
2. Петраевский А.В. Исследование кровообращения переднего сегмента глаза, его клиническое значение. Дисс. ...д-ра мед наук. М.; 2004. [Petraevskii A.V. Investigation of the blood circulation of the anterior segment of the eye, its clinical significance. [Dissertation]. M.; 2004. (In Russ.)]
3. Eriksson S, Nilsson J, Stureson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. Medical devices (Auckland, NZ). 2014;7: 445–452.
4. Ang M, Cai Y, MacPhee B, Sim D, Keane P, Sng C, Egan C, Tufail A, Larkin D, Wilkins M. Optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography for corneal vascularization. Br J Ophthalmol. 2016;100(11):1557–1563.
5. Lee WD, Devarajan K, Chua J, Schmetterer L, Mehta JS, Ang M. Optical coherence tomography angiography for the anterior segment. Eye Vis (Lond). 2019;6: 4.
6. Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. Одесса: Астро-принт; 2010. [Vit VV. The structure of the human visual system: a textbook. Odessa: Astroprint; 2010. (In Russ.)]

7. Сомов Е.Е. Клиническая анатомия органа зрения человека. 3-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2005. [Somov EE. Clinical anatomy of the human visual organ. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2005. (In Russ.)]

Информация об авторах

Владимир Дмитриевич Антонюк, к.м.н., center@medgaz.gazprom.ru
Ольга Игоревна Куранова, к.м.н., kuranovaolga16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4620-9654>
Татьяна Сергеевна Кузнецова, к.м.н., tsuznetsova2013@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4024-6817>

Information about the authors

Vladimir D. Antonuk, Candidate of Medical Sciences, center@medgaz.gazprom.ru
Olga I. Kuranova, Candidate of Medical Sciences, kuranovaolga16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4620-9654>
Tat'yana S. Kuznetsova, Candidate of Medical Sciences, tsuznetsova2013@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4024-6817>

Вклад авторов в работу:

В.Д. Антонюк: окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
О.И. Куранова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, редактирование.
Т.С. Кузнецова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Author's contribution:

V.D. Antonuk: final approval of the version to be published.
O.I. Kuranova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, editing.
T.S. Kuznetsova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 16.08.2021

Переработана: 28.09.2021

Принята к печати: 14.11.2021

Originally received: 16.08.2021

Final revision: 28.09.2021

Accepted: 14.11.2021

ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ VITREORETINAL PATHOLOGY

Научная статья

УДК 617.736

doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-33-38

Оценка эффективности и безопасности навигационного комбинированного лазерного лечения в сочетании с антиангиогенной терапией при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки

Павел Львович Володин, Елена Владимировна Иванова, Юлия Игоревна Кухарская
НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Разработать методику и оценить клинические результаты применения антиангиогенной терапии в сочетании с комбинированным навигационным лазерным лечением у пациентов с макулярным отеком (МО) вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС). **Материал и методы.** Под наблюдением находились 99 пациентов с МО вследствие ОВЦВС, основную группу (n=54) составили пациенты, пролеченные при помощи комбинированной методики, контрольная группа – пациенты, пролеченные при помощи монотерапии препаратом ранибизумаб (n=45). Разработанная методика лечения МО вследствие ОВЦВС включала первоначальное интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза – ранибизумаба. Через 2 недели после инъекции пациентам проводили ОКТ, при наличии центральной толщины сетчатки (ЦТС) более 350 мкм через 1 месяц после инъекции, выполняли одну или несколько инъекций ранибизумаба до достижения ЦТС 350 мкм и менее, при достижении «целевого» уровня проводили навигационное комбинированное лазерное воздействие. **Результаты.** Через 1 месяц после комбинированного лазерного воздействия максимальная скорректированная остро-

та зрения (МКОЗ) составила $0,67 \pm 0,14$ (в среднем по группе), ЦТС в среднем по группе составляла $311,9 \pm 114,5$ мкм, светочувствительность (СЧ) – $22,3 \pm 1,6$ дБ. Через 3 месяца МКОЗ составила $0,71 \pm 0,14$, ЦТС – $289,9 \pm 110,5$ мкм, СЧ – $22,8 \pm 1,6$ дБ. Через 6 месяцев МКОЗ составила $0,74 \pm 0,14$, ЦТС – $236,5 \pm 107,6$ мкм, СЧ – $23,1 \pm 1,5$ дБ. В сроки наблюдения 1 год в основной группе потребовалось в среднем $3,47 \pm 1,58$ инъекции препарата ранибизумаб для стабилизации, в контрольной группе – в среднем $4,36 \pm 1,58$ инъекции, средние показатели МКОЗ и ЦТС существенно не различались. **Заключение.** Навигационное комбинированное лазерное лечение в сочетании с антиангиогенной терапией показало свою эффективность и безопасность при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Эффективность разработанной технологии выражается в положительной динамике по всем функциональным и морфометрическим показателям. Безопасность предложенной технологии выражается в отсутствии клинически значимых интра- и послеоперационных осложнений

Ключевые слова: навигационная лазерная технология, микроимпульсный режим, ретинальные венозные окклюзии, макулярный отек, антиангиогенная терапия ■

Для цитирования: Володин П.Л., Иванова Е.В., Кухарская Ю.И. Оценка эффективности и безопасности навигационного комбинированного лазерного лечения в сочетании с антиангиогенной терапией при макулярном отеке вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Офтальмохирургия. 2022;1: 33–38. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-33-38>

Автор, ответственный за переписку: Юлия Игоревна Кухарская, yuliakuharskaya@yandex.ru

ABSTRACT

Original article

Evaluation of the efficacy and safety of navigational combined laser treatment in combination with antiangiogenic therapy in macular edema due to the branch retinal vein occlusion

Pavel L. Volodin, Elena V. Ivanova, Yuliya I. Kukharskaya

Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Purpose. To study methods of using antiangiogenic therapy in combination with combined navigational laser treatment in patients with MO due to BRVO. **Material and methods.** The study included 99 patients

with ME due to BRVO, the main group (n=54) consisted of patients treated using the combined technique, the control group – patients treated with ranibizumab monotherapy (n=45). The combined method for the treatment

of ME due to BRVO included the initial intravitreal injection of ranibizumab. 2 weeks after the injection, the patients carry out OCT, in the presence of central retinal thickness (CRT) more than 350 μm , 1 month after injection, one or more injections of ranibizumab were performed until the CRT reached 350 μm or less, when the «target» level was reached, combined navigation laser treatment was performed. **Results.** 1 month after the combined laser treatment, the best corrected visual acuity (BCVA) was 0.67 ± 0.14 (on average), the CRT, on the average for the group, was $311.9 \pm 114.5 \mu\text{m}$, the central retinal sensitivity was $22.3 \pm 1.6 \text{ dB}$. After 3 months, BCVA was 0.71 ± 0.14 , CRT was $289.9 \pm 110.5 \mu\text{m}$, central retinal sensitivity was $22.8 \pm 1.6 \text{ dB}$. After 6 months, BCVA was 0.74 ± 0.14 , CRT was $236.5 \pm 107.6 \mu\text{m}$, central retinal sensitivity was $23.1 \pm 1.5 \text{ dB}$. At follow-up period of 1 year in the main

group was required on average, 3.47 ± 1.58 injections of ranibizumab for stabilization, in the control group, on average, 4.36 ± 1.58 injections were required, the average indicators of BCVA and CRT significantly did not differ.

Conclusion. Navigational combined laser treatment in combination with antiangiogenic therapy has shown its effectiveness and safety in the treatment of macular edema due to the branch retinal vein occlusion. The effectiveness of the combined laser technology is expressed in positive dynamics in all functional and morphometric parameters. The safety of the proposed technology is expressed in the absence of clinically significant intra- and postoperative complications.

Key words: navigation laser technology, micropulse mode, retinal vein occlusion, macular edema, antiangiogenic therapy ■

For citation: Volodin P.L., Ivanova E.V., Kukharskaya Iu. I. Evaluation of the efficacy and safety of navigational combined laser treatment in combination with antiangiogenic therapy in macular edema due to the branch retinal vein occlusion. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 33–38. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-33-38>
Corresponding author: Yulia I. Kukharskaya, yuliakuharskaya@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) является вторым наиболее часто встречаемым сосудистым заболеванием сетчатки после диабетической ретинопатии. Развитие макулярного отека (МО), как правило, является главной причиной снижения зрения у больных с данной патологией. Высокий уровень VEGF при ОВЦВС усугубляет проницаемость сосудов сетчатки и неоваскуляризацию, следовательно, антиангиогенная терапия играет решающую роль в лечении МО вследствие ОВЦВС [1]. Тем не менее у некоторых пациентов выявляется постоянный или рецидивирующий МО даже после повторного введения анти-VEGF-препаратов [2].

Общие изменения сосудов сетчатки, такие как зоны капиллярной неперфузии в макуле при ОВЦВС, визуализируются с помощью флюоресцентной ангиографии, но специфическая оценка сосудистой сети на каждом уровне капиллярных сплетений невозможна при помощи данного метода. Несколько исследований на животных моделях показали, что основные артериолы и особенно крупные венулы могут независимо соединяться с глубоким сосудистым сплетением (ГСС), не связываясь сначала с поверхностным сосудистым сплетением (ПСС), а также что ГСС может играть преимущественную роль в венозном оттоке [3, 4]. Методика оптической когерентной томографии в ангио-режиме (ОКТ-А) позволяет неинвазивно визуализировать и дифференцировать ПСС и ГСС, обеспечивая возможность анализа микрососудистых аномалий каждого капиллярного сплетения сетчатки и может быть эффективной для топографически ориентированного лазерного лечения различных патологий сетчатки и сосудистой оболочки [5–7].

Одним из общепринятых методов лечения МО вследствие ОВЦВС является лазерная терапия. Проведенные

исследования Р. Prasad и соавт. продемонстрировали положительную корреляционную связь между участками неперфузии, не подвергнутыми лазеркоагуляции, с МО и степенью неоваскуляризации [8]. При применении непрерывного лазерного излучения происходят разрушение неперфузируемых зон сетчатки и уменьшение экспрессии вазопротрофических факторов, также увеличивается обмен между хориоидеей и сетчаткой. Таким образом, лазерное воздействие на области неперфузии может уменьшить продукцию VEGF и тем самым уменьшить количество необходимых инъекций анти-VEGF-препаратов.

После разработки препаратов, ингибирующих фактор роста эндотелия сосудов, лазерная терапия считается методом лечения второй линии у пациентов с отеком, устойчивым к фармакологической терапии, или у пациентов, отказавшихся от интравитреального введения инъекций. Эти положения стимулировали разработку нового направления лазерной терапии, а именно микроимпульсного лазерного воздействия. Известно, что при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме в зоне воздействия клетки пигментного эпителия пролиферируют, мигрируют, восстанавливается их наносная и барьерная функция, что опосредованно влияет на улучшение микроциркуляции в данной области.

Прямая лазеркоагуляция зон капиллярной неперфузии, а также лазеркоагуляция по типу «решетки» при ОВЦВС обычно используется в дополнение к анти-VEGF-терапии, однако возможное преимущество такого комбинированного лечения целенаправленно не было изучено. В ряде работ было высказано предположение, что добавление лазеркоагуляции сетчатки по типу «решетки» к анти-VEGF-терапии для лечения МО вследствие окклюзии вен сетчатки может привести к улучшению зрительных функций и уменьшить количество инъекций, необходимых для стабилизации процесса [9, 10]. Таким образом, перспективным является использование

комбинированного лазерного лечения с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов.

ЦЕЛЬ

Разработать методику и оценить клинические результаты применения антиангиогенной терапии в сочетании с комбинированным навигационным лазерным лечением у пациентов с МО вследствие ОВЦВС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 99 пациентов (99 глаз) с МО вследствие ОВЦВС, пролеченных в период с 2017 по 2020 г. Применялось два метода лечения МО вследствие ОВЦВС, в соответствии с которыми все пациенты были разделены на две группы: основную группу ($n=54$) составили пациенты, пролеченные при помощи комбинированной методики (антиангиогенная терапия препаратом ранибизумаб в сочетании с навигационным лазерным воздействием), контрольная группа – пациенты, пролеченные при помощи монотерапии препаратом ранибизумаб ($n=45$). Исследование носило проспективный характер для основной группы и ретроспективно-ретроспективный характер для контрольной группы. Длительность существования симптомов заболевания составила 1–3 месяца. В исследование не включались пациенты с полной окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС), с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с посттравматической ретинопатией (эпиретинальный фиброз в макулярной области, неоваскуляризация сетчатки, гемофтальм), с вторичной неоваскулярной глаукомой, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, сопутствующей патологией органа зрения.

Всем пациентам основной группы были выполнены стандартное офтальмологическое обследование и ряд диагностических исследований. ОКТ и ОКТ-А проводились на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) по протоколам Cross Line, Retina Map, HD Angio Retina 3x3, HD Angio Retina 6x6, HD Angio Disc 4,5x4,5. Исследование коротковолновой аутофлуоресценции (КВ-АФ) (488 нм) выполняли на ретиноангиографе Spectralis HRA (Heidelberg Engineering, Германия). Компьютерную микропериметрию центральной зоны проводили с использованием прибора MAIA (CenterVue, Италия). Лазерное лечение выполняли с помощью навигационной системы Navilas 577s (OD-OS, Teltow, Германия).

Исходные показатели максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) составили в среднем $0,38 \pm 0,13$, центральной толщины сетчатки (ЦТС) – $574,2 \pm 113,6$ мкм (в среднем по группе), центральной светочувствительности (СЧ) – $21,7 \pm 1,3$ дБ (в среднем по группе).

Данные первичного обследования пациентов сравнительной группы монотерапии препаратом ранибизумаб оценивались ретроспективно в ходе работы с медицинской документацией. Средняя МКОЗ в среднем по группе составляла $0,35 \pm 0,14$, ЦТС в фовеа в среднем составила $583,3 \pm 121,7$ мкм.

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica 10.0 (StatSoft). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Методика лечения. Разработанная комбинированная методика лечения МО вследствие ОВЦВС включала несколько этапов. Первоначально проводилось интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза – ранибизумаба. Через 2 недели после инъекции пациентам проводили ОКТ, с помощью которого оценивали ЦТС в пределах решетки ETDRS по протоколу Retina Map. При наличии ЦТС более 350 мкм через 1 месяц после выполнения инъекции выполняли повторное введение ранибизумаба. Если через 2 недели после дополнительной инъекции ЦТС составляла более 350 мкм, то выполняли повторное введение ранибизумаба. По достижении «целевого» уровня ЦТС проводили навигационное комбинированное лазерное воздействие.

Перед лазерным лечением предварительно выполняли ОКТ-А, используя протоколы: HD Angio Retina 6x6 (для оценки состояния глубокого и поверхностного сосудистых сплетений сетчатки), HD Angio Disc 4,5x4,5 (для определения зон неоваскуляризации диска зрительного нерва (ДЗН), наличия шунтов и коллатералей).

После проведения ОКТ-А выполняли цветную фоторегистрацию глазного дна на навигационной лазерной установке (НЛУ) Navilas 577s. Используя программное обеспечение НЛУ, накладывали и сопоставляли ОКТ-ангиограммы с цифровым изображением глазного дна. На основании полученных данных определяли локализацию зон ишемии, распространенность МО относительно сосудистой сети на цветной фотографии глазного дна и далее составляли план лечения.

Перед лечением каждому пациенту был проведен индивидуальный подбор энергетических параметров микроимпульсного режима на НЛУ. Необходимые для лечения параметры лазерного воздействия были рассчитаны путем компьютерного моделирования: длительность микроимпульса – 50–150 мкс, интервал между импульсами – 2000 мкс, длительность пакета – 10–30 мс, количество импульсов в пакете – 5–15, диаметр пятна – 100 мкм, мощность – 0,4–1,9 Вт, длина волны – 577 нм. На этапе планирования предварительно выполняли цифровую фоторегистрацию и исследование КВ-АФ глазного

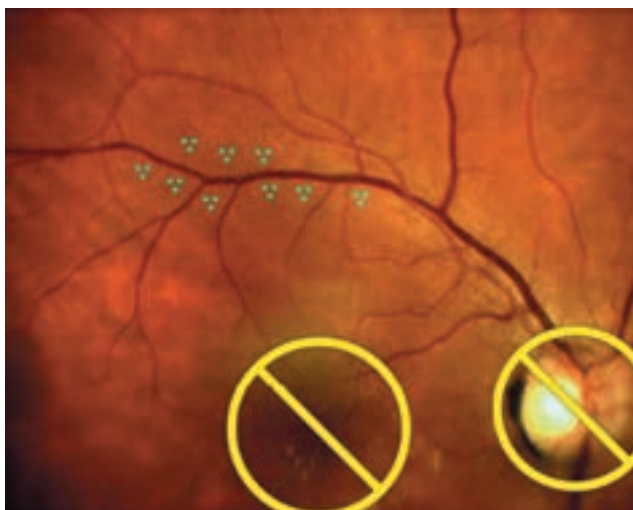


Рис. 1. План тестирования

Fig. 1. Test plan

дна. Составляли индивидуальный план тестирования с учетом клинической картины заболевания и различной степени прозрачности оптических сред (рис. 1).

Методика тестирования заключается в следующем: каждому пациенту наносили по три аппликата на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады, а далее проводили исследование КВ-АФ, поскольку данный метод наиболее чувствителен для выявления слабых термических повреждений ретинального пигментного эпителия при использовании селективного микроимпульсного режима. На снимках оценивали выраженность очагов лазерного воздействия, выбирали аппликаты, нанесенные с минимальной мощностью, вызывающие видимые повреждения ретинального пигментного эпителия, и использовали полученные параметры для лечения.

При локализации зон ишемии и МО с распространением от области аркад до фовеа лазерное лечение проводили в непрерывном режиме: выбирали паттерны в программном обеспечении НЛУ и располагали их на сопоставленной фотографии глазного дна с данными ОКТ-А в шахматном порядке с интервалом – 2–3 диаметра друг от друга, полностью покрывая зоны отека и ишемии. Использовались следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100–200 мкм, экспозиция – 0,05–0,1 с, мощность – 50–300 мВт. При вовлечении фовеа лечение проводилось в селективном микроимпульсном режиме: выбирали паттерн из нескольких аппликатов, их располагали на фотографии глазного дна, сопоставленной с данными ОКТ-А, полностью покрывая область отека и ишемии в фовеа. Дополнительно устанавливали 2 зоны безопасности, исключающие попадание лазерного излучения. Одну зону безопасности устанавливали в области фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), другую — на ДЗН, если лазерное лечение проводили в ФАЗ, то зону безопасности устанавливали рядом

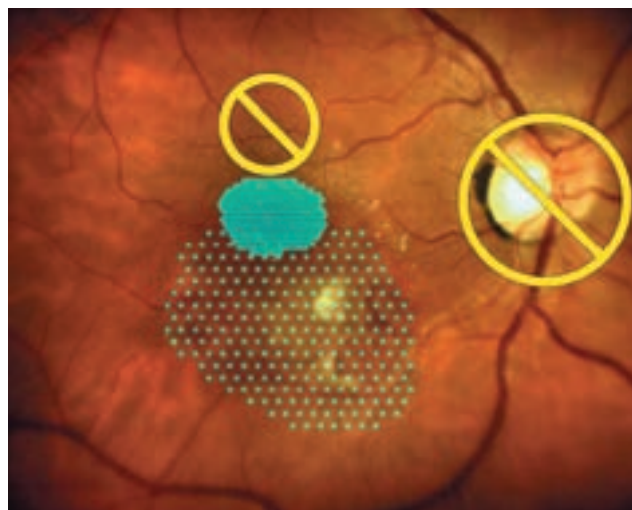


Рис. 2. Индивидуальный план лечения

Fig. 2. Individual plan of the treatment

в произвольном месте. Далее включали режим активации лазера, вручную наводили четкий фокус изображения и нажатием педали осуществляли лазерное воздействие согласно заданному плану (рис. 2).

Контрольные осмотры проводили в сроки 1, 3 и 6 месяцев после лазерного лечения, оценивали показатели остроты зрения, центральной светочувствительности сетчатки и ЦТС сетчатки в динамике.

Также в срок 1 год после начала лечения было оценено среднее количество инъекций ранибизумаба, а также показатели МКОЗ и ЦТС в основной и контрольной группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного комбинированного лазерного лечения благодаря разработанной нами технологии, основанной на топографически-ориентированном подходе и индивидуальном подборе параметров микроимпульсного режима, в раннем послеоперационном периоде нам удалось избежать вероятных осложнений в виде гиперкоагуляции в зоне ретинальных геморрагий, образования видимых коагулятов в фовеа, функциональных скотом и снижения светочувствительности по данным микропериметрии.

Через 1 месяц после комбинированного лазерного воздействия МКОЗ составила $0,67 \pm 0,14$ (в среднем по группе); ЦТС в среднем по группе составляла $311,9 \pm 114,5$ мкм; СЧ – $22,3 \pm 1,6$ дБ. Через 3 месяца отмечалась положительная динамика: МКОЗ составила $0,71 \pm 0,14$, ЦТС – $289,9 \pm 110,5$ мкм, СЧ – $22,8 \pm 1,6$ дБ. Через 6 месяцев после комбинированного лазерного воздействия также отмечалось улучшение функционально-морфометрических показателей: МКОЗ составила $0,74 \pm 0,14$, ЦТС – $236,5 \pm 107,6$ мкм, СЧ – $23,1 \pm 1,5$ дБ.

После проведенного лечения показатели МКОЗ увеличились в среднем на 0,32 (95% ДИ от 0,17 до 0,46), показатели ЦТС снизились в среднем на 315,8 мкм (95% ДИ от 258 до 511).

В позднем послеоперационном периоде отмечалось развитие неоваскуляризации сетчатки у 3 пациентов (5,5%) в сроки наблюдения более 1 года, им была проведена секторальная лазерная коагуляция сетчатки по стандартной методике.

Резистентный МО наблюдали у 7 пациентов (12,9%), он определялся как отсутствие выраженной динамики после введения 4-х инъекций препарата ранибизумаб. Из 7 пациентов с резистентным МО – 5 пациентам (9,2%) была произведена смена анти-VEGF препарата на афлиберцепт, 2 пациентам (3,7%) был введен имплант дексаметазона. При достижении показателя ЦТС 350 мкм и менее у данных пациентов им также было проведено комбинированное лазерное лечение.

У 6 пациентов (11,1%) наблюдали случаи рецидива МО в сроки 1–3 месяца после проведения сеанса лазерного лечения. 4 пациентам (7,4 %) был проведен дополнительный сеанс микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа, 2 пациентам (3,7%) – дополнительная инъекция препарата ранибизумаб с последующим сеансом микроимпульсного лазерного воздействия в фовеа.

В сроки наблюдения 1 год нами было установлено, что для снижения центральной толщины сетчатки в фовеа до уровня 350 мкм, позволяющей провести комбинированное лазерное лечение по разработанной технологии в основной группе, потребовалось в среднем $3,47 \pm 1,58$ инъекции ранибизумаба. В контрольной группе для стабилизации заболевания потребовалось в среднем $4,36 \pm 1,58$ инъекции препарата ранибизумаб. Средние показатели МКОЗ составили $0,75 \pm 0,14$ (в основной группе) и $0,72 \pm 0,15$ (в контрольной группе), а также показатели ЦТС – $241,5 \pm 108,2$ мкм (в основной группе) и $279,7 \pm 108,4$ мкм (в контрольной группе), что не имело статистически достоверных различий ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время анти-VEGF-терапия является «золотым стандартом» для лечения МО при окклюзии ветви ЦВС, однако вследствие относительной непродолжительности терапевтического эффекта однократное введение анти-VEGF-препаратов обеспечивает временное улучшение с высокими рисками рецидива МО и необходимостью повторных инъекций [11]. В нескольких исследованиях было показано, что повторные интравитреальные инъекции увеличивают тракцию стекловидного тела и риск разрыва и отслойки сетчатки, эндофтальмита, а антиангиогенная терапия также может вызывать сужение артерий сетчатки и усугублять ретинальную ишемию [12, 13]. Таким образом, существует необходимость в варианте лечения, который может выступить в качестве дополнительного метода к те-

кущему «золотому стандарту» и способствовать уменьшению количества необходимых инъекций.

Лазерная терапия является эффективной в уменьшении площади отека, а также для воздействия на ишемические зоны, которые могут продуцировать VEGF и стабилизировать состояние сетчатки. Данный вид лечения в нашем исследовании проводился вторым этапом. Предварительно проведенная антиангиогенная терапия способствовала уменьшению толщины сетчатки, и за время проведения данного вида лечения происходила частичная резорбция кровоизлияний, что улучшило условия для адекватной фокусировки и прицельного нанесения лазерных аппликаторов. Лазерное лечение привело к уменьшению сосудистой проницаемости и стабилизации сетчатки после того, как кратковременные эффекты анти-VEGF-препаратов постепенно исчезали, уменьшая количество повторных инъекций.

Схожие результаты были продемонстрированы Y. Tomomatsu и соавт., в их исследовании лазеркоагуляция неперфузионных областей уменьшила количество рецидивов МО после интравитреального введения бевацизумаба по сравнению с монотерапией бевацизумабом [14]. В исследовании RELATE напротив, определили, что лазерная коагуляция сетчатки не уменьшает МО, как и количество интравитреальных инъекций, но протокол лечения значительно отличался от нашего исследования [15]. Лазерная коагуляция в исследовании RELATE проводилась через 6 месяцев после начала анти-VEGF-терапии, в то время как в нашей работе она была выполнена после достижения ЦТС до уровня 350 мкм и менее, т.е. значительно раньше, что позволило снизить выработку VEGF ишемическими зонами сетчатки, стабилизировать клинический эффект и уменьшить количество интравитреальных инъекций.

W. Сао и соавт. установили, что однократное введение ранибизумаба и стабилизирующая лазерная коагуляция через 7 дней после инъекции является эффективной и безопасной у пациентов с МО вследствие ОВЦВС, также было установлено, что однократная инъекция ранибизумаба является сопоставимой альтернативой [16]. В нашем исследовании мы выполняли при необходимости более одной инъекции ранибизумаба, для того чтобы максимально уменьшить толщину отечной сетчатки для последующего проведения лазерного лечения по всем ишемическим зонам.

Комбинированное лазерное лечение с антиангиогенной терапией увеличило скорость восстановления зрительных функций, Y. Chen и соавт. сочетали микроимпульсное воздействие с введением ранибизумаба, значительное улучшение зрительных функций отмечалось через 6 месяцев [17].

В своих публикациях Y. Buyru Özkurt и соавт. и H. Terashima и соавт. сообщили о значительном снижении высоты МО вследствие ОВЦВС по сравнению с исходным уровнем уже через 1 месяц после проведения микроимпульсной лазерной терапии или микроимпульсного ла-

зерного воздействия с длиной волны 577 нм в комбинации с интравитреальным введением ранибизумаба [9, 10]. Для сравнения, К. Inagaki и соавт. наблюдали снижение показателей ЦТС у своих пациентов уже через 1 неделю после лечения с помощью инфракрасного лазера с длиной волны 810 нм, однако наблюдалось значительное истончение толщины сетчатки в фовеа после воздействия лазерного излучения не менее чем через 3 месяца [18].

С учетом анализа данных литературы, предлагаемая нами технология, сочетающая антиангиогенную терапию с комбинированным лазерным лечением МО вследствие ОВЦВС, основанная на использовании двух различных видов вмешательств, обеспечивала возможность влияния на несколько звеньев патогенеза данного заболевания. Так, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза способствовало снижению высоты и площади МО, а комбинированное лазерное воздействие позволило стабилизировать состояние сетчатки после предварительной антиангиогенной терапии с помощью микроимпульсного лазерного воздействия и предотвратить развитие неоваскулярных осложнений с помощью пороговой лазеркоагуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Навигационное комбинированное лазерное лечение в сочетании с антиангиогенной терапией показало свою эффективность и безопасность при лечении макулярного отека вследствие окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Эффективность комбинированной лазерной технологии выражается в положительной динамике по всем функциональным и морфометрическим показателям. Безопасность предложенной технологии подтверждается отсутствием клинически значимых интра- и послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244: 309–315.
2. Yoo JH, Ahn J, Oh J, Cha J, Kim SW. Risk factors of recurrence of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab injection. *Br J Ophthalmol*. 2017;101: 1334–1339. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309749
3. Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina*. 2016;36: 2039–2050. doi: 10.1097/IAE.0000000000001077
4. Freund KB, Saraf D, Leong BCS, Carrity ST, Vupparaboina KK, Dansigani KI. Association of Optical Coherence Tomography Angiography of Collaterals in Retinal Vein Occlusion with Major Venous Outflow Through the Deep Vascular Complex. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136:1262–1270. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3586
5. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In Vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35: 2196–2203. doi: 10.1097/IAE.0000000000000635
6. Suzuki N, Hirano Y, Munenori Y, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, Ogura Y. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016;161: 126–132.e121. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.038
7. Володин П.Л., Дога А.В., Иванова Е.В., Письменская В.А., Кухарская Ю.И., Хрисанова Е.С. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия. *Офтальмология*. 2018;15(4): 394–404. [Volodin PL, Doga AV, Ivanova EV, Pismenskaya VA, Kukharskaya Yul, Khrisanova ES. The

personalized approach to the chronic central serous chorioretinopathy treatment based on the navigated micropulse laser technology. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4): 394–404 [In Russ.]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-394-404

8. Prasad PS, Oliver SCN, Coffee RE, Hubschman J-P, Schwartz SD. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117: 780–784.
9. Buyru Özkurt Y, Akkaya S, Aksoy S, Ömök M. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(6): 690–696. doi: 10.1177/1120672117750056
10. Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, Matsuoka N, Sato Y, Fukuchi T. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-months result. *Retina*. 2018;39(7): 1377–1384. doi: 10.1097/IAE.0000000000002165
11. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intravitreal pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154: 682–686.e2
12. Mansour AM, Bynoe LA, Welch JC, Pesavento R, Mahendradas P, Ziemssen F, Pai SA. Retinal vascular events after intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(7):730–735.
13. Fontaine O, Olivier S, Descovich D, Cordahi G, Vaucher E, Lesk MR. The effect of intravitreal injection of bevacizumab on retinal circulation in patients with neovascular macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10): 7400–7405.
14. Tomomatsu Y, Tomomatsu T, Takamura Y, Gozawa M, Arimura S, Takiyama Y, et al. Comparative study of combined bevacizumab/targeted photocoagulation vs. bevacizumab alone for macular oedema in ischaemic branch retinal vein occlusions. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2016;94: e225–230.
15. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the relate Trial. *Ophthalmology*. 2015;122: 1426–1437.
16. Cao W, Cui H, Biskup E. Combination of grid laser photocoagulation and a single intravitreal ranibizumab as an efficient and cost-effective treatment option for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion rejuvenation res. 2019;22(4): 335–341. doi: 10.1089/rej.2018.2141
17. Chen Y, Chen Q-S, Luo H, et al. Subthreshold micropulse laser photocoagulation with intravitreal anti-VEGF for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int Eye Sci*. 2017;17: 1184–1187.
18. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, et al. Subthreshold micropulse photocoagulation for persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion including best-corrected visual acuity greater than 20/40. *J Ophthalmol*. 2014;2014: 251–257. doi: 10.1155/2014/251257

Информация об авторах

Павел Львович Володин, д.м.н., volodinpl@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>

Елена Владимировна Иванова, к.м.н., врач-офтальмолог, elena-mntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>

Юлия Игоревна Кухарская, аспирант, yuliakuharskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-6378>

Information about the authors

Pavel L. Volodin, Doctor of Science (Medicine), volodinpl@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>

Elena V. Ivanova, Candidate of Medical Sciences, ophthalmologist, elena-mntk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>

Yuliya I. Kukharskaya, postgraduate doctor, yuliakuharskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1095-6378>

Вклад авторов в работу:

П.Л. Володин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.В. Иванова: редактирование.

Ю.И. Кухарская: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contribution:

P.L. Volodin: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

E.V. Ivanova: editing.

Yu.I. Kukharskaya: collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text.

Финансирование: Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Согласие пациента на публикацию: Получено.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: Accepted.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 14.08.2021

Переработана: 11.10.2021

Принята к печати: 29.11.2021

Originally received: 14.08.2021

Final revision: 11.10.2021

Accepted: 29.11.2021

ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ VITREORETINAL PATHOLOGY

Научная статья
УДК 617.735-007.281
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-39-48

Спектральная оптическая когерентная томография с функцией ангиографии в оценке структурных и микроциркуляторных нарушений сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных

Ирина Георгиевна Трифаненкова, Александр Владимирович Терещенко,
Елена Владимировна Ерохина

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

РЕФЕРАТ

Цель. Методом спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) с функцией ангиографии выявить структурные и микроциркуляторные изменения сетчатки у детей с ранними и выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** СОКТ сетчатки выполнена 40 недоношенным детям (40 глаз) с задней агрессивной РН, рожденным на сроке гестации 25–28 недель, с массой тела при рождении 680–1350 г. Ранние клинические проявления задней агрессивной РН были у 15 детей, из них оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) выполнена 4 детям, выраженные клинические проявления – у 25 детей, из них ОКТ-А проведена у 3. В группу сравнения были включены 10 недоношенных детей (10 глаз) без признаков РН, а также 23 ребенка (23 глаза) с неблагоприятным типом течения 3-й, наиболее тяжелой, стадии классической активной РН. **Результаты.** Ранние клинические проявления задней агрессивной РН характеризовались отсутствием аваскулярной зоны в фовеа,

расширением сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки, наличием интравитреальной неоваскуляризации в периферии и множественных артериоло-венулярных шунтов. Тяжесть патологического процесса у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН отражало развитие массивной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса, а также наличие участков ретиношизиса, свидетельствующих о высоком риске развития отслойки сетчатки. **Заключение.** Проведенные исследования позволили выявить грубую структурную и микроциркуляторную патологию сетчатки у детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных уже на ранних стадиях, что свидетельствует о бесспорной важности как можно более ранней диагностики данной формы заболевания, а следовательно, и более раннего лечения, которое играет ключевую роль в создании благоприятных условий для развития зрительных функций.

Ключевые слова: спектральная оптическая когерентная томография-ангиография, задняя агрессивная ретинопатия недоношенных ■

Для цитирования: Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Ерохина Е.В. Спектральная оптическая когерентная томография с функцией ангиографии в оценке структурных и микроциркуляторных нарушений сетчатки при задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Офтальмохирургия. 2022;1: 39–48. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-39-48>

Автор, ответственный за переписку: Ирина Георгиевна Трифаненкова, itrifanenkova@rambler.ru

ABSTRACT

Original article

Spectral optical coherence tomography-angiography for structural and microcirculatory retinal disorders assessment in aggressive posterior retinopathy of prematurity

Irina G. Trifanenkova, Alexander V. Tereshchenko, Elena V. Erokhina

Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Kaluga Branch, Kaluga

Purpose. To identify the structural and microvascular changes in the retina in children with aggressive posterior retinopathy of prematurity

(ROP) with early and pronounced clinical features using spectral optical coherence tomography (SOCT) with angiography function. **Material**

and methods. SOCT was performed in 40 premature infants (40 eyes) with aggressive posterior ROP, born at 25–28 weeks gestation, with a birth weight of 680–1350 g. 15 infants had early clinical features, optical coherence tomography with angiography function (OCT-A) was performed in 4. 25 infants had pronounced clinical features, OCT-A was performed in 3. The comparison group included 10 premature infants (10 eyes) without signs of ROP, as well as 23 children (23 eyes) with an unfavorable type of stage 3 of classical active ROP. **Results.** Early clinical features of aggressive posterior ROP were characterized by the absence of an avascular zone in fovea, vasodilation of the superficial and deep retinal plexus, the presence of intraretinal neovascularization in the perifovea, and multiple arteriolo-venular shunts. The severity of

the pathological process in children with pronounced clinical features of aggressive posterior ROP reflected the development of massive neovascularization affecting all structures of the vitreoretinal interface, as well as the presence of areas of retinoschisis, indicating a high risk of the retinal detachment. **Conclusion.** The studies revealed gross structural and microvascular retinal pathology in children with aggressive posterior ROP at an early stage already, which indicates the indisputable importance of the earliest diagnosis, and, consequently, earlier treatment, which plays a key role in creating favorable conditions for the visual functions development.

Key words: *spectral optical coherence tomography-angiography, aggressive posterior retinopathy of prematurity* ■

For citation: Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Erokhina E.V. Spectral optical coherence tomography-angiography for structural and microcirculatory retinal disorders assessment in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022; 1: 39–48. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-39-48>

Corresponding author: Irina G. Trifanenkova, itrifanenkova@rambler.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ) – один из современных и высокотехнологичных диагностических методов в офтальмологии, обеспечивающий детальную визуализацию состояния внутренних структур глаза [1, 2].

Метод оптической когерентной томографии в ангиорежиме (ОКТ-А) позволяет исследовать сосудистую сеть сетчатки и хориоидеи на разных уровнях благодаря селекции кровеносных сосудов от окружающих тканей путем отслеживания движения элементов крови по сосуду [3, 4].

Являясь альтернативой флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ), ОКТ-А обладает рядом преимуществ. Это неинвазивный метод исследования, без применения флюоресцентных красителей, при этом процедура проводится относительно быстро, с возможностью многократного повторения. Метод позволяет послойно визуализировать сосудистую сеть сетчатки, проводить ее количественный анализ: оценку плотности микрососудистого русла и измерение площади зон неперфузии [5].

Активно применяясь во взрослой медицине, в настоящее время СОКТ и ОКТ-А постепенно занимают свое место и в различных направлениях детской офтальмологии.

Применительно к ретинопатии недоношенных (РН), сосудисто-пролиферативному заболеванию, требующему тщательной характеристики всех составляющих сосудистой сети сетчатки, в том числе и микроциркуляторного русла, ОКТ-А можно считать одним из наиболее перспективных методов ее оценки. При этом особого внимания заслуживает наиболее агрессивная и молниеносная форма заболевания – задняя агрессивная РН, которая была выделена в Международной классификации

РН 2005 г. (The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited, 2005) [6].

Задняя агрессивная РН чаще всего наблюдается у глубоко недоношенных детей, имеет стремительное течение без типичного прогрессирования от стадии к стадии, как при классической РН, и может спрессировать до воронкообразной отслойки сетчатки в течение 1–2 недель с момента выявления [7].

Отечественными специалистами в клинко-морфометрической классификации были выделены ранние и выраженные клинические проявления задней агрессивной РН [8]. При этом принципиально важной задачей является выявление ранних стадий, поскольку их своевременное лечение имеет наиболее благоприятный прогноз. Кроме того, применение методов СОКТ и ОКТ-А является актуальным и в изучении тяжести нарушений микроциркуляторного русла при развитых стадиях задней агрессивной РН.

ЦЕЛЬ

Методом СОКТ с функцией ангиографии выявить структурные и микрососудистые изменения сетчатки у детей с ранними и выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

СОКТ сетчатки выполнена 40 недоношенным детям (40 глаз) с задней агрессивной РН, из них в ангиорежиме – у 7 детей, рожденных на сроке гестации 25–28 недель, с массой тела при рождении 680–1350 г. Возраст на момент исследования составил 5–11 недель, что соответствовало 33–39 неделям постконцептуального воз-

Таблица

Средние значения ($M \pm m$) количественных характеристик СОКТ и ОКТ в ангиорежиме у детей с задней агрессивной РН и в группе сравнения

Table

Mean values ($M \pm m$) of quantitative characteristics of SOCT and OCT-A in infants with aggressive posterior ROP and in the comparison group

Показатель Indicator	Группа сравнения Comparison group		Задняя агрессивная РН Aggressive posterior ROP	
	недонош. без РН Premature without ROP	3-я стадия небл. тип Stage 3 unfavorable type	ранн. проявл. early features	выраж. проявл. pronounced features
N (кол-во глаз СОКТ/ОКТ-А) N (number of eyes SOCT/OCT-A)	10/10	23/10	15/4	25/3
Толщина сетчатки в фовеа, мкм Retinal thickness in fovea, microns	180±6,14	347±12,671	241±13,09	282±33,44
Площадь ФАЗ, мм ² FAZ area, mm ²	0,340±0,01	0,054±0,06	0	0
Периметр ФАЗ, мм FAZ perimeter, mm	2,235±0,05	0,93±0,05	0	0
Плотность сосудов поверхностного сплетения, % Vessels sensity in superficial plexus, %	фовеа fovea	35,7±1,54	40,7±0,31	37,7±0,2
	парафовеа parafovea	40,1±3,4	44,4±1,42	45,4±1,2
Плотность сосудов глубокого сплетения, % Vessels sensity in deep plexus, %	фовеа fovea	32,7±0,67	42,0±1,5*	39,0±1,5*
	парафовеа parafovea	38,6±1,3	47,5±1,65*	49,5±1,3*

Примечание: * – достоверные различия с данными у недоношенных детей без РН ($p < 0,05$).Note: * – significant differences with the data in premature infants without ROP ($p < 0,05$).

раста (ПКВ). Ранние клинические проявления задней агрессивной РН были у 15 детей, из них ОКТ-А выполнена 4 детям, выраженные клинические проявления – у 25 детей, из них ОКТ-А проведена у 3.

В группу сравнения были включены 10 недоношенных детей (10 глаз) без признаков РН, а также 23 ребенка (23 глаза) с неблагоприятным типом течения 3-й, наиболее тяжелой, стадии классической активной РН [9]. Срок гестации варьировал от 27 до 32 недель, масса тела при рождении – от 720 до 2030 г. Всем пациентам группы сравнения была проведена СОКТ, из них в ангиорежиме – 10 пациентам без РН и 10 пациентам с 3-й стадией заболевания. Возраст на момент исследования соответствовал таковому у детей с задней агрессивной РН.

Обследование проводилось на приборе RTVue XR Avanti Angiovue (Optovue, США). Оценивались площадь и периметр фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), толщина сетчатки в фовеа, плотности поверхностного и глубокого сплетений в фовеа и парафовеа, наличие или отсутствие интравитреальных, эпиретинальных и ретинотриальных неоваскулярных комплексов.

Все исследования осуществлялись после получения письменного информированного добровольного согласия от родителей или законных представителей ребенка под контролем анестезиолога-реаниматолога.

Для сокращения анестезиологической нагрузки исследование проводилось в положении ребенка лежа на боку на специальном столике-подставке, при этом топическая интерпретация результатов осуществлялась с учетом поворота получаемых сканов на 90°.

Особенностью проведения исследования у маловесных детей являлось отсутствие фиксации взора, что приводило к необходимости выведения глазного яблока в правильное положение с помощью склерального пинцета и использования векорасширителей. Это, в свою очередь, приводило к быстрому «пересыханию роговицы» и потере прозрачности эпителия, что требовало частых (каждые 40–60 с) инстилляций слезозаместителей.

У всех детей для анализа использовались только высококачественные изображения одного глаза, при одинаковом качестве изображения в обоих глазах анализируемый глаз выбирался случайным образом.

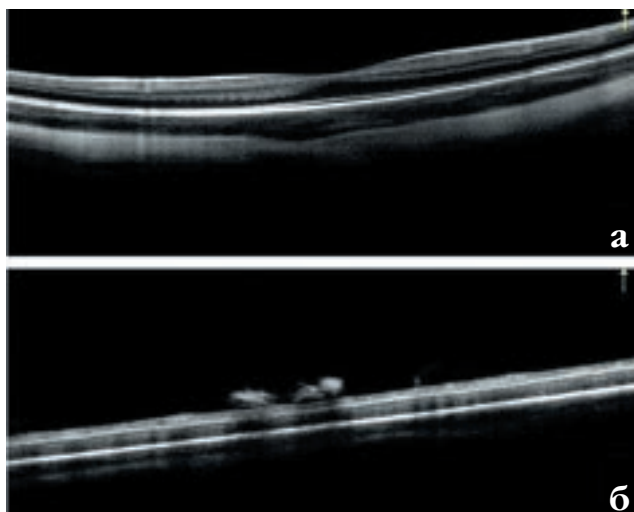


Рис. 1. ОКТ на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН: незрелая макулярная область, увеличение рефлексивности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека (а); участки локальной эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных конгломератов с узким основанием (б)

Fig. 1. OCT at the stage of early clinical feature of aggressive posterior ROP: immature macular region, increased reflexivity of the inner layers of the retina due to ischemic edema (a); areas of local epiretinal proliferation in the form of mushroom-shaped conglomerates with a narrow base (b)

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 13.3 (Tibco Software Inc., США). Для характеристики статистических рядов распределения использовались средние значения (M) и средняя ошибка среднего (m). Для определения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Поскольку исследуемые группы параметров не имели нормального распределения, для попарного сравнения показателей СОКТ и ОКТ в ангиорежиме у детей с задней агрессивной РН с данными в группе сравнения применяли критерий Манна–Уитни (U). Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе исследования количественные параметры СОКТ и ОКТ в ангиорежиме представлены в *таблице*.

На стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН (15 глаз), по данным СОКТ, дифференцировка сетчатки на слои нарушена не была, однако выявлялись признаки незрелости сетчатки: персистенция внутренних слоев в фовеа, снижение толщины наружного ядерного слоя. Фовеальный профиль был сглажен, толщина сетчатки в фовеа достигала $241 \pm 13,09$ мкм. Определялись участки неравномерного уплот-

нения внутренней пограничной мембраны и неравномерного увеличения рефлексивности внутренних слоев сетчатки за счет ишемического отека. В пределах перифовеальной области отмечались множественные локальные гиперрефлексивные участки во внутренних слоях сетчатки, экранирующие подлежащие слои, некоторые из них проминировали над поверхностью сетчатки. На 11 глазах (73%) в васкуляризированной зоне сетчатки ближе к границе с аваскулярной сетчаткой были выявлены участки эпиретинальной пролиферации в виде грибовидных образований низкой рефлексивности высотой от 30 до 45 мкм с узким основанием (от 26 до 50 мкм) (*рис. 1*).

В режиме ОКТ-А (4 глаза) отмечалось отсутствие аваскулярной зоны в пределах фовеа с прорастанием в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интратретинальной неоваскуляризации в виде «клубков». Во всех сегментах в пределах перифовеа в поверхностном сосудистом сплетении визуализировались участки в виде хаотичной сети анастомозирующих капилляров (интратретинальные неоваскулярные комплексы) и множественные артериоло-веноулярные шунты. Обращало на себя внимание, что в пределах фовеа и перифовеа участков эпиретинальной неоваскуляризации выявлено не было.

Отмечалось расширение капилляров поверхностного и глубокого сплетений сетчатки. Средние значения плотности капилляров поверхностного сплетения в фовеа составили $40,7 \pm 0,31$, в парафовеа – $44,4 \pm 1,42$, что не имело достоверных различий с недоношенными без РН ($p > 0,05$). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была большей, чем в поверхностном ($42,0 \pm 1,5$ и $47,5 \pm 1,65$ соответственно), и достоверно превышала значения у недоношенных без РН ($p = 0,021$ и $0,019$) (*рис. 2*).

У 25 детей (25 глаз) с более выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН (стадия манифестации и развитая стадия) при проведении СОКТ определялись изменения, специфичные для незрелой сетчатки, аналогичные выявленным на глазах с ранними клиническими проявлениями. Во всех случаях имел место кистозный отек макулы, сопровождающийся увеличением толщины сетчатки в фовеа до $282 \pm 13,44$ мкм. Характерным было расширение ретинальных сосудов сетчатки, их полнокровие и выстояние над поверхностью сетчатки до 40 мкм (*рис. 3*).

Обращало на себя внимание выявление множественных зон эпиретинальной пролиферации по всей площади васкуляризированной сетчатки в виде «грибовидных» и «хлопьевидных» конгломератов высотой от 50 до 130 мкм и площадью от 20 до 50 мкм². Во всех случаях участки эпиретинальной неоваскуляризации «приподнимали» гиаловидную мембрану стекловидного тела, которая имела зоны неравномерного уплотнения (*рис. 4*). Данный факт свидетельствует о том, что уже на ранних стадиях заболевания стекловидное тело вовлечено в патологический процесс.

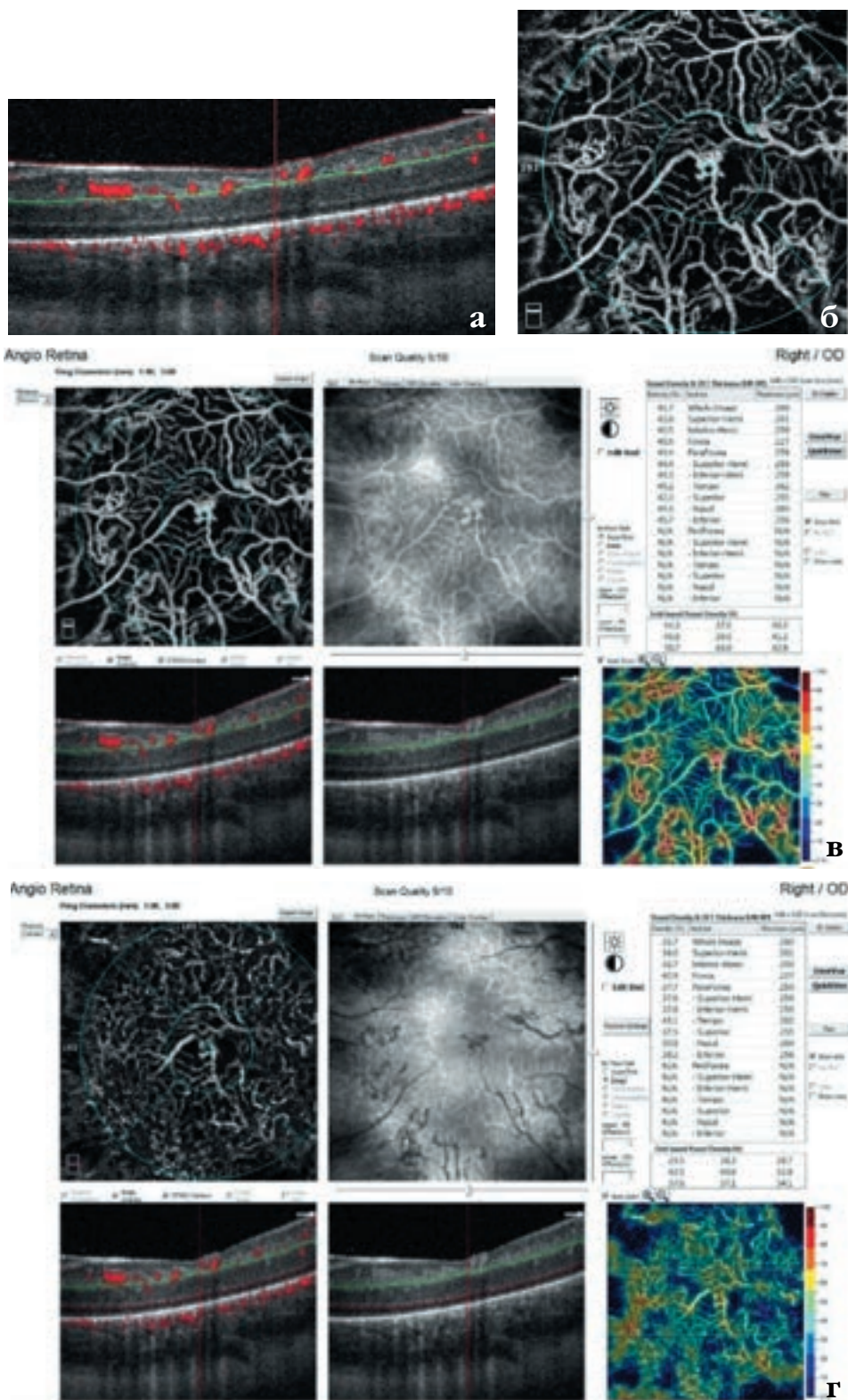


Рис. 2. ОКТ в ангиорежиме на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН. ОКТ: а) локальные гиперрефлективные участки, экранирующие подлежащие слои сетчатки; б) ОКТ-А: отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее сосудов, формирующих множественные артериоло-венулярные шунты и зоны интравитреальной неоваскуляризации в виде «клубков»; в) ОКТ-А поверхностного сосудистого сплетения; г) ОКТ-А глубокого сосудистого сплетения. Расширение сосудов поверхностного и глубокого сплетения сетчатки

Fig. 2. OCT-A at the stage of early clinical features of aggressive posterior ROP. SOCT: a) local hyperreflective areas that screen the underlying layers of the retina; б) OCT-A: FAZ absence with the growth of vessels forming multiple arteriolo-venular shunts and zones of intraretinal neovascularization in the form of «tangles»; в) OCT-A of the superficial plexus; г) OCT-A of the deep plexus. Vasodilation of the superficial and deep plexus of the retina

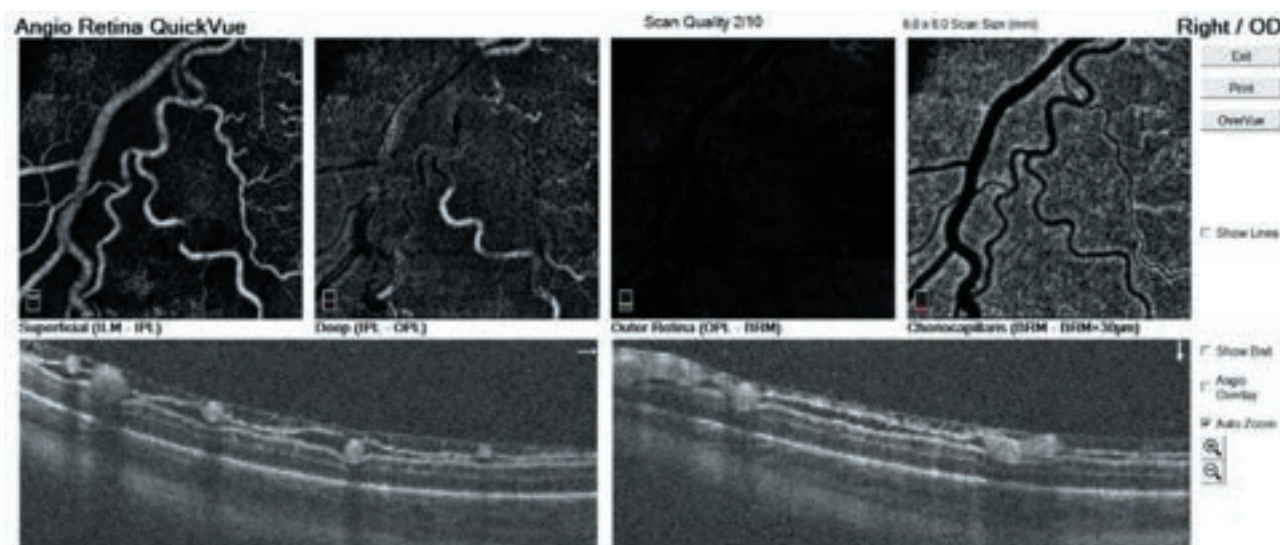


Рис. 3. ОКТ в ангиорежиме при выраженных клинических проявлениях задней агрессивной РН: расширение ретинальных сосудов сетчатки, их полнокровие и выстояние над поверхностью сетчатки

Fig. 3. OCT-A with pronounced clinical features of aggressive posterior ROP: dilation of retinal vessels of the retina, their full blood and standing above the surface of the retina

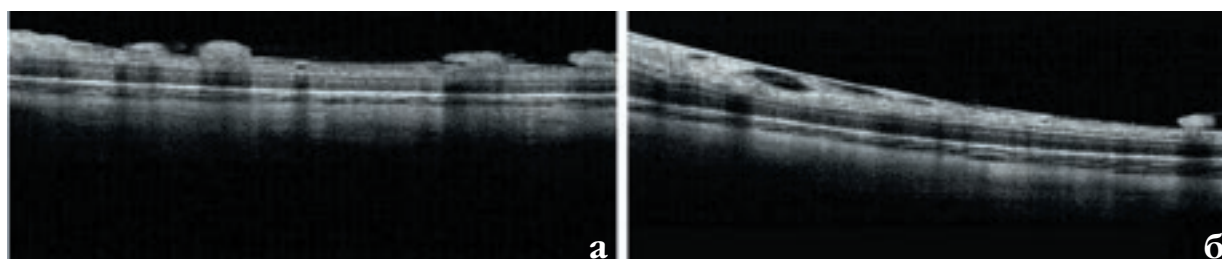


Рис. 4. ОКТ на стадии манифестации задней агрессивной РН: а) участки эпиретинальной пролиферации в виде оптически неоднородных грибовидных образований на поверхности сетчатки с широким и узким основанием; б) зоны эпиретинальной пролиферации в виде образований неоднородной оптической плотности на поверхности сетчатки, приподнимающих заднюю гиалоидную мембрану с участками неравномерного уплотнения

Fig. 4. SOCT at manifestation stage of aggressive posterior ROP: а) areas of epiretinal proliferation in the form of optically inhomogeneous mushroom-shaped formations on the retinal surface with a wide and narrow base; б) areas of epiretinal proliferation as formations of inhomogeneous optical density on the retinal surface, raising the posterior hyaloid membrane with areas of uneven compaction

На границе с аваскулярной зоной сетчатки определялись эпиретинальные неоваскулярные комплексы, имеющие тенденцию к слиянию и образованию массивных плоскостных пролифератов (с шириной основания до 1300 мкм), приподнимающих заднюю гиалоидную мембрану, которая была не только неравномерно уплотнена, но также имела участки расслоения. У всех детей циркулярно определялся вал экстраретинальной пролиферации в виде локального утолщения сетчатки и «гребня» пролиферативной ткани высотой до 290 мкм (рис. 5).

На 8 глазах (32%) было выявлено прорастание неоваскулярных комплексов по задней гиалоидной мембране в полость стекловидного тела. Во всех случаях задняя

гиалоидная мембрана была утолщена до 20–55 мкм и имела высокую оптическую плотность. В области образования ретиновитреальной пролиферации формировались участки локальной тракции сетчатки с зонами тракционного ретиношизиса (рис. 6).

В режиме ОКТ-А (выполнена на 3 глазах) определялось грубое нарушение архитектоники микроциркуляторного русла: расширение сосудов поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, хаотичная их направленность, появление множественных шунтов. В периферее выявлялись участки с резко сниженной плотностью капилляров. Имело место отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее шунтирующих сосудов (рис. 7а). Средние значения плотности капилляров поверхност-

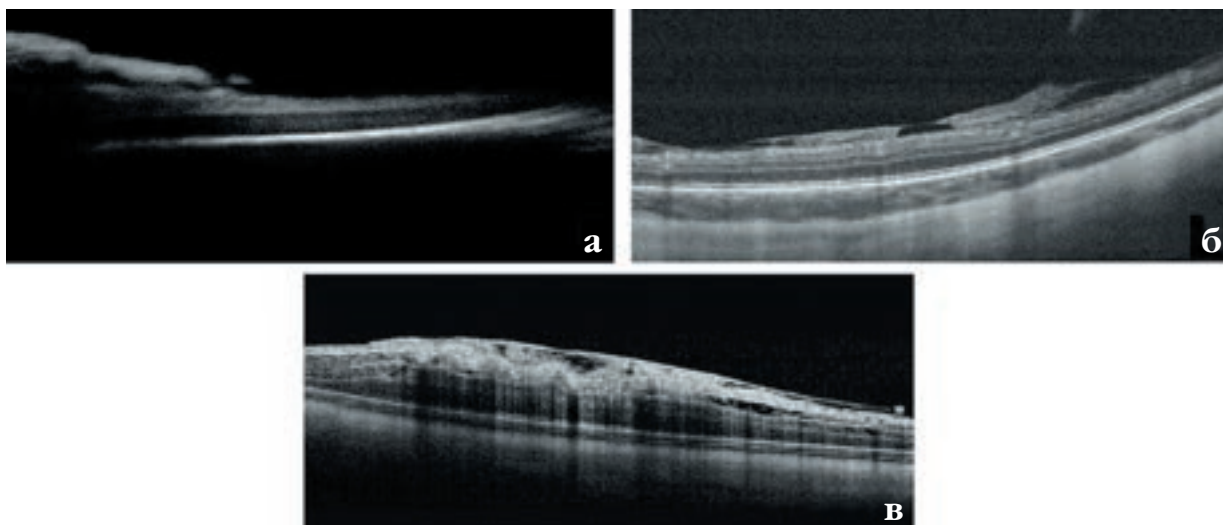


Рис. 5. ОКТ на развитой стадии задней агрессивной РН: а) зона плоскостной эпиретиальной пролиферации в виде оптически плотной мембраны перед валом ЭРП; б) сливные зоны эпиретиальной пролиферации в виде плоскостных гиперрефлективных мембран на поверхности сетчатки, приподнимающих заднюю гиалоидную мембрану с участками ее неравномерного уплотнения; в) сливная эпиретиальная пролиферация в виде мембран на поверхности сетчатки, имеющих неоднородную оптическую плотность и приподнимающих неравномерно уплотненную заднюю гиалоидную мембрану с участками расслоения, зоны тракционного ретиношизиса

Fig. 5. SOCT at the advanced stage of aggressive posterior ROP: а) zone of planar epiretinal proliferation in the form of an optically dense membrane in front of the proliferation ridge; б) confluent zones of epiretinal proliferation in the form of planar hyperreflective membranes on the retinal surface, raising the posterior hyaloid membrane with areas of its uneven compaction; в) confluent epiretinal proliferation in the form of membranes on the retinal surface, having a non-uniform optical density and lifting an unevenly compacted posterior hyaloid membrane with areas of delamination, zones of traction retinoschisis

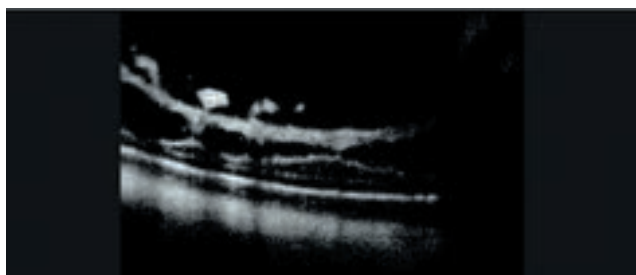


Рис. 6. ОКТ грубых структурных нарушений сетчатки и витреоретиального интерфейса при задней агрессивной РН: ретиновитреальная пролиферация с разрастанием неоваскулярных комплексов по утолщенной и оптически плотной задней гиалоидной мембране, участки тракционного ретиношизиса

Fig. 6. SOCT of gross structural disorders of the retina and vitreoretinal interface in aggressive posterior ROP: retinovitreal proliferation with the growth of neovascular complexes along the thickened and optically dense posterior hyaloid membrane, areas of traction retinoschisis

ного сплетения в фовеа составили $37,7 \pm 0,2$, в парафовеа – $45,4 \pm 1,2$, что не имело достоверных различий с данными, полученными у недоношенных детей без РН ($p > 0,05$). Плотность капилляров в глубоком сосудистом сплетении в фовеа и парафовеа была большей, чем в поверхностном, и составила $39,0 \pm 1,5$ и $49,5 \pm 1,3$ соответственно, достоверно превышая значения у недоношенных без РН ($p = 0,021$ и $p = 0,009$).

Для оценки степени нарушения микроциркуляции в зонах сосудистых аркад было проведено исследование в ангиорежиме с захватом зоны сканирования размером 6×6 мм. Выявлялись расширенные и извитые магистральные сосуды, нарушение архитектоники поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, множественные интра- и эпиретиальные неоваскулярные комплексы (рис. 7).

Полученные данные свидетельствуют о крайне тяжелом изменении структурного состояния сетчатки и ее микроциркуляторного русла у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН.

Дополнительно нами был проведен статистический анализ количественных показателей у пациентов с задней агрессивной РН в сравнении с пациентами, у которых наблюдались наиболее тяжелые клинические проявления классической формы РН – с 3-й стадией с неблагоприятным течением.

У детей с задней агрессивной РН ($n=7$) регистрировалась достоверно большая плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа по сравнению с неблагоприятным типом течения 3-й стадии ($p=0,017$), а также достоверно большая плотность сосудов глубокого сплетения в парафовеа ($p=0,044$).

Статистически значимых различий в значениях толщины сетчатки в фовеа, плотности сосудов поверхностного сплетения в парафовеа и плотности сосудов глубокого сплетения в фовеа при задней агрессивной РН

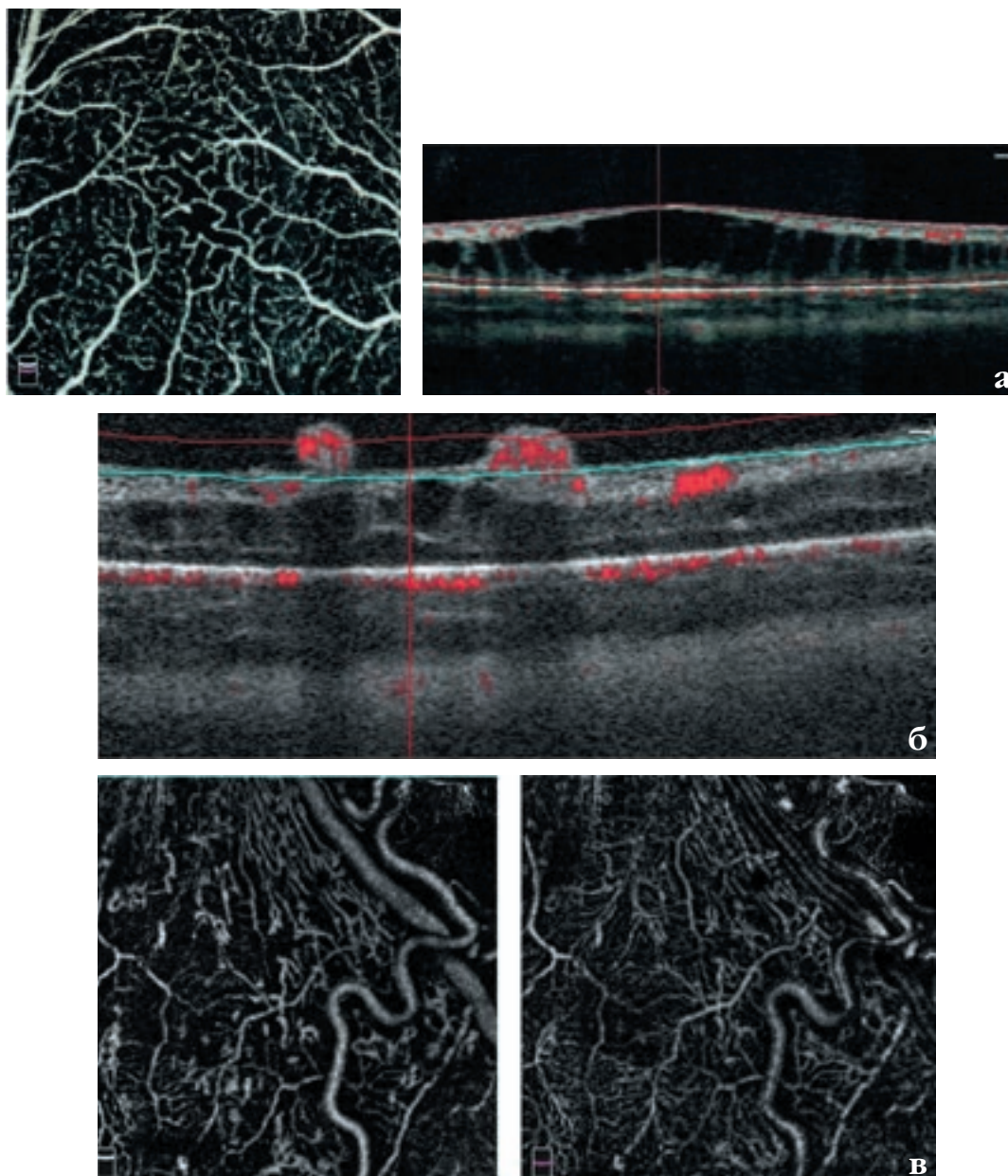


Рис. 7. ОКТ в ангиорежиме на стадии манифестации задней агрессивной РН: а) отсутствие ФАЗ с прорастанием в нее шунтирующих сосудов, кистозный отек в фовеа; б) множественные интра- и эпиретинальные неоваскулярные комплексы; в) грубое нарушение архитектоники поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, расширенные и извитые сосуды верхне-височной сосудистой аркады

Fig. 7. OCT-A at the stage of manifestation of aggressive posterior ROP: а) FAZ absence with the growth of shunt vessels into it, cystic edema in the fovea; б) multiple intra- and epiretinal neovascular complexes; в) gross violation of the architectonics of the superficial and deep plexuses, dilated and convoluted vessels of the superior-temporal vascular arcade

и при неблагоприятном типе течения 3-й стадии активной РН не было ($p > 0,05$).

Безусловной и достоверной отличительной особенностью задней агрессивной РН было полное отсутствие ФАЗ ($p = 0,006$). Однако тенденция к исчезновению ФАЗ прослеживалась и при неблагоприятном течении 3-й стадии: размеры ФАЗ были минимальными: площадь ФАЗ – $0,054 \pm 0,06$ мм², периметр ФАЗ – $0,93 \pm 0,05$ мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

В педиатрической практике применение ОКТ находится в стадии развития, ограничиваясь в основном оценкой нормального и патологического развития фовеальной зоны [10].

В литературе имеются небольшое количество статей о проведении ОКТ-А у пациентов с активной РН [11, 12].

Применение ОКТ-А при задней агрессивной РН описано лишь в двух публикациях [13, 14].

В одной из них (2016) авторы сообщили о клиническом случае задней агрессивной РН у пациентки, родившейся на 30-й неделе беременности с массой 1100 г, которой на 26-й день жизни была выполнена лазерная коагуляция сетчатки [13]. Через 7 дней на снимках ОКТ-А визуализировалась ветвящаяся сосудистая сеть, соответствующая плоской неоваскуляризации в поверхностном капиллярном сплетении. В более глубоких капиллярных сплетениях ОКТ-А также демонстрировала наличие грубых изменений. Пациентке была проведена дополнительная лазерная коагуляция плоской неоваскуляризации спустя 2 и 10 дней. Была выполнена повторная ОКТ, включая исследование в ангиорежиме. На сканах ОКТ не было видно плоской неоваскуляризации. ОКТ-А поверхностного капиллярного сплетения показала, что плоская неоваскуляризация уменьшилась, нарушений в глубоком капиллярном сплетении не обнаружено. Было сделано заключение о том, что ОКТ-А позволяет получать изображения глубоких капилляров сосудистой сети сетчатки в трех измерениях и значительно расширяет диагностические возможности при данном заболевании.

В другой статье (2020) авторы описали применение ОКТ, в том числе в ангиорежиме, для визуализации медленно прогрессирующего перифовального сосудистого образования у ребенка с задней агрессивной РН, получавшего бевацизумаб [14]. Ими отмечено обширное шунтирование в мелких и крупных сосудах сетчатки как до, так и после лечения, а также показаны морфологические различия между остановленными и растущими капиллярами сетчатки. По мнению авторов, интравитреальная инъекция бевацизумаба приводила к уменьшению дилатации шунтирующих сосудов сетчатки.

В проведенном нами исследовании методами СОКТ и ОКТ в ангиорежиме были выявлены грубые структурные и микрососудистые нарушения у детей с ранними и выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН.

Особенно необходимо отметить трудоемкость выполнения ОКТ-А у маловесных детей, у которых чаще всего и развивается задняя агрессивная РН, что требует тщательной отработки и соблюдения протокола исследования. Однако получаемые данные предоставляют информацию о состоянии микроциркуляторного русла сетчатки, недоступную для других методов, включая ФАГ глазного дна, которая, помимо этого, требует системного введения контрастного вещества.

Результаты данного исследования показали, что ранние клинические проявления задней агрессивной РН характеризовались отсутствием аваскулярной зоны в фовеа, расширением сосудов поверхностного и глубокого сплетений сетчатки, наличием интравитреальной неоваскуляризации в перифовее и множественных артериоло-венулярных шунтов.

Следует обратить внимание, что расширение капилляров, по мнению акад. А.М. Чернух (1975), является характерным для состояния венозного застоя и повышения венозного давления [15]. В наших предыдущих исследованиях по цифровой морфометрии магистральных сосудов сетчатки расширение вен как симптом венозного застоя также был отмечен в качестве характерного для задней агрессивной РН признака [16].

Отсутствие аваскулярной зоны у детей с задней агрессивной РН сопровождалось прорастанием в нее сосудов, формирующих шунты и зоны интравитреальной неоваскуляризации. Во всех сегментах в пределах перифовее в поверхностном сосудистом сплетении визуализировались участки в виде хаотичной сети анастомозирующих капилляров (интравитреальные неоваскулярные комплексы) и множественные артериоло-венулярные шунты.

Тяжесть патологического процесса у детей с выраженными клиническими проявлениями задней агрессивной РН отражало развитие массивной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса, а также наличие участков ретиношизиса, свидетельствующих о высоком риске развития отслойки сетчатки.

В целом выявленные у пациентов с задней агрессивной РН структурные и микрососудистые изменения носили ещё более критический характер, чем при тяжелом, неблагоприятном, течении 3-й стадии классической РН, что было достоверно показано в ходе сравнительного статистического анализа количественных параметров СОКТ и ОКТ в ангиорежиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования методами СОКТ и ОКТ в ангиорежиме позволили выявить грубую структурную и микрососудистую патологию сетчатки у детей с задней агрессивной РН.

Было установлено, что данная форма РН характеризуется ярко выраженными структурными изменениями в виде отсутствия фовальной аваскулярной зоны и наличия массивной неоваскуляризации, затрагивающей все структуры витреоретинального интерфейса.

Учитывая серьезные структурные и микрососудистые изменения, выявляемые уже на ранних стадиях задней агрессивной РН, становится очевидной и бесспорной важность как можно более ранней диагностики данного заболевания, а следовательно, и более раннего лечения, что играет ключевую роль в создании благоприятных условий для развития зрительных функций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang J, Yin LR. The Application of Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Diseases. J Ophthalmol. 2020;2020:9503795. doi: 10.1155/2020/9503795

2. Abraham AG, Guo X, Arsiwala LT, Dong Y, Sharrett AR, Huang D, You Q, Liu L, Lujan BJ, Tomlinson A, Mosley T, Coresh J, Jia Y, Mihailovic A, Ramulu PY. Cognitive decline in older adults: What can we learn from optical coherence tomography (OCT)-based retinal vascular imaging? *J Am Geriatr Soc*. 2021. doi: 10.1111/jgs.17272
3. Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(3): 43–49. [Yurieva TN, Zhukova SI. OCT angiography in a comprehensive assessment of hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(3): 43–49. (In Russ.)] doi: 0.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49
4. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11): 2196–2203. doi: 10.1097/IAE.0000000000000635
5. Аникина М.А., Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике. *Практическая медицина*. 2018;18(3): 7–10. [Anikina MA, Matnenko TYu, Lebedev OI. Optical coherence tomography angiography: a promising method in the ophthalmological diagnostics. *Practical Medicine*. 2018;18(3): 7–10. (In Russ.)]
6. International committee for the classification of retinopathy of prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7): 991–999. doi: 10.1001/archoph.123.7.991
7. Vander JF, Handa J, McNamara JA, Trese M, Spencer R, Repka MX, Rubsamen P, Li H, Morse LS, Tasman WS. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology*. 1997;104(11): 1731–1735. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30034-7
8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2013;(2): 68–72. [Tereshchenko AV, Belyu YuA, Tereshchenkova MS, Trifanenkova IG. Aggressive posterior retinopathy of prematurity classification. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;(2): 68–72. (In Russ.)]
9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008;1: 32–34. [Tereshchenko AV, Belyu 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. Vinekar A, Mangalesh Shwetha, Jayadev Chaitra, Maldonado RS, Bauer N, Toth CA. Retinal imaging of infants on spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 782420. doi: 10.1155/2015/782420
11. Bowl W, Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, Andrass-Darida M, Lorenz B. OCT Angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(9): 972–978. doi: 10.1016/j.oret.2018.02.004
12. Campbell JP, Nudelman E, Yang J, Tan O, Chan RVP, Chiang MF, Huang D, Liu G. Handheld optical coherence tomography angiography and ultra-wide-field optical coherence tomography in retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9): 977–981. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2481
13. Vinekar A, Chidambara L, Jayadev C, Sivakumar M, Webers CAB, Shetty B. Monitoring neovascularization in aggressive posterior retinopathy of prematurity using optical coherence tomography angiography. *J AAPOS*. 2016;20(3): 271–274. doi: 10.1016/j.jaapos.2016.01.013
14. Chen X, Imperio R, Seely K, Viehland C, Izatt J, Prakashakorn S, Freedman S, Toth C. Slow progressive perifoveal vascular formation in an infant with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2020;24(5): 323–326. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.07.007
15. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: «Медицина»; 1975. [Chernukh A.M., Alexandrov P.N., Alekseev O.V. *Mikrocirkulyaciya*. M.: «Medicine»; 1975. (In Russ.)]
16. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Цифровая морфометрия ретинальных сосудов в анализе результатов лазерного лечения ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2014;2:

44–50. [Tereshchenko AV, Belyu YuA, Isayev SV, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS. Retinal vessels digital morphometry in analysis of laser treatment results in retinopathy of prematurity. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;2: 44–50. (In Russ.)]

Информация об авторах

Ирина Георгиевна Трифаненкова, к.м.н., itrifanenkova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Александр Владимирович Терещенко, д.м.н., kl@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Елена Владимировна Ерохина, врач-офтальмолог, nauka@mntk.kaluga.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Information about the authors

Irina G. Trifanenkova, Candidate of Medical Sciences, itrifanenkova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Alexander V. Tereshchenko, Doctor of Science (Medicine), kl@eye-kaluga.com, <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Elena V. Erokhina, ophthalmologist, nauka@mntk.kaluga.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Вклад авторов в работу:

И.Г. Трифаненкова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

А.В. Терещенко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Е.В. Ерохина: сбор, анализ и обработка материала, редактирование.

Authors' contribution:

I.G. Trifanenkova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, editing.

A.V. Tereshchenko: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

E.V. Erokhina: collection, analysis and processing of material, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 18.09.2021

Переработана: 28.10.2021

Принята к печати: 15.12.2021

Originally received: 18.09.2021

Final revision: 28.10.2021

Accepted: 15.12.2021

Научная статья
УДК 617.735-002:616.379-008.64
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-49-53

Влияние диабетической ретинопатии на внутриглазное давление при терапии кортикостероидами

Елена Николаевна Хомякова, Игорь Анатольевич Лоскутов, Диана Алеттиновна Аслан
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка влияния сахарного диабета (СД) различного типа, диабетической ретинопатии, кратности интравитреальных инъекций (ИВИ) препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию и ее коррекцию. **Материал и методы.** Выполнено 179 ИВИ препарата Озурдекс® 148 пациентам (66 мужчин, 82 женщины) в возрасте 53,5 (39/69) года. Однократное введение проведено 123 пациентам (123 глаза), два введения и более – 25 пациентам (25 глаз). Пациенты были разделены по типам диабета и стадиям ретинопатии: неproлиферативная диабетическая ретинопатия (19,5% пациентов), пролиферативная диабетическая ретинопатия (44%), пролиферативная диабетическая ретинопатия (36,5%). Уровень внутриглазного давления (ВГД) исследовали до ИВИ, на следующий день и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии применяли местные ингибиторы карбоангидразы как моно, так и в комбинации с β -адреноблокаторами по стандартной схеме. **Результаты.** Офтальмогипертензия выявлена у 33% пациентов (после первой инъекции в 91% случаев, после второй инъекции в 9%) и была стабилизирована медика-

ментозно. Пациентам с ранее проведенной лазерной коагуляцией сетчатки не потребовалась комбинированная медикаментозная терапия. Средние значения офтальмотонуса у всех пациентов имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Катаракта была диагностирована в 57% случаев, факосмульсификация катаракты после первой ИВИ проведена в 7%, после второй инъекции – в 15% случаев. Коэффициент корреляции (r) между уровнем ВГД до и после лечения составил $-0,0221$. Статистической взаимосвязи между развитием офтальмогипертензии и количеством полученных инъекций препарата Озурдекс® выявлено не было. **Заключение.** Подъем ВГД после введения интравитреально имплантата Озурдекс® на 10% диагностировался чаще у пациентов с СД 1-го типа и в 54% случаев приходился на долю пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмогипертензия поддавалась медикаментозной коррекции в течение 3–11 месяцев и у 1/2 больных компенсировалась самостоятельно. Корреляции между гипертензией и количеством инъекций препарата Озурдекс® не было выявлено.

Ключевые слова: макулярный отек, офтальмогипертензия, эндовитреальные инъекции, интравитреальный биодegradируемый имплантат дексаметазона ■

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А., Аслан Д.А. Влияние диабетической ретинопатии на внутриглазное давление при терапии кортикостероидами. Офтальмохирургия. 2022;1: 49–53. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-49-53>

Автор, ответственный за переписку: Елена Николаевна Хомякова, veritas.elena@gmail.com

ABSTRACT

Original article

Diabetic retinopathy impact on intraocular pressure during corticosteroid therapy

Elena N. Khomyakova, Igor A. Loskutov, Diana A. Aslan

Moscow Regional Research and Clinical Institut, Moscow, Russian Federation

Purpose. Evaluation the impact of various types of diabetes mellitus, diabetic retinopathy and frequency of IVI injections of Ozurdex® on ophthalmic hypertension and its correction. **Material and methods.** 179 intravitreal injections of Ozurdex® in 148 patients (men – 66, women – 82) at the age of 53.5 (39/69) years have been performed. 123 patients (123 eyes) have undergone one surgery, 25 patients (25 eyes) have undergone two or more surgeries. The patients have been

divided according to the types of diabetes and stages of retinopathy: non-proliferative diabetic retinopathy 19.5%, preproliferative diabetic retinopathy 44%, proliferative diabetic retinopathy 36.5% of patients, respectively. IOP level has been investigated before IVI, the next day, and 1 month after injection. In cases of ocular hypertension, local carbonic anhydrase inhibitors were used both mono and in combination with beta-adrenoblockers according to the standard scheme.

Results. Ophthalmic hypertension has been detected in 33% of patients, after the first injection in 91% of cases, and after the second injection in 9% of cases, and has been stabilized with medication. Patients who have undergone laser photocoagulation did not require combined drug therapy. The mean values of the ophthalmotonus of all patients tended to decrease ($p < 0.01$). Cataract has been diagnosed in 57% of cases, phacoemulsification after the first IVI has been performed in 7%, and in 15% of cases after the second injection. The correlation coefficient between the IOP level before and after treatment was $r = -0.0221$. There was no statistical relationship between the

development of ophthalmic hypertension and the number of Ozurdex® injections received. **Conclusion.** The rise in intraocular pressure, after the intravitreal injection of the Ozurdex® implant, is diagnosed 10% more often in patients with type I diabetes and in 54% of cases it was the share of preproliferative diabetic retinopathy. Ophthalmic hypertension was amenable to drug therapy within 3–11 months and compensated independently in half of patients. No correlation between hypertension and the number of Ozurdex® injections was found.

Key words: macular edema, intraocular pressure, endovitrealtreatment, intravitreal biodegradable Dexamethasone implant (DexDDS) ■

For citation: Khomyakova E.N., Loskutov I.A., Aslan D.A. Effect of diabetic retinopathy on intraocular pressure during corticosteroid therapy. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 49–53. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-49-53>
Corresponding author: Elena N. Khomyakova, veritas.elena@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетическая ретинопатия относится к микро-сосудистым осложнениям сахарного диабета (СД), в основе ее патогенеза лежит ишемия, развивающаяся вследствие окклюзии капилляров сетчатки. Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия, макулярный отек и их осложнения) являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах [1, 2], распространенность диабетического макулярного отека (ДМО) увеличивается с тяжестью ангиоретинопатии и длительностью СД [3].

Место терапии первой линии ДМО заняли интравитреальные лекарственные препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и имплантат кортикостероида замедленного высвобождения), требующие регулярного и систематического введения, однако препарат Озурдекс® позволяет поддерживать фармакологически значимые концентрации в течение более длительного периода.

Офтальмогипертензия [4, 5] описана как основной побочный эффект кортикостероидных препаратов, вводимых интравитреально (интравитреальные инъекции, ИВИ), и развивается в 0–30% случаев [6–9]. Повышение внутриглазного давления (ВГД) более 15 мм рт.ст. от исходного наблюдается у всех пациентов с глаукомой, однако компенсация возможна медикаментозно с помощью комбинированных гипотензивных средств [10].

В литературе данные о транзиторном повышении офтальмотонуса сильно разнятся, описывается сохраняющаяся гипертензия более чем на 10 мм рт.ст. от исходного в 10,0–27,7% [11, 12], при этом коррекция состояния в 97% случаев обеспечивается применением местной медикаментозной монотерапии [13]. Длительность лечения ДМО и высокий процент развития гипертензии, связанный с возможным увеличением резистентности оттока внутриглазной жидкости из-за изменений микро-

структуры трабекулярной сети, появления отложений, подавления активности протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулярной сети [14], требует постоянного мониторинга. Необходимо определить связь, а также отследить развитие гипертензии с возможным эффектом многократных введений и особенностей клинических проявлений диабетической ретинопатии.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния СД различного типа, диабетической ретинопатии, кратности ИВИ препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию и ее коррекцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одноцентровое ретроспективное исследование проведено в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ). В исследование включены 148 пациентов (148 глаз), в том числе 66 мужчин (44,5%), 82 женщины (55,5%), в возрасте 53,5 (39/69) года: с СД 1-го типа 32 пациентов и СД 2-го типа 116 пациентов. Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) диагностирована у 29 пациентов, препролиферативная диабетическая ретинопатия (ПрепДР) у 65, пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) у 54 пациентов. Длительность заболевания СД составила 13 (6/19) лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 7,9% (6,5/9). Из исследования были исключены пациенты с проведенной ранее витрэктомией и неоваскулярной глаукомой.

В наблюдаемой группе введение имплантата дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс®, Allergan Abbve Div., Ирландия) осуществили 179 раз: однократно – 123 (83%) пациентам (123 глаза), два раза и более – 25 (17%) пациентам (25 глаз), из них 6 глаз получили более 3 инъекций.

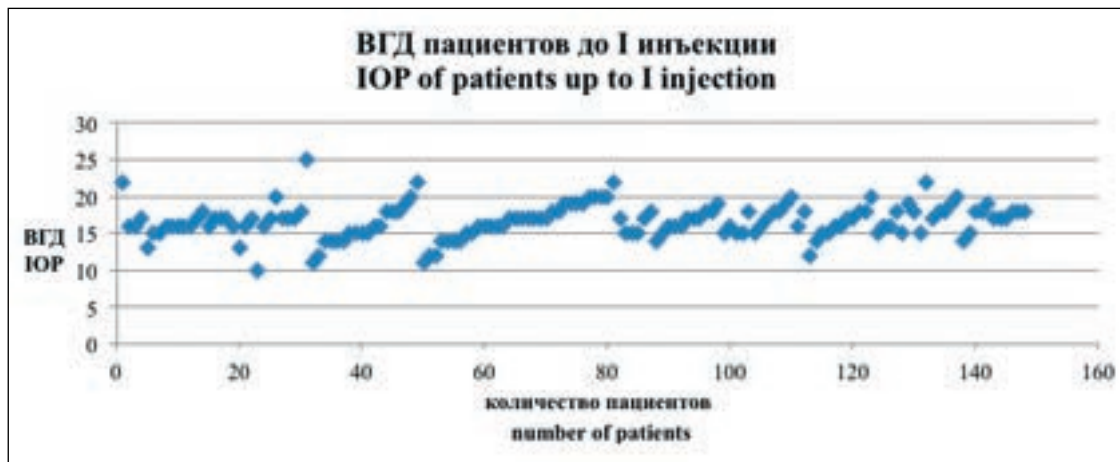


Рис. 1. Среднее значение ВГД до лечения 16 мм рт.ст.

Fig. 1. Average IOP before treatment is 16 mm Hg

Повторные инъекции выполняли при рецидиве макулярного отека, сопровождающемся снижением остроты зрения, но не ранее чем через 6 месяцев после предыдущей инъекции.

Был проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включающий визометрию с максимальной коррекцией, биомикроофтальмоскопию, тонометрию с помощью тонометра Маклакова, грузом массой 10 г. Уровень ВГД исследовали до инъекции на обоих глазах, на следующий день после инъекции и через 1 месяц после введения препарата. В случаях выявления офтальмогипертензии подбирали гипотензивный режим, а контроль ВГД проводили ежемесячно. Во всех остальных случаях повторное исследование ВГД осуществляли перед следующей инъекцией. Офтальмогипертензию определяли, когда на глазу, перенесшем инъекцию, в течение месяца ВГД было выше 26 мм рт.ст. (по Маклакову) или не менее 5 мм рт.ст. выше исходного, или выше чем на 3 мм рт.ст. и более на парном глазу без изменений в диске зрительного нерва и поле зрения.

Для медикаментозной коррекции гипертензии использовали местные ингибиторы карбоангидразы в качестве монотерапии или в комбинации с β -блокаторами по стандартной схеме. Для оценки состояния макулярной зоны сетчатки проводили оптическую когерентную томографию на аппарате SPECTRALIS HRA+OCT (HEIDELBERG ENGINEERING GmbH, Германия).

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Высчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) с применением теста Краскела–Уоллиса. Для обработки данных использовали пакет StatPlus for Mac OS10.0

РЕЗУЛЬТАТЫ

Толщина центральной зоны сетчатки перед началом лечения составила ± 553 (347/964) мкм, средняя максимальная корригированная острота зрения по таблице Головина–Сивцева не превышала трех строчек, а минимальные зрительные функции оценивались в 0,09.

Анализ статистических данных показал, что количественное распределение между СД 1-го и 2-го типов было не равномерным, составляя 22 и 78% соответственно. В группе СД 1-го типа количество больных с гипертензией не превышало 26%, в большей части случаев (в 74%) повышенное ВГД определялось у пациентов с СД 2-го типа после первой инъекции. Однако при сопоставлении общего количества пациентов с количеством пациентов с гипертензией лидировала группа с СД 1-го типа (41%) против СД 2-го типа (31%). Стадии ретинопатии у пациентов с повышением ВГД определялись в следующем процентном соотношении: НПДР – 19,5%, ПрепДР – 44%, ПДР – 36,5%.

Для оценки влияния ИВИ препарата Озурдекс® на офтальмогипертензию был проведен анализ ВГД у всех пациентов до и после введения лекарственного препарата (рис. 1–4). Парное сравнение всех обследуемых показало, что офтальмогипертензия была выявлена у 49 пациентов (33%): после первой инъекции в 91% случаев, после второй инъекции в 9%.

Практически половина – 26 (54,4%) – пациентов с гипертензией приходилась на долю препролиферативной диабетической ретинопатии. На медикаментозную коррекцию отвечали все пациенты, из них 89% применяли монопрепараты, 11% потребовалась комбинированная терапия после первой инъекции, после второй инъекции 78% пациентов находились на монотерапии, 22% – применяли комбинированные лекарственные средства.



Рис. 2. Среднее значение ВГД 14,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 2. Average IOP was 14.7 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

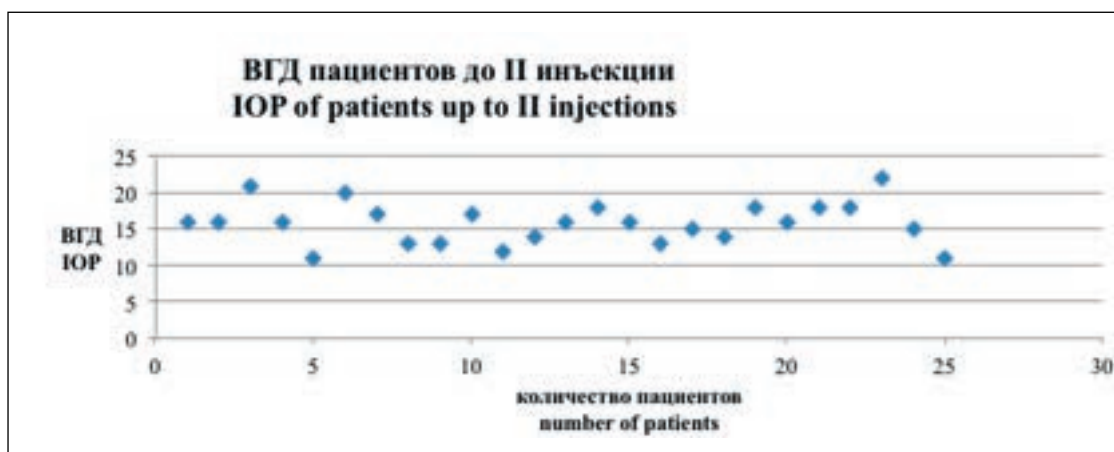


Рис. 3. Среднее значение ВГД 16,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 3. Average IOP is 16.4 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

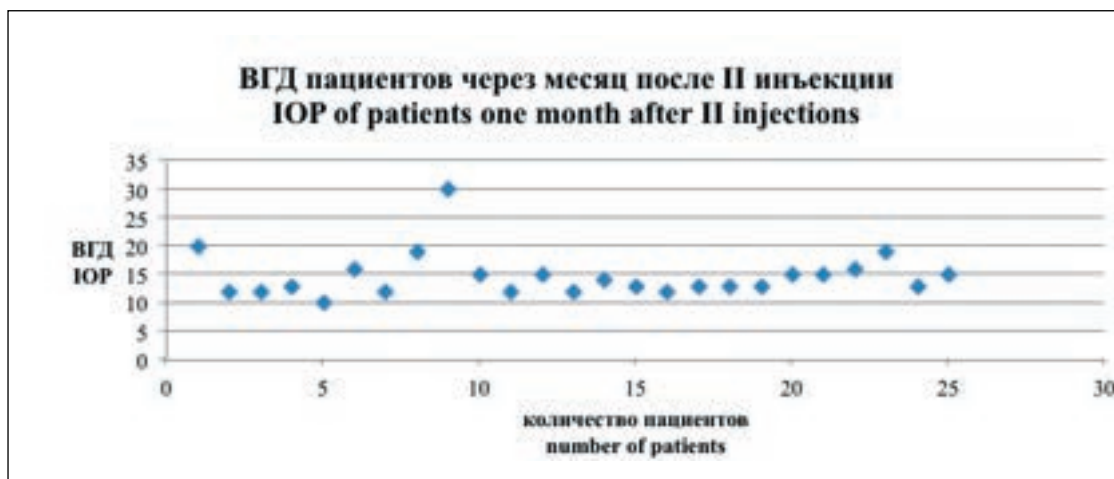


Рис. 4. Среднее значение ВГД 14,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения

Fig. 4. Average IOP was 14.7 mm Hg ($p < 0.05$) compared to the pre-treatment value

Представляет интерес то, что в группе НПДР использовался только один гипотензивный препарат. Также обращает на себя внимание тот факт, что в 100% случаев пациентам с гипертензией и ранее проведенной лазерной коагуляцией сетчатки не потребовалась комбинированная медикаментозная коррекция офтальмотонуса.

В относительно небольшом проценте случаев – 9% (13 глаз) – пациенты страдали первичной глаукомой: с начальной (7 глаз) и развитой (6 глаз) стадиями, из них 11 глаз к концу исследования применяли комбинированную гипотензивную терапию.

Катаракта, являясь одним из серьезных побочных эффектов применения глюкокортикоидов в факических глазах, приводит к значительному снижению зрительных функций и повышению офтальмотонуса. В данном исследовании катаракта была диагностирована в 57% случаев, при этом факоемульсификация катаракты после первой ИВИ проведена в 7%, а после второй инъекции – в 15% случаев.

Продолжив анализ статистических данных, мы обратили внимание на то, что эпизодическое повышение ВГД (в течение не более 3 мес.) наблюдалось в 67% случаев, продолжительное – в 17% случаев. Коэффициент корреляции между уровнем ВГД до и после лечения составил: $r = -0,0221$.

Статистической взаимосвязи развития офтальмогипертензии с количеством полученных инъекций препарата Озурдекс® выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал, что подъем ВГД после введения интравитреально имплантата Озурдекс® диагностируется чаще на 10% у пациентов с СД 1-го типа и в 54% случаев приходился на долю препролиферативной диабетической ретинопатии.

Несмотря на то что офтальмогипертензия была выявлена в 33% случаев, она поддавалась медикаментозной коррекции и в течение 3–11 месяцев у половины больных компенсировалась самостоятельно.

Корреляции между гипертензией и количеством инъекций препарата Озурдекс® не было получено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4): 185–222. doi: 10.1159/000458539
- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7: 4–10. doi: 10.2174/1874364101307010004
- Microvascular and Acute complications in IDDM patients: the EURODIAB

IDDM complications study. *Diabetologia*. 1994;37: 278–285. doi: 10.1007/bf00398055

4. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5): 794–799.

5. Lambiase A, Abdolrahimzadeh S, Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today*. 2014;50(3): 239–249.

6. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study. *Retina*. 2017;37(4): 753–760.

7. Güler E, Totan Y and Betül Güragaç F. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2): 180–184.

8. Pareja-Rios A, Ruiz-de la Fuente-Rodriguez P, Bonaque- Gonzalez S, et al. Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1): 77–82.

9. Bellocq D, Akesbi J, Matonti F, et al. The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: the PREDIAMEX study. *Ophthalmol Retina*. 2018;2: 567–573.

10. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37: 1352–1359.

11. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, Liu CC, Li XY, Hollander DA, Schiffman RM, Whitcup SM. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120: 1843–1851.

12. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121: 1904–1914.

13. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX): the SAFODEX study. Incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*. 2017;37: 1352–1359.

14. Coscas G, Augustin A, Bandello F. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(1): 1–9. doi: 10.5301/ejo.5000376

Информация об авторах

Елена Николаевна Хомякова, к.м.н., доцент, veritas.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

Игорь Анатольевич Лоскутов, д.м.н., профессор, Loskoutigor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Диана Алеттиновна Аслан, врач-ординатор, d.aslan1407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7525-5639>

Information about the authors

Elena N. Khomyakova, MD, PhD, Associate Professor, veritas.elena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4460-3968>

Igor A. Loskutov, MD, Professor, Loskoutigor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Diana A. Aslan, resident doctor, d.aslan1407@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7525-5639>

Вклад авторов в работу:

Е.Н. Хомякова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

И.А. Лоскутов: окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Д.А. Аслан: статистическая обработка данных.

Authors' contribution:

E.N. Khomyakova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing the text, statistical data processing, editing.

I.A. Loskutov: final approval of the version to be published.

D.A. Aslan: statistical data processing.

Финансирование: Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 16.11.2021
Переработана: 28.12.2021
Принята к печати: 24.01.2021

Originally received: 16.11.2021
Final revision: 28.12.2021
Accepted: 24.01.2021

ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ VITREORETINAL PATHOLOGY

Научная статья

УДК 617.747

doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-54-58

Хирургическое лечение спонтанного гемофтальма, предположительно регматогенной природы

Д.О. Шкворченко, Е.С. Хрисанфова, С.А. Какунина, А.С. Журавлев, Д.Г. Узунян

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

РЕФЕРАТ

Актуальность. Причин спонтанного кровоизлияния в полость стекловидного тела множество. Иногда спонтанный нетравматический гемофтальм может иметь регматогенную природу, то есть возникать по причине разрыва ретиального сосуда, проходящего через место разрыва сетчатки. Обычно при возникновении у пациента спонтанного нетравматического гемофтальма используется выжидательная и консервативная лечебная тактика, однако целесообразность консервативного ведения пациентов с данной патологией сомнительна. **Цель.** Оценить результаты хирургической тактики лечения пациентов с идиопатическим, предположительно регматогенным, гемофтальмом. **Материал и методы.** Было проведено хирургическое лечение 10 пациентов с диагнозом «идиопатический гемофтальм, предположительно регматогенной природы» и оценены результаты лечения. Максимальная корригированная острота зрения

до лечения составила в среднем 0,03. При проведении биомикроскопии визуализировались взвесь форменных элементов крови, детали глазного дна не офтальмоскопировались. По данным В-сканирования, во всех случаях сетчатка прилежала. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение. **Результаты.** К 3-му месяцу наблюдения после оперативного лечения острота зрения составила в среднем $0,9 \pm 0,04$. По данным ультразвукового В-сканирования, во всех случаях оболочки прилежали. Светочувствительность составила в среднем $28,7 \pm 0,15$ дБ. **Заключение.** При исключении других явных причин, вызывающих гемофтальм, срочное хирургическое лечение является, по нашему мнению, наиболее предпочтительным методом и его можно рекомендовать, минуя консервативную рассасывающую терапию.

Ключевые слова: гемофтальм, консервативное лечение, витреоретинальная хирургия, ретиальный разрыв, ультразвуковая диагностика ■

Для цитирования: Шкворченко Д.О., Хрисанфова Е.С., Какунина С.А., Журавлев А.С., Узунян Д.Г. Хирургическое лечение спонтанного гемофтальма, предположительно регматогенной природы. Офтальмохирургия. 2022;1: 54–58.

<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-54-58>

Автор, ответственный за переписку: Елена Сергеевна Хрисанфова, elena_hrisanfova@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Surgical management of spontaneous vitreous hemorrhage, presumably of rhegmatogenous origin

D.O. Shkvorchenko, E.S. Khrisanfova, S.A. Kakunina, A.S. Zhuravlev, D.G. Uzunyan

Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Relevance. There are many causes of spontaneous hemorrhage into the vitreous cavity. Sometimes spontaneous nontraumatic vitreous hemorrhage can be rhegmatogenous in nature, occurring as a result of a ruptured retinal vessel running through the site of a retinal tear. Usually, a patient with spontaneous nontraumatic vitreous hemorrhage is managed with a conservative approach, but it is questionable whether conservative management of patients with this pathology is advisable. **Purpose.** To evaluate the results of surgical

treatment of patients with idiopathic, presumably rhegmatogenous vitreous hemorrhage. **Material and methods.** Surgical treatment of 10 patients diagnosed with idiopathic vitreous hemorrhage, presumably of rhegmatogenous nature, was performed and the results of treatment were evaluated. The best corrected visual acuity (BCVA) before treatment was on average 0.03. Slit lamp examination revealed dispersed vitreous hemorrhage into the vitreous body with a total obscuration of the posterior pole. According to B-scan data

there was no retinal detachment in all cases. All patients underwent surgical treatment. **Results.** By the third month of follow-up after surgical treatment, visual acuity was 0.9 ± 0.04 on average. B-scan data showed no pathology in all cases. Light sensitivity was 28.7 ± 0.15 dB on average. **Conclusion.** If other obvious causes of vitreous

hemorrhage are excluded, urgent surgical treatment is, in our opinion, the most preferable approach and can be recommended as a first line of treatment instead of conservative therapy.

Key words: vitreous hemorrhage, conservative treatment, vitreoretinal surgery, retinal tear, ultrasound diagnostics ■

For citation: Shkvorchenko D.O., Khrisanfova E.S., Kakunina S.A., Zhuravlev A.S., Uzunyan D.G. Surgical management of spontaneous vitreous hemorrhage, presumably of rhegmatogenous origin. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 54–58.

<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-54-58>

Corresponding author: Elena S. Khrisanfova, elena_khrisanfova@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ведение пациентов с заболеваниями, не имеющими единого алгоритма лечения, часто представляет определенные трудности для врача. В офтальмологической практике одной из таких патологий является спонтанный нетравматический гемофтальм.

Данное заболевание встречается довольно часто – в 7 случаях на 100 тыс. населения в год [1].

Причин спонтанного кровоизлияния в полость стекловидного тела множество, и наиболее распространенные из них – посттромботическая, диабетическая, другие формы пролиферативной ретинопатии, влажная форма возрастной макулярной дегенерации. В более редких случаях причиной могут служить микрососудистые аномалии, новообразования сосудистой оболочки, болезнь Илса, ретинопатия Вальсальвы [2–4].

Иногда спонтанный нетравматический гемофтальм может иметь регматогенную природу, то есть возникать по причине разрыва ретинального сосуда, проходящего через место разрыва сетчатки [2, 3].

Ретинальные разрывы являются одним из главных факторов возникновения отслойки сетчатки, и именно регматогенная отслойка (РОС) встречается чаще, чем другие этиологические виды отслоек (12 случаев в год на 100 тыс. населения) [5].

К отслоению сетчатки ведут нарушение связи между нейроэпителием и пигментным эпителием сетчатки и проникновение жидкости между этими структурами. При бессимптомном ретинальном разрыве и отсутствии тракционного воздействия со стороны стекловидного тела отслоения сетчатки может не происходить [6, 7].

Таким образом, одним из ключевых моментов в возникновении РОС является тракционное воздействие со стороны измененного и подвижного стекловидного тела, часто возникающего при задней отслойке стекловидного тела (ЗОСТ).

ЗОСТ происходит в результате нарушения макромолекулярной структуры стекловидного тела, его разжижения и изменения внеклеточного матрикса. Как следствие, происходит расхождение задней гиалоидной мембраны и внутренней пограничной мембраны сетчатки, которые имеют тонкие фибриллярные связи друг

с другом разной прочности в зависимости от локализации [8].

Клинически ЗОСТ может проявляться по-разному, в зависимости от того, в каком месте витреоретинальная адгезия наиболее плотная. При макулярной форме диагностируются витреомакулярный тракционный синдром, макулярный отек с характерной картиной на оптической когерентной томограмме. При периферической форме могут возникать периферические, часто клапанные, ретинальные разрывы, ведущие к отслойке сетчатки, а также разрывы ретинальных сосудов с частичным или полным гемофтальмом [9].

По данным литературы, в 6–18% случаев ЗОСТ может приводить к образованию разрывов сетчатки. В случае же сочетания ЗОСТ и спонтанного гемофтальма вероятность наличия ретинального разрыва доходит до 90% [10].

Обычно при возникновении у пациента спонтанного нетравматического гемофтальма используется выжидательная лечебная тактика, включающая рассасывающую консервативную терапию, а также наложение бинокулярной повязки, иммобилизацию пациента в положении с возвышенным головным концом [11–13], но даже при успешной резорбции кровоизлияния часто в итоге обнаруживается отслойка сетчатки.

В связи с этими данными возникают сомнения в целесообразности консервативного ведения пациентов с данной патологией.

ЦЕЛЬ

Оценить результаты хирургической тактики лечения пациентов с идиопатическим, предположительно регматогенным, гемофтальмом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 10 пациентов с диагнозом «идиопатический гемофтальм, предположительно регматогенной природы», с давностью кровоизлияния от 1 до 7 дней (в среднем $3,5 \pm 0,53$ дня).

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, в том числе измерение мак-



Рис. 1. Фотография глазного дна через 1 неделю после оперативного лечения
Fig. 1. Photo of the fundus 1 week after surgical treatment



Рис. 2. Фотография глазного дна через 1 месяц после оперативного лечения
Fig. 2. Photo of the fundus 1 day after surgical treatment

симальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ), внутриглазного давления, биомикротофальмоскопию с использованием высокодигитальных линз, измерение длины глаза, ультразвуковое В-сканирование.

МКОЗ составила от 0,01 до 0,09 (в среднем $0,03 \pm 0,008$), длина глаза находилась в диапазоне от 24,2 до 25,1 мм (в среднем $24,75 \pm 0,12$). При проведении биомикротофальмоскопии визуализировались взвесь форменных элементов крови, детали глазного дна не офтальмоскопировались.

По данным В-сканирования, во всех случаях отмечались УЗИ-признаки гемофтальма, сетчатка прилежала. В 4 случаях удалось предположительно определить место ретинального разрыва.

Срок от обращения до госпитализации составил от 2 до 7 дней (в среднем $4,5 \pm 0,63$ дня).

Всем пациентам была выполнена микроинвазивная субтотальная витрэктомия с тщательным удалением волокон стекловидного тела в области базиса и в области прецилиарного стекловидного тела с введением и удалением перфторорганических соединений (ПФОС), эндолазеркоагуляцией ретинального разрыва. ПФОС использовали для превентивной защиты макулярной области в случае внезапного отслоения сетчатки в процессе хирургического лечения. Оперативное вмешательство завершалось тампонадой витреальной полости стерильным воздухом.

Контрольные сроки наблюдения составили 1 неделю, 1 и 3 месяца. Пациентам выполняли измерение остроты зрения, внутриглазного давления, ультразвуковое В-сканирование (SONOMED, США), компьютерную микропериметрию (MAIA, CenterVue, США), оптическую когерентную томографию (ОКТ) зоны разрыва (Heidelberg Engineering, Германия) с использованием широкоугольной линзы 55°, фоторегистрацию глазного дна (Visucam 500, Carl Zeiss Meditec AG, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 1 неделю после оперативного лечения при биомикротофальмоскопии во всех случаях визуализировался остаточный пузырь воздуха в верхнем сегменте (рис. 1). МКОЗ составила от 0,6 до 0,8 (в среднем $0,75 \pm 0,04$). По данным ультразвукового В-сканирования, во всех случаях оболочки прилежали, а также отмечались признаки наличия остаточного воздушного пузыря в витреальной полости. Светочувствительность составила от 26 до 28,4 дБ (в среднем $27,4 \pm 0,24$ дБ).

К сроку 1 месяца при биомикротофальмоскопии видно, что воздух полностью рассосался и заменен на внутриглазную жидкость, визуализируется зона блокированного ретинального разрыва, отграниченного пиг-

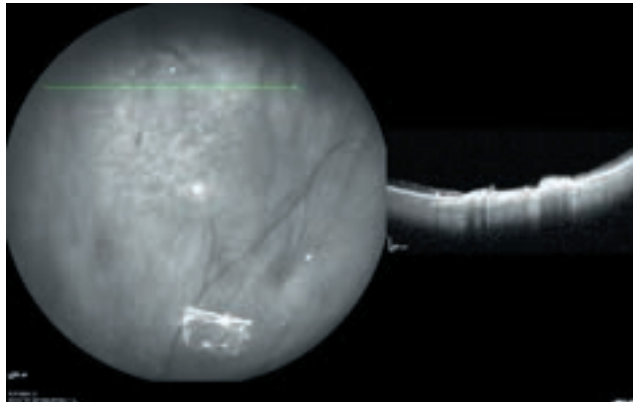


Рис. 3. Томограмма зоны блокированного ретинального разрыва через 1 месяц после лечения

Fig. 3. Tomogram of the blocked retinal rupture zone 1 month after treatment

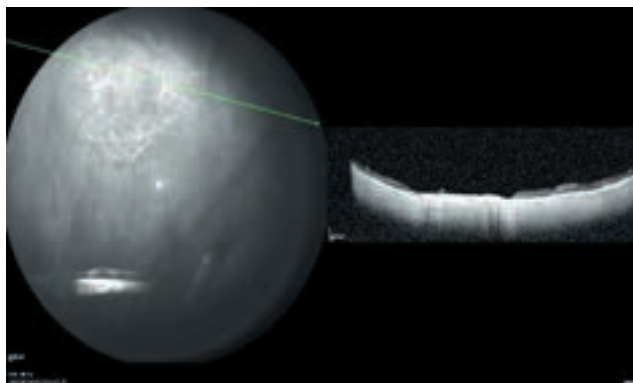


Рис. 5. Томограмма зоны блокированного ретинального разрыва через 3 месяца после лечения

Fig. 5. Tomogram of the blocked retinal rupture zone 3 months after treatment

ментированными лазеркоагулятами (рис. 2). Острота зрения составила от 0,7 до 0,85 (в среднем $0,8 \pm 0,03$). По данным ультразвукового В-сканирования, во всех случаях оболочки прилежали, признаков наличия воздуха не было. Светочувствительность составила от 27,5 до 28,9 дБ (в среднем $28,06 \pm 0,20$ дБ).

При проведении широкопольной ОКТ визуализировалась зона блокированного разрыва (рис. 3).

Через 3 месяца при биомикроофтальмоскопии визуализировалась зона блокированного ретинального разрыва, отграниченного пигментированными лазеркоагулятами (рис. 4). Острота зрения находилась в диапазоне от 0,8 до 1,0 (в среднем $0,9 \pm 0,04$). По данным ультразвукового В-сканирования, во всех случаях оболочки прилежали. Светочувствительность составила от 28 до 29,1 дБ (в среднем $28,7 \pm 0,15$ дБ). На широкопольной оптической томограмме видно, что зона разрыва блокирована (рис. 5).



Рис. 4. Фотография глазного дна через 3 месяца после оперативного лечения

Fig. 4. Photo of the fundus 3 months after surgical treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

Рекомендации консервативного ведения пациентов с диагнозом «нетравматический гемофтальм» вызывают сомнения, ведь в случае регматогенной природы гемофтальма риск затекания в ретинальный разрыв жидкости и возникновения отслойки сетчатки крайне велик.

Важно определить наиболее вероятную причину гемофтальма, исключив другие, часто встречающиеся причины, при которых консервативная тактика ведения пациентов оправдана.

Отсутствие возможности четкой диагностики регматогенных идиопатических гемофтальмов создает определенные трудности для определения хирургической тактики. Важно тщательно проводить ультразвуковое В-сканирование с целью определения наличия и, по возможности, локализации ретинального разрыва.

К сожалению, это не всегда возможно, ведь разрешающая способность датчика, используемого для В-сканирования, составляет всего лишь около 100 мкм, чего не всегда достаточно для обнаружения мелких разрывов [14].

Соответственно, отсутствие ретинального разрыва по данным В-сканирования не может исключить веро-

ятность регматогенного генеза кровоизлияния, поэтому, исключив диабетическую, посттромботическую, гипертензионную ретинопатию, возрастную макулярную дегенерацию, мы предполагаем регматогенную природу гемофтальма и можем рекомендовать срочное хирургическое лечение.

Поиск диагностических критериев и методов, которые при низкой информативности В-сканирования, могли бы четко указывать на регматогенную природу гемофтальма, остается весьма актуален. Особый интерес вызывает метод ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), при котором используется ультразвуковой датчик с высокой разрешающей способностью (50 мкм) [14, 15].

В литературе встречаются работы, описывающие использование метода УБМ для диагностики патологии глазного дна. Например, W. Liu и соавт. сообщили об успешном использовании УБМ для выявления отслоек сетчатки и оценки выраженности передней пролиферативной витреоретинопатии [16].

Какова эффективность данного диагностического метода для обнаружения периферических разрывов в условиях гемофтальма – вопрос для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор хирургической тактики при лечении идиопатического, предположительно регматогенного, гемофтальма позволяет избежать такого грозного осложнения, как отслойка сетчатки, и, соответственно, получить в итоге высокую остроту зрения и светочувствительность.

При исключении других явных причин, вызывающих гемофтальм (пролиферативные ретинопатии, влажная форма возрастной макулярной дегенерации и т.д.), срочное хирургическое лечение является, по нашему мнению, наиболее предпочтительным методом лечения, и его можно рекомендовать, минуя консервативную рассасывающую терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lindgren G, Sjodell L, Lindblom B. A prospective study of dense spontaneous vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1995;119: 458–465. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71232-2
2. Sharma P, Sridhar J, Metha S. Flashes and floaters. *Prim Care.* 2015;42(3): 425–435. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.011
3. Conart JB, Berrod JP. Non-traumatic vitreous hemorrhage. *J Fr Ophtalmol.* 2016;39(2): 219–225 doi: 10.1016/j.jfo.2015.11.001
4. Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Причины рецидивирующего гемофтальма у пациентов с тромбозами ветви центральной вены сетчатки после А-VEGF терапии, их устранение. Современные технологии в офтальмологии. 2018;2: 134–136. [Hudyakov AY, Sorokin EL. Causes of recurrent hemophthalmos in patients with central retinal vein branch thrombosis after A-VEGF therapy, their elimination. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2018;2: 134–136. (In Russ.)]
5. Sodhi A, Leung L, Do DV, et al. Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment. *Surv Ophthalmol.* 2008;53: 50–57. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.10.007
6. Byer NE. Prognosis of asymptomatic retinal breaks. *Arch Ophthalmol.* 1974;92: 208–210.
7. Byer NE. What happens to untreated asymptomatic retinal breaks, and are they affected by posterior vitreous detachment? *Ophthalmology.* 1998;105: 1045–1049. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96006-7

8. Махачева З.А. Анатомо-функциональное обоснование хирургических вмешательств на стекловидном теле при витреальной деструкции: дис. ... д-ра мед. наук. М; 1994. [Mahacheva ZA. Anatomical and functional justification of surgical interventions on the vitreous body in vitreal destruction. [Dissertation]. М; 1994. (In Russ.)]
9. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreoretinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(8): 690–698. doi: 10.1007/s00417-004-0980-1
10. Sarrafizadeh R, Hassan TS, Ruby AJ, et al. Incidence of retinal detachment and visual outcome in eyes presenting with posterior vitreous separation and dense fundus obscuring vitreous hemorrhage. *Ophthalmology.* 2001;108(12): 2273–2278. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00822-3
11. Lincoff H, Kreissig I, Wolkstein M. Acute vitreous hemorrhage: a clinical report. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(6): 454–458. doi: 10.1136/bjo.60.6.454
12. Lincoff H, Stopa M, Kreissig I. Ambulatory binocular occlusion. *Retina.* 2004;24: 246–253. doi: 10.1097/00006982-200404000-00010
13. Seelenfreund MH, Sternberg I, Hirsch I, Silverstone BZ. Retinal tears with total vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1983;95(5): 659–662. doi: 10.1016/0002-9394(83)90386-0
14. Данилов О.В., Сорокин Е.Л. The possibilities of complex ultrasound examination of ocular pathology. *Modern technologies in ophthalmology* Возможности комплексного ультразвукового исследования глазной патологии. 2016;2: 217–219. [Danilov OV, Sorokin EL. The possibilities of complex ultrasound examination of ocular pathology. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2016;2: 217–219. (In Russ.)]
15. Pavlin CJ, Foster FS. *Ultrasound biomicroscopy of the eye.* New York: Springer-Verlag; 1995.
16. Liu W, Wu Q, Huang S. Ultrasound biomicroscopic features of anterior proliferative vitreoretinopathy. *Retina.* 1993;13(4): 335–344. doi: 10.1097/00006982-199905000-00005

Информация об авторах

Дмитрий Олегович Шкворченко, к.м.н., <https://orcid.org/0000-0002-0176-928X>, shkvor@mail.ru
Елена Сергеевна Хрисанфова, аспирант, elena_hrisanfova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6804-2037>
Светлана Александровна Какункина, к.м.н., <https://orcid.org/0000-0001-7018-953X>, svetlan-al@mail.ru
Алексей Сергеевич Журавлев, аспирант, <https://orcid.org/0000-0002-6306-0428>, zhuravlevalexey96@gmail.com
Джужетта Григорьевна Узунян, к.м.н., uzunyan@mail.ru

Information about the authors

Dmitrii O. Shkvorchenko, Candidate of Medical Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-0176-928X>, shkvor@mail.ru
Elena S. Khisanfova, postgraduate doctor, elena_hrisanfova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6804-2037>
Svetlana A. Kakunina, Candidate of Medical Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-7018-953X>, svetlan-al@mail.ru
Aleksei S. Zhuravlev, postgraduate doctor, <https://orcid.org/0000-0002-6306-0428>, zhuravlevalexey96@gmail.com
Dzhul'etta G. Uzunyan, Candidate of Medical Sciences, uzunyan@mail.ru

Вклад авторов в работу:

Д.О. Шкворченко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
Е.С. Хрисанфова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста.
С.А. Какункина: редактирование.
А.С. Журавлев: статистическая обработка данных, написание текста.
Д.Г. Узунян: сбор, анализ и обработка материала.

Authors' contribution:

D.O. Shkvorchenko: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.
E.S. Khisanfova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing the text.
S.A. Kakunina: editing.
A.S. Zhuravlev: statistical data processing, writing the text.
D.G. Uzunyan: collection, analysis and processing of material.

Финансирование: Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.
Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 26.08.2021
 Переработана: 20.10.2021
 Принята к печати: 15.12.2021

Originally received: 26.08.2021
 Final revision: 20.10.2021
 Accepted: 15.12.2021

Научная статья
УДК 617.7:616-006.81.04
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-59-70

Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости от клинико-патоморфологической картины и клеточного микроокружения

Е.Б. Мякошина, Г.П. Захарова, Д.Д. Гарри, М.Р. Хлгатын, С.В. Саакян

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости от клинико-патоморфологической картины и клеточного микроокружения опухолевого узла.

Материал и методы. Для проспективного исследования отобраны 33 пациента с T1-2N0M0 стадиями увеальной меланомы за период с июня 2005 г. по июль 2018 г. в возрасте в среднем 54 ± 2.7 года. Во всех случаях органосохранное лечение было бесперспективно и проведена энуклеация пораженного глаза с его морфологическим исследованием и изучением состава клеточного микроокружения опухолевого узла, что стало основным критерием соответствия и включения в исследование. **Результаты.** За исследуемый период наблюдения после энуклеации по поводу меланомы сосудистой оболочки глаза 9 (27,3%) из 33 пациентов погибли от метастатической болезни. Из них 2 с малыми и 7 со средними размерами опухоли. Сроки появления метастазов составили от 15 до 96 (в среднем $41,3 \pm 34,5$) месяцев. Медиана наблюдения составила 64,5 (95% доверительный интервал 29,3–99,7) месяца. 5-летняя выживаемость пациентов с увеаль-

ной меланомой малых и средних размеров составила 78,7%, 10-летняя – 72,7%. Достоверные показатели высокой смертности больных выявлены при эпителиоидноклеточном типе увеальной меланомы, большом диаметре основания опухоли, вовлечении области диска зрительного нерва и цилиарного тела, значительной степени пигментации, наличии некрозов в строме опухоли, врастании в эмиссарию склеры, наличии большого количества сосудов в строме опухоли. Уменьшение продолжительности жизни выявлено у пациентов при большем скоплении лимфоцитов вокруг опухоли, отсутствии макрофагов, тучных клеток, фибробластов с одной стороны и в случае присутствия в опухолевом микроокружении плазмочитов, супрессорных клеток миелоидного происхождения (промиелоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). **Заключение.** Проведенные исследования позволили выявить определенную взаимосвязь между продолжительностью жизни пациентов и их смертностью от метастатической болезни с клинико-патоморфологическими признаками и определенным составом клеточного микроокружения.

Ключевые слова: увеальная меланома, выживаемость, клеточное микроокружение ■

Для цитирования: Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д., Хлгатын М.Р., Саакян С.В. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости от клинико-патоморфологической картины и клеточного микроокружения. Офтальмохирургия. 2022;1: 59–70. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-59-70>

Автор, ответственный за переписку: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Survival of patients with small and medium-sized uveal melanoma depending on pathomorphological picture and cellular microenvironment

E.B. Myakoshina, G.P. Zaharova, D.D. Harry, M.R. Khlgatyan, S.V. Saakyan

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Purpose. To assess the survival rate of patients with small and medium-sized uveal melanoma, depending on the clinical and pathomorphological picture and the cellular microenvironment. **Material and methods.** For

a prospective study, 33 patients with T1-2N0M0 stage of the tumor were selected for the period from June 2005 to July 2018 at an average age of 54 ± 2.7 years. In all cases, the enucleation of the affected eye was

carried out with a morphological study of it and a study of the composition of the cellular microenvironment of the tumor node, which became the main criterion for compliance and inclusion in the study. **Results.** During the study period of observation after enucleation due to eye uveal tract melanoma, 9 (27.3%) of 33 patients died from metastatic disease. Of these, 2 with small and 7 with middle size of tumor. The timing of the appearance of metastases ranged from 15 to 96 (average 41.3 ± 34.5) months. The median follow-up was 64.5 (95% confidence interval 29.3–99.7) month. The 5-year survival rate of patients with small and medium sized uveal melanoma was 78.7%, and the 10-year survival rate was 72.7%. A significant dependence of the mortality of patients was revealed with the epithelioid cell type of melanoma, increase of tumor basal diameter,

involvement of optic disc area and ciliary body, a significant degree of pigmentation, the presence of necrosis in tumor stroma, ingrowth into sclera emissarium and large number of tumor vessels. Survival decreases in patients with a large accumulation of lymphocytes around the tumor, the absence of macrophages, mast cells, fibroblasts on the one hand, and the presence of plasmocytes, myeloid-derived suppressor cells (promyelocytes, neutrophils, eosinophils) in tumor microenvironment. **Conclusion.** Studies have revealed a certain relationship between the life expectancy of patients and their mortality from metastatic disease with clinical and pathological signs and a specific composition of the cell microenvironment.

Key words: uveal melanoma, survival, cell microenvironment ■

For citation: Myakoshina E.B., Zaharova G.P., Harry D.D., Khlgatyan M.R., Saakyan S.V. Survival of patients with small and medium-sized uveal melanoma depending on pathomorphological picture and cellular microenvironment. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1:59–70. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-59-70>

Corresponding author: Elena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные опухоли – заболевания, ведущие к метастазированию и высокой смертности [1]. Показатель выживаемости онкологических больных является важнейшим критерием объективной оценки деятельности онкологической службы. Главным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий является показатель 5-летней выживаемости [2].

В настоящее время анализируют наблюдаемую и относительную выживаемость при опухолях различных локализаций [3]. В середине 80-х годов XX века Международное агентство по изучению рака (МАИР) создало проект Eurocare для оценки выживаемости онкологических пациентов в Европе [4]. Сравнение данных на популяционном уровне допускается только на основании расчетов относительной выживаемости [5].

Канцерогенез – это многоэтапный процесс возникновения опухоли, сопровождающийся появлением клеточного микроокружения, перепрограммированного для ее прогрессии. В последнее время появилось значительное количество работ, указывающих, что микроокружение влияет на ускорение метастазирования [6, 7].

Меланома сосудистой оболочки глаза – наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль, склонная к гематогенному метастазированию, которое наблюдают даже на ранних стадиях у 12–16% пациентов [8].

В настоящее время определены критерии прогноза увеальной меланомы: гистологический тип, присутствие генетических aberrаций и другие прогностические показатели [9, 10].

Однако до настоящего времени оценка выживаемости пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от клинко-патоморфологической кар-

тины и клеточного микроокружения остается малоизученной.

ЦЕЛЬ

Оценить выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров в зависимости от клинко-патоморфологической картины и клеточного микроокружения опухолевого узла.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проспективного исследования отобраны 33 пациента с T1–2N0M0 стадиями увеальной меланомы (классификация TNM, AJCC, 2017 [11]). Больные обследованы и пролечены в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России за период с июня 2005 г. по июль 2018 г.

Возраст больных составил в среднем от 35 до 65 (в среднем $54 \pm 2,7$) лет, среди пациентов были 20 (60,6%) женщин и 13 (39,4%) мужчин.

Диагноз меланомы сосудистой оболочки глаза устанавливали на основании офтальмологических и клинко-инструментальных методов, включающих эхографию с доплерографией, оптическую когерентную томографию, флюоресцентную ангиографию, компьютерную томографию органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки. Проминенция опухолей составила от 1,5 до 6,8 (в среднем $4,7 \pm 1,3$) мм, диаметр основания – от 5 до 16,5 (в среднем $13,5 \pm 3,3$) мм. Опухоли стадии T1N0M0 локализовались юкстапапиллярно с вовлечением диска зрительного нерва (ДЗН).

Во всех случаях проведена энуклеация пораженного глаза с морфологическим исследованием и выявлением

клеток опухолевого микроокружения. Причинами удаления глаза были юкстапапиллярная локализация опухоли с ростом на область ДЗН ($n=30$) и распространение по углу передней камеры в случае иридоцилиохоориоидальной локализации ($n=3$). Все 33 пациента, глаза которых исследовали после энуклеации, до операции лечения не получали.

Анализировали наличие и состав клеток «воспалительного микроокружения» при увеальной меланоме: лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, плазмочитов, фибробластов, супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) (промиелоцитов, эозинофилов, нейтрофилов), степень выраженности инфильтрации ими ткани опухоли. Количественный подсчет проводился в 8 полях зрения, что соответствует площади 1 мм^2 . Клеточный состав микроокружения опухоли изучали в ткани меланомы и в 2–3 мм от нее.

Диспансерное наблюдение осуществляли 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем 1 раз в 6 месяцев в течение второго года на базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России и у офтальмолога и онколога по месту жительства (в соответствии с клиническими рекомендациями «Увеальная меланома», утвержденными в 2020 г.). Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения.

Взаимосвязь выживаемости пациентов с клинико-морфологической картиной и составом клеточного микроокружения оценивали путем анализа медицинской документации по месту жительства пациентов или данных собственного динамического наблюдения.

Сроки наблюдения составили от 12 до 162 (в среднем $78 \pm 11,9$) месяцев.

Для обработки все полученные данные преобразовали в электронные таблицы в форматах Excel и SPSS (Statistical Package for the Social Science). Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows 7, IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывались средние значения; применяли метод Каплана–Мейера; лог-ранк-тест (χ^2 , логарифмический ранговый тест). Все наблюдения были поделены на 2 типа: цензурированные (незавершенные) и нецензурированные (завершенные).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период наблюдения после энуклеации по поводу меланомы сосудистой оболочки глаза 9 (27,3%) из 33 пациентов погибли от метастатической болезни. Из них 2 (6,1%) из 33 пациентов с малыми и 7 (21,2%) со средними размерами опухоли. Метастазы в печени выявлены у всех 9 пациентов. Сроки появления метастазов составили от 15 до 96 (в среднем $41,3 \pm 34,5$) месяцев. Медиана наблюдения составила 64,5 (95% доверительный интервал 29,3–99,7) месяца.

Всего изучили 16 прогностических критериев, из них 8 клинико-морфологических и 8 критериев, связанных

с клеточным микроокружением.

К клинико-морфологическим критериям относили: 1) проминенцию, 2) диаметр основания опухоли, 3) локализацию, 4) клеточный тип, 5) степень пигментации, 6) наличие некрозов в строме опухоли, 7) вращение в эмиссарии склеры, 8) количество сосудов опухоли.

Диагностирован патоморфологический тип меланомы: эпителиоидноклеточная ($n=7$), веретенклеточная типа АВ ($n=14$), смешанноклеточная ($n=12$).

По локализации опухолевого узла преобладали опухоли хориоидеи юкстапапиллярной локализации с ростом на область ДЗН ($n=30$), опухоли иридоцилиохоориоидальной зоны выявлены у 3 пациентов.

По степени пигментации диагностировали слабо пигментированную ($n=1$), умеренно пигментированные ($n=20$), значительно пигментированные ($n=12$) опухоли.

По количеству сосудов на срезе определяли: 1-я степень – 4–5 сосудов опухоли на срезе, 2-я степень – 6 и более сосудов на срезе.

В качестве критериев, связанных с микроокружением, оценивали степень накопления и локализацию: 1) лимфоцитов, 2) макрофагов, 3) тучных клеток, 4) плазмочитов, 5) фибробластов, 6) супрессорных клеток миелоидного происхождения (промиелоцитов, эозинофилов, нейтрофилов).

В зависимости от числа клеток в микроокружении меланомы мы выделили две степени их накопления: 1-я степень – 1–5 клеток, 2-я степень – 6 клеток и более (патент 2 709 214 от 17.12.2019).

Анализ выживаемости больных в зависимости от клинико-морфологических критериев дал следующие результаты.

Наиболее низкие сроки выживаемости выявляли у пациентов с наибольшим диаметром основания опухоли, достигающим 16,5 мм ($66,3 \pm 6,5$ мес.), $p < 0,05$. В то же время смертность пациентов в меньшей степени была связана с увеличением проминенции до 6,8 мм ($119,7 \pm 11,8$ мес.), $p > 0,05$.

Корреляции неблагоприятных в прогностическом отношении локализаций образования с вовлечением зоны ДЗН и области цилиарного тела показали примерно одинаковую продолжительность жизни пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза ($66,6 \pm 6,9$ и $76,5 \pm 5,6$ мес. соответственно).

Более низкая выживаемость отмечена при эпителиоидноклеточном ($60,7 \pm 12,4$ мес.) по сравнению со смешанноклеточным ($121,8 \pm 19,6$ мес.) и веретенклеточным АВ ($136,6 \pm 8,3$ мес.) типе меланомы ($p < 0,05$).

Наиболее низкие сроки выживаемости отмечены при значительно пигментированной ($61,9 \pm 9$ мес.) меланоме сосудистой оболочки глаза по сравнению с умеренно пигментированной ($67,8 \pm 9,3$ мес.) и слабо пигментированной ($88,4 \pm 3,6$ мес.), $p > 0,05$.

При неблагоприятных патоморфологических факторах, таких как некрозы в строме опухоли, вращение в эмиссарии склеры, большое количество опухолевых сосудов, отмечалось близкое по срокам время выживаемости

Таблица 1

Выживаемость больных с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от клинико-морфологических критериев

Table 1

Survival of patients with eye uveal tract melanoma, depending on the clinical and morphological criteria

№ п.п. Number	Клинико-морфологические критерии Clinical and morphological criteria	Среднее время выживания в месяцах (95% доверительный интервал) Average survival time in months (95% confidence interval)	χ^2	Степень свободы Degree of freedom	Значимость Relevance
1	Размеры Size				
	проминенция thickness	119,7±11,8	5,05	2	0,08
2	диаметр основания basal diameter	66,3±6,5	14,09	6	0,03
3	Локализация Localization		2,38	2	0,31
	ДЗН optic nerve disc	66,6±6,9	–	–	–
	иридоцилиарная область ciliary body	76,5±5,6	–	–	–
4	Клеточный тип Cell type		7,97	2	0,02
	веретенноклеточный тип АВ spindle cells	136,6±8,3	–	–	–
	смешанноклеточный mixed cell type	121,8±19,6	–	–	–
	эпителиоидноклеточный epithelioid cell	60,7±12,4	–	–	–
5	Степень пигментации Degree of pigmentation		3,41	2	0,18
	слабо пигментированные low pigmented	88,4±3,6	–	–	–
	значительно пигментированные maximum pigmented	61,9±9	–	–	–
	умеренно пигментированные middle pigmented	67,8±9,3	–	–	–
6	Некрозы в строме опухоли Tumor stroma necrosis	80,9±19,5	0,41	1	0,52
7	Врастание в эмиссарии склеры Growth to sclera emissarium	81,6±19,5	1,84	1	0,18
8	2-я степень количества сосудов опухоли на срезе 2 degree of tumor vessels number	69,7±13,7	2,15	2	0,34

мости (80,9±19,5, 81,6±19,5, 69,7±13,7 мес. соответственно), $p>0,05$ (табл. 1).

Разницу в корреляции выживаемости и критериев «клеточный тип опухоли» (метод оценок Каплана–Мейера, лог-ранк-тест, $\chi^2=7,968$, $p<0,05$) (рис. 1) и «диаметр основания» (метод оценок Каплана–Мейера, лог-ранк-тест, $2022=14,087$, $p<0,05$) (рис. 2) можно считать неслучай-

ной (табл. 1). При этом отмечали наиболее низкие сроки выживаемости у пациентов с наибольшим диаметром основания и эпителиоидноклеточным типом опухоли.

Нами впервые в России проанализировано клеточное микроокружение меланомы сосудистой оболочки глаза и выявлено, что лимфоциты определены в 100% случаев, макрофаги – в 46,5%, тучные клетки – в 41,9%, плазматические

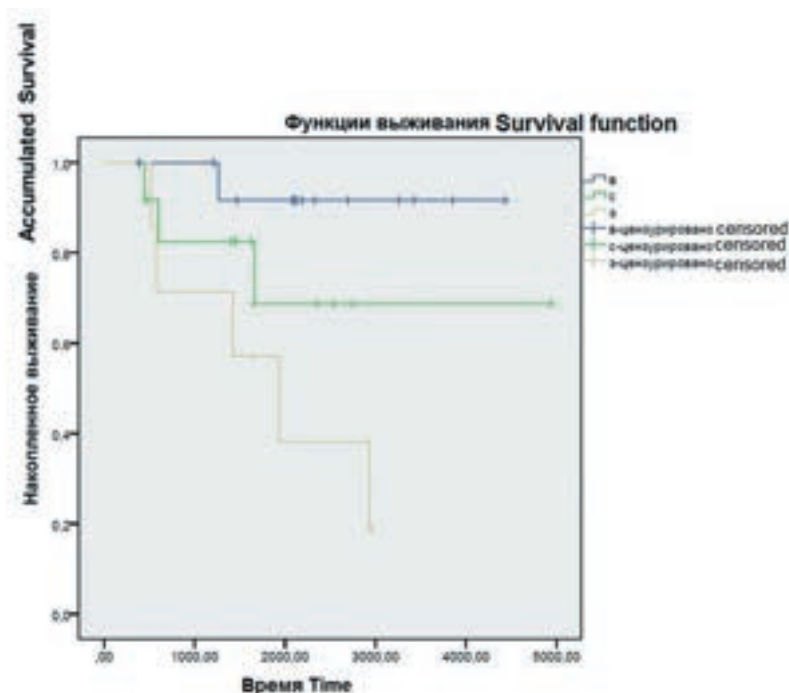


Рис. 1. Выживаемость больных с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от клеточного типа опухоли (по оси абсцисс – время, количество дней, по оси ординат – кумулятивная доля выживших)

Примечание: «в» – веретенноклеточный тип меланомы; «с» – смешанноклеточный тип меланомы; «э» – эпителиоидноклеточный тип меланомы

Fig. 1. Survival of patients with eye uveal tract melanoma depending on the cell type of the tumor (along the abscissa axis – time, number of days, along the ordinate axis – cumulative proportion of survivors)

Note: «в» – spindle cell type of melanoma; «с» – mixed cell type of melanoma; «э» – epithelioid cell type of melanoma

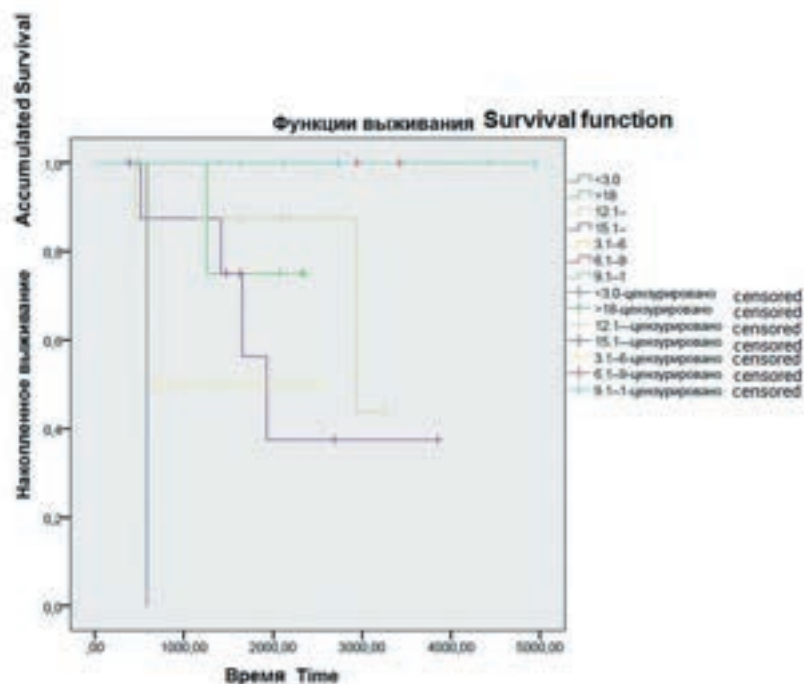


Рис. 2. Выживаемость больных с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от диаметра основания опухоли (по оси абсцисс – время, количество дней, по оси ординат – кумулятивная доля выживших)

Fig. 2. Survival of patients with eye uveal tract melanoma depending on the tumor basal diameter (on the abscissa axis – time, number of days, on the ordinate axis – cumulative proportion of survivors)

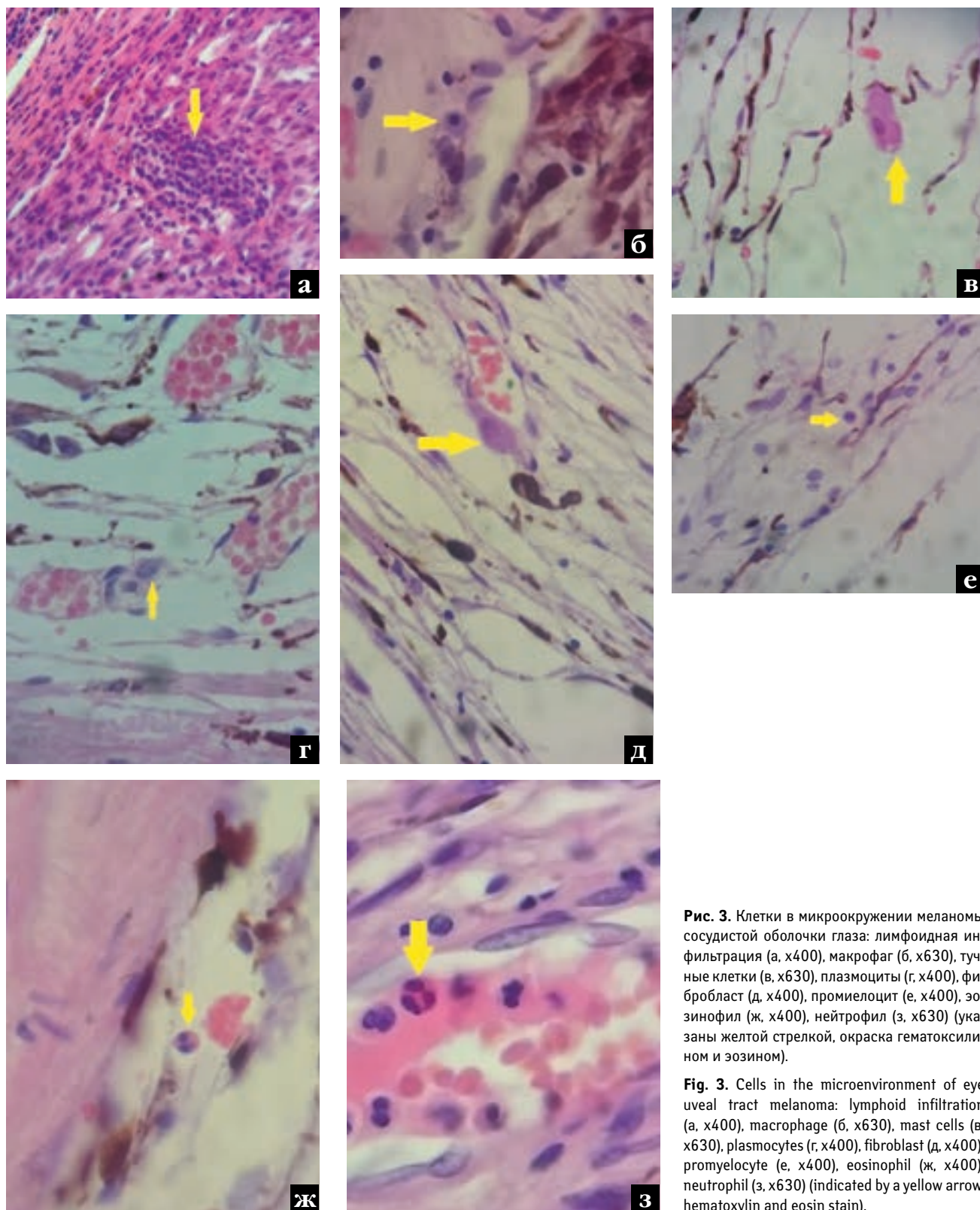


Рис. 3. Клетки в микроокружении меланомы сосудистой оболочки глаза: лимфоидная инфильтрация (а, х400), макрофаг (б, х630), тучные клетки (в, х630), плазмочиты (г, х400), фибробласт (д, х400), промиелоцит (е, х400), эозинофил (ж, х400), нейтрофил (з, х630) (указаны желтой стрелкой, окраска гематоксилином и эозином).

Fig. 3. Cells in the microenvironment of eye uveal tract melanoma: lymphoid infiltration (а, х400), macrophage (б, х630), mast cells (в, х630), plasmocytes (г, х400), fibroblast (д, х400), promyelocyte (е, х400), eosinophil (ж, х400), neutrophil (з, х630) (indicated by a yellow arrow, hematoxylin and eosin stain).

клетки – в 23,3%, фибробласты – в 18,6%, супрессорные клетки миелоидного происхождения: промиелоциты – в 16,3%, нейтрофилы – в 23,3%, эозинофилы – в 9,3% (рис. 3).

Лимфоидную инфильтрацию меланомы малых и средних размеров отмечали во всех гистологических препаратах. Уменьшение сроков продолжительности

жизни отмечали у пациентов при большем скоплении лимфоцитов вокруг опухоли ($62 \pm 9,7$ мес.) по сравнению с таковым в ткани образования ($80,6 \pm 15,7$ мес.), $p > 0,05$.

Присутствие в опухолевой ткани макрофагов показало большую выживаемость ($82,6 \pm 21,6$ мес.), а при отсутствии в гистопрепаратах изучаемых клеток отмечали низкие сроки выживаемости ($58,1 \pm 7,7$ мес.), $p < 0,05$.

Более высокую выживаемость отмечали у больных с наличием в микроокружении меланомы сосудистой оболочки глаза тучных клеток ($73,4 \pm 21,6$ мес.) по сравнению с их отсутствием ($54,1 \pm 7,7$ мес.), $p > 0,05$.

Наличие плазмочитов в микроокружении опухоли коррелировало с меньшей продолжительностью жизни пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза ($87,9 \pm 12,8$ мес.), тогда как их отсутствие сопровождалось повышением продолжительности жизни пациентов ($123,1 \pm 12,4$ мес.), $p > 0,05$.

При инфильтрации фибробластами ткани меланомы и ее микроокружения выявляли более высокие сроки выживаемости ($83,2 \pm 10,3$ мес.) по сравнению с их отсутствием ($65 \pm 7,3$ мес.), $p > 0,05$.

Присутствие в ткани меланомы супрессорных клеток миелоидного происхождения (промиелоцитов) показало меньшее время продолжительности жизни пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза ($65,1 \pm 20,9$ мес.) в отличие от их отсутствия ($130,6 \pm 11,2$ мес.), $p > 0,05$.

Выявление эозинофилов в гистопрепаратах меланомы коррелировало с меньшей продолжительностью жизни больных ($67,3 \pm 13,8$ мес.) по сравнению с таковой при их отсутствии ($120,1 \pm 12,2$ мес.), $p > 0,05$.

Обнаруженные нейтрофилы в опухолевом микроокружении оказались связаны с меньшей продолжительностью жизни пациентов ($85,5 \pm 10,2$ мес.) по сравнению с изучаемым явлением при отсутствии вышеназванных клеток ($122,6 \pm 12,4$ мес.), $p > 0,05$, (табл. 2, рис. 4).

Сравнительный анализ выживаемости пациентов с меланомой и клеток опухолевого микроокружения показал высокие корреляционные связи между выживаемостью и степенью накопления макрофагов (метод оценок Каплана–Мейера, лог-ранк-тест, $\chi^2 = 8,754$, $p < 0,05$) (рис. 5, табл. 2). При этом отмечена большая продолжительности жизни при наличии макрофагов в ткани меланомы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома сосудистой оболочки глаза – злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов, патогенез и прогноз которой в настоящее время активно изучаются [10, 12]. Одним из прогностических факторов, имеющих значение в развитии метастатической болезни, являются размеры опухоли [13–15]. По данным С. Shields и соавт. [13], несмотря на лечение, проведенное на ранней стадии опухоли, через 5, 10 и 20 лет после лечения

развивается метастатическая болезнь в 6, 12 и 20% случаев соответственно.

Интерес к проблеме взаимосвязи степени пигментации с прогнозом заболевания изучается давно и до настоящего времени остается дискуссионным. Еще в 1977 г. I.W. Mc Lean и соавт. сообщали, что при пигментированных меланоммах отмечена более высокая смертность [16]. Позже COMS-группа также подтвердила, что при густо пигментированных опухолях наблюдается чаще плохой витальный прогноз [17]. Причем такие опухоли, как правило, эпителиоидноклеточного типа (более агрессивного), в то время как беспигментные опухоли – веретенчато-клеточного типа и имеют более благоприятный прогноз [17]. J.M. Shedd и соавт., напротив, отметили, что степень пигментации является независимым фактором риска выживаемости [18]. H.F. Shamma и E.C. Blodi указывали, что смертность при беспигментированных опухолях составляет 19%, при слабо пигментированных – 39%, при густо пигментированных – 65% [19]. В то же время ряд авторов отмечали более низкую выживаемость (60%) при беспигментных опухолях больших размеров, что объяснялось трудностями их выявления, более поздним диагностированием по сравнению с густо пигментированными формами [20].

Вовлечение в опухолевый процесс области цилиарного тела («немой» зоны глазного дна) и ДЗН (риск распространения по оболочкам зрительного нерва) является также неблагоприятным прогностическим фактором [21].

COMS-группа указывала на то, что пигментированные эпителиоидноклеточного типа увеальные меланомы сопровождаются наличием некрозов в ее строме (66,2%), что вызывает увеличение количества макрофагов [17]. Вращение опухолевых клеток в сетчатку и эмиссарии является неблагоприятным прогностическим фактором, негативно влияющим на продолжительность жизни пациентов с меланомой [22]. Кроме того, выраженная неоваскуляризация – фактор прогрессирования и метастатического потенциала опухоли. Высокая плотность микрососудистой сети может коррелировать с непродолжительной выживаемостью [23].

Собственные исследования показали, что более короткие сроки выживаемости пациентов с малыми и средними размерами увеальной меланомы коррелируют с нарастанием диаметра основания опухоли ($p < 0,05$), вовлечением области ДЗН и цилиарного тела, эпителиоидноклеточным типом ($p < 0,05$), значительной степенью пигментации, наличием некрозов в строме опухоли, вращением в эмиссарии склеры, большим количеством крупных опухолевых сосудов, что согласуется с мнением отечественных и зарубежных ученых [16–23].

Микроокружение опухоли – это сложная система, включающая соединительную ткань и различные клетки «хозяина» (фибробласты, макрофаги, клетки воспалительного инфильтрата), которые могут как стимулировать рост опухоли, так и угнетать его, взаимодействуя

Таблица 2

Выживаемость больных с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от критериев, связанных с клеточным микроокружением

Table 2

Survival of patients with eye uveal tract melanoma, depending on criteria associated with cell microenvironment

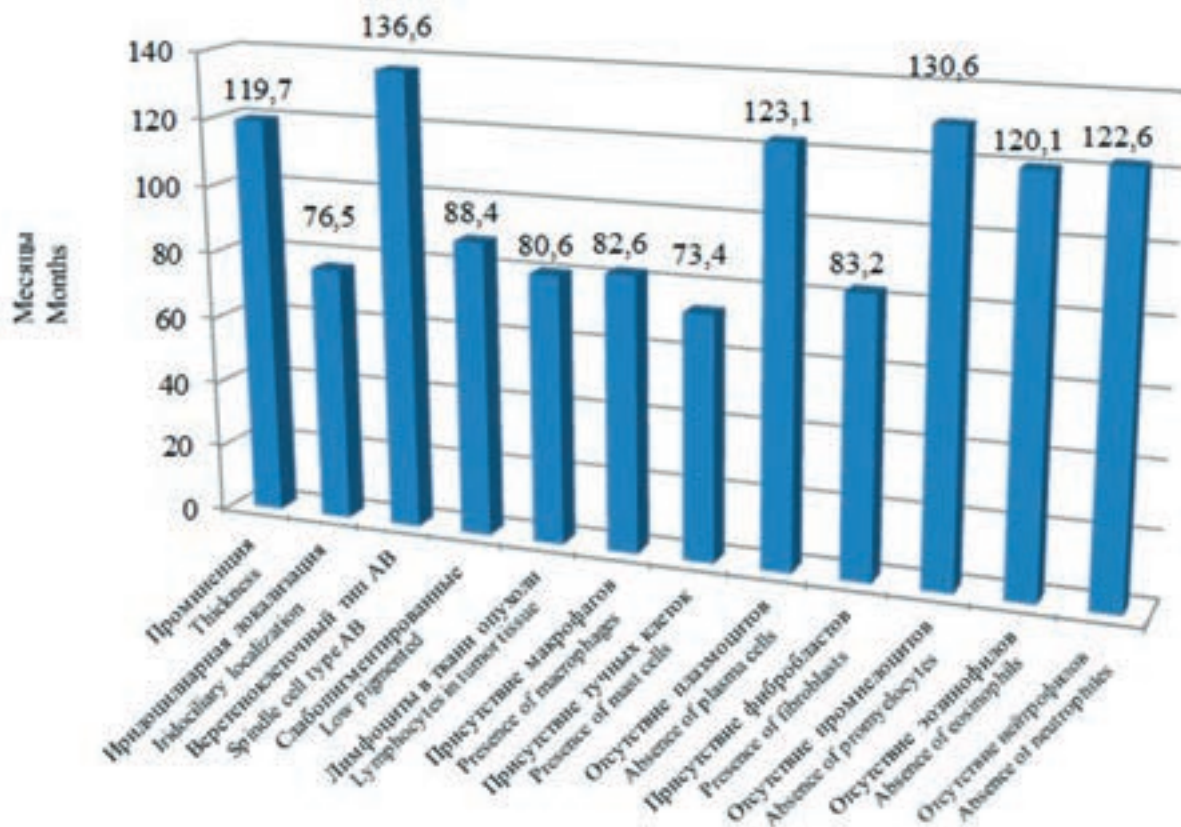
	Критерии, связанные с клеточным микроокружением Criteria associated with cell microenvironment	Среднее время выживания в месяцах (95% доверительный интервал) Average survival time in months (95% confidence interval)	χ^2	Степень свободы Degree of freedom	Значимость Relevance
Лимфоциты/Lymphocytes					
1	в опухоли/in tumor	80,6±15,7	1,39	3	0,71
	вокруг опухоли/around tumor	62±9,7	1,58	3	0,66
Макрофаги/macrophages			8,75	3	0,03
2	отсутствие/absence	58,1±7,7	–	–	–
	присутствие/presence	82,6±21,6	–	–	–
Тучные клетки/Mast cells			3,39	3	0,34
3	отсутствие/absence	54,1±7,7	–	–	–
	присутствие/presence	73,4±21,6	–	–	–
Плазмоциты/Plasmacytes			0,001	1	0,98
4	отсутствие/absence	123,1±12,4	–	–	–
	присутствие/presence	87,9±12,8	–	–	–
Фибробласты/Fibroblasts			1,48	2	0,48
5	отсутствие/absence	65±7,3	–	–	–
	присутствие presence	83,2±10,3	–	–	–
Промиелоциты/Promyelocytes			2,91	1	0,09
6	отсутствие/absence	130,6±11,2	–	–	–
	присутствие/presence	65,1±20,9	–	–	–
Эозинофилы/Eosinophils			0,004	1	0,95
7	отсутствие/absence	120,1±12,2	–	–	–
	присутствие/presence	67,3±13,8	–	–	–
Нейтрофилы/Neutrophils			0,01	1	0,94
8	отсутствие/absence	122,6±12,4	–	–	–
	присутствие/presence	85,5±10,2	–	–	–

между собой с помощью молекул клеточной адгезии, цитокинов и рецепторов [6, 7].

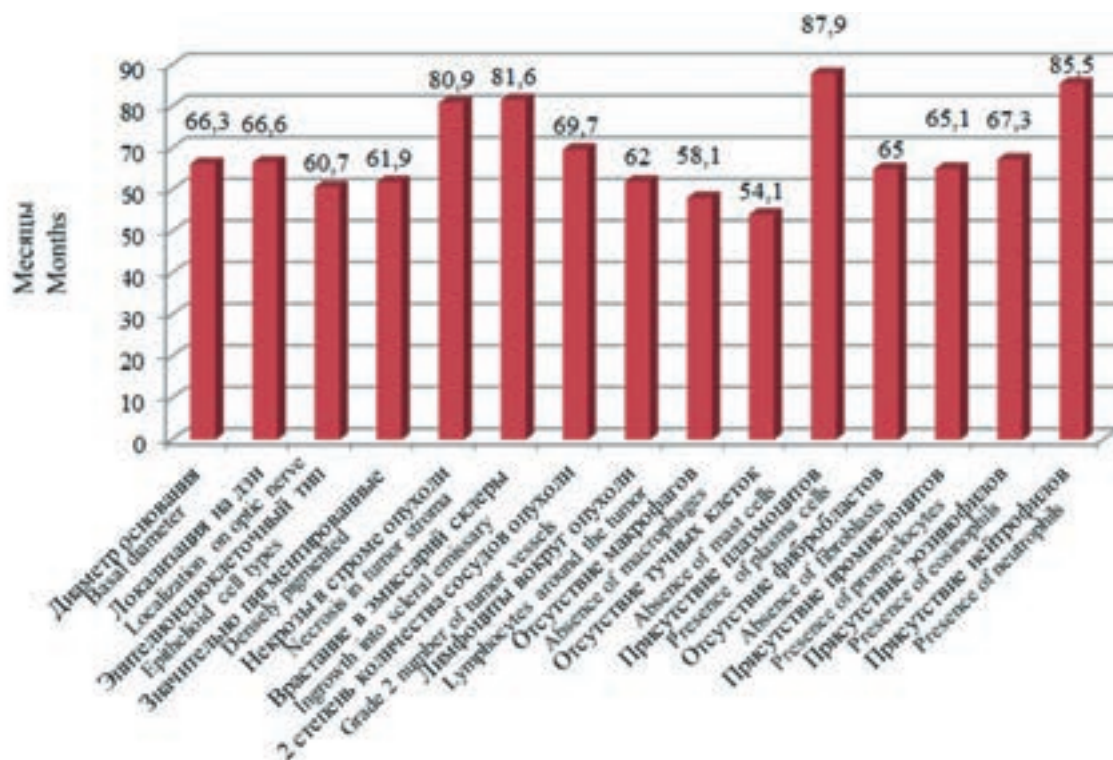
Одним из обязательных компонентов клеточного микроокружения являются опухоль-ассоциированные лимфоциты, которые, по данным литературы, могут быть как проканцерогенами, так и антиканцерогенами. С одной стороны, они коррелируют с низкой выживаемостью пациентов при различных злокачественных опухолях,

с другой – могут быть одним из важных факторов противоопухолевого иммунитета [24–26]. Так, при меланоме кожи выявлена благоприятная прогностическая роль обильного лимфоцитарного инфильтрата [24–26].

Немаловажными регуляторами канцерогенеза оказались опухоль-ассоциированные макрофаги, играющие ведущую роль в поддержании инвазивного фенотипа опухолевых клеток [27, 28]. По мнению несколь-



а



б

Рис. 4. Показатели, связанные с большей (а) и меньшей (б) продолжительностью жизни у пациентов с увеальной меланомой

Fig. 4. Indicators associated with longer (a) and shorter (b) life expectancy in patients with uveal melanoma

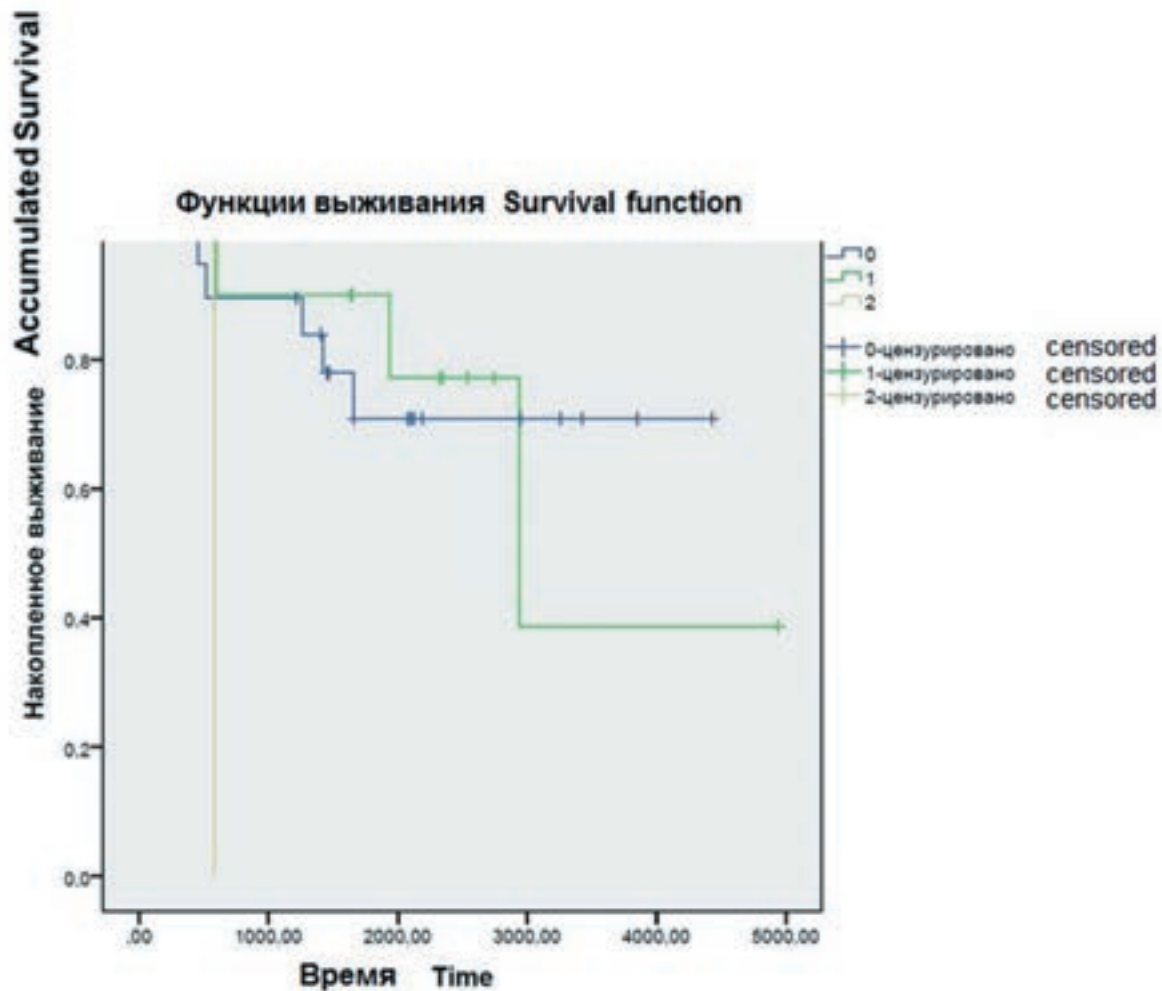


Рис. 5. Выживаемость больных с меланомой сосудистой оболочки глаза в зависимости от степени накопления макрофагов (по оси абсцисс – время, количество дней, по оси ординат – кумулятивная доля выживших)

Fig. 5. Survival of patients with eye uveal tract melanoma depending on the degree of accumulation of macrophages (along the abscissa axis – time, number of days, along the ordinate axis – cumulative proportion of survivors)

ких групп ученых, макрофаги теряют свои супрессивные свойства в отношении клеток увеальной меланомы и могут усиливать ее рост за счет усиления ангиогенеза [25, 28], а с другой – увеличение в крови секрета макрофагов ФНО может свидетельствовать о благоприятном течении опухолевого процесса и меньшем риске метастазирования [29].

Опухоль-ассоциированные фибробласты некоторые авторы рассматривают как основные молекулярные транспортеры в клетках меланомы [25]. Инфильтрация тучными клетками характерна для многих опухолей: меланомы, нейросаркомы, карциномы легкого, яичника [30], однако значение этого факта остается предметом дискуссий. Индуцированная MDSC иммуносупрессия играет важную роль в прогрессировании опухолей, кроме того, доказано вовлечение таких клеток в опухолегенез и метастазирование [31].

Собственные исследования показали уменьшение продолжительности жизни у пациентов при большем скоплении лимфоцитов вокруг опухоли по сравнению с ее стромой, отсутствии макрофагов ($p < 0,05$), тучных клеток, фибробластов. В то же время присутствие в опухолевом микроокружении плазматических, супрессорных клеток миелоидного происхождения (промиелоцитов, нейтрофилов, эозинофилов) также сокращало сроки выживаемости больных меланомой сосудистой оболочки глаза. Несмотря на то, что вышеуказанные зависимости недостоверны, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки, возможно отметить определенную взаимосвязь их наличия и выживаемости пациентов.

В связи с повышением значимости микроокружения опухоли для прогрессии и метастазирования в последнее время возникает все больше работ по разработке таргетной терапии, направленной на элиминацию и

перепрограммирование измененных клеток организма человека в опухоли [8, 32]. В частности, в терапии диссеминированной меланомы кожи эффективны препараты, действие которых связано с активацией иммунного ответа, а также с индукцией Т-клеток посредством блокирования цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4/cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (ипилимумаб) и белка запрограммированной гибели клеток/programmed cell death-1 (ниволумаб) [32].

Таким образом, опухолевое микроокружение представляет собой один из факторов модуляции канцерогенеза и от его состава и характера взаимодействия зависит опухолевая прогрессия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что 5-летняя выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров составила 78,7%, 10-летняя – 72,7%. Значимо низкие сроки выживаемости больных при манифестации опухоли выявлены при эпителиоидноклеточном типе меланомы, увеличении диаметра основания опухоли ($p < 0,05$).

Впервые доказано наличие комплекса клеточного микроокружения увеальной меланомы малых и средних размеров: лимфоцитов в 100% случаев, макрофагов – в 46,5%, тучных клеток – в 41,9%, плазматических клеток – в 23,3%, фибробластов – в 18,6%, супрессорных клеток миелоидного происхождения: промиелоцитов – в 16,3%, нейтрофилов – в 23,3%, эозинофилов – в 9,3%.

Значимое уменьшение продолжительность жизни отмечено у пациентов с начальными формами увеальной меланомы при отсутствии макрофагов ($p < 0,05$). Анализ других клеток опухолевого микроокружения значимых взаимосвязей с выживаемостью не показал. Однако наличие вышеуказанных клеток свидетельствует об определенном иммунном дисбалансе уже на ранних стадиях развития опухоли, что требует дальнейшего изучения их влияния на витальный прогноз.

Таким образом, продолжительность жизни пациентов и их смертность от метастатической болезни имеют определенную взаимосвязь с клинико-патоморфологическими признаками и определенными клетками микроокружения опухолевого узла.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2016. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. Status of oncological care for the population of Russia in 2015. Moscow: MNIOMI. P.A. Gertsena; 2016. (In Russ.)]
- Мерабишвили В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование). Российский онкологический журнал. 2012;3: 25–29. [Merabishvili V.M. Observed and relative survival of cancer patients (population study). Russian Journal of Oncology. 2012;3: 25–29. (In Russ.)]
- Сдвижков А.М., Васильева И.Д., Ядыков О.А. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (заболеваемость и смертность). М.; 2008. [Sdvizhkov AM,

- Valis'eva ID, Yadykov OA. Malignant neoplasms in Russia in 2006 (morbidity and mortality). М., 2008. (In Russ.)]
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009; 45: 931–991.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551
- Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;2: 67–72. [Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;2: 67–72. (In Russ.)] doi:10.17116/onkolog20187267-72
- Roma-Rodriguez C, Mendes R, Baptista PV, Fernandes AR. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(4): 840. doi: 10.3390/ijms20040840
- Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой. Вестник офтальмологии. 1998;1: 21–22. [Brovkina AF, Val'skiy VV, Zarubey GD. Metastatic liver damage in patients with uveal melanoma. The Russian Annals of Ophthalmology. 1998;1: 21–22. (In Russ.)]
- Schmittel A, Bechrakis NE, Martus P, Mutlu D, Scheibenbogen C, Bornfeld N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. Eur J Cancer. 2004; 40: 2389–2395. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.028
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склирова Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. Российский офтальмологический журнал. 2015;9(2): 47–52. [Saakyan SV, Amiryani AG, Tsygankov AYU, Sklyarova NV, Zaletaev DV. Clinical, pathomorphological, and molecular genetic features of uveal melanoma with a high risk of metastasis. Russian Ophthalmological Journal. 2015; 9(2): 47–52. (In Russ.)]
- International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. Switzerland: Springer; 2017.
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрушин А.С., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпес-вирусных инфекций. Вопросы вирусологии. 2016;61(6): 284–287. [Saakyan SV, Myakoshina EB, Krichevskaya GI, Slepova OS, Panteleeva OG, Andryushin AS, Khoroshilova-Maslova IP, Zakharova GP. Examination of patients with uveal melanoma for the presence of herpes viral infection. Problems of Virology. 2016;61(6): 284–287. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-284-287
- Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori AV, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol. 2009; 127(8): 989–998. doi: 10.1001/archophthol.2009.208
- Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширнина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. Российский онкологический журнал. 2012;2(2): 55–59. [Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Features of metastatic lesion and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment. Russian Journal of Oncology. 2012;2(2): 55–59. (In Russ.)]
- Казачков Е.Л., Шаманова А.Ю., Важенин А.В., Панова И.Е., Семенова А.Б., Матвеева Т.А., Шаманова Т.Н., Самкович Е.В. Морфологические особенности внутриорганный распространения меланомы хориоидеи и подходы к поиску факторов прогноза ее метастазирования. Уральский медицинский журнал. 2020;3(186): 18–22. [Kazachkov EL, Shamanova AYU, Vazhenin AV, Panova IE, Semenova AB, Matveeva TA, Shamaeva TN, Samkovich EV. Morphological features of intraorgan spread of choroidal melanoma and approaches to the search for factors for predicting its metastasis. Ural Medical Journal. 2020;3(186): 18–22. (In Russ.)]
- McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. Arch Ophthalmol. 1977;95: 48–58.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report No. 6. Am J Ophthalmol. 1998;125: 745–66.
- Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. Arch Ophthalmol. 1983;101: 1894–1899.
- Shammas HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. Arch Ophthalmol. 1977;95: 63–69.
- Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Ширнина Т.В. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации. Российский офтальмологический журнал. 2011;4(1): 67–70. [Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Evaluation of the survival of patients with uveal melanoma after conservative treatment and enucleation. Russian Ophthalmological Journal. 2011;4(1): 67–70. (In Russ.)]
- Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. Acta Ophthalmol. Scand. 2004;82(5): 517–525.
- Gorham JP, Szalai E, Wells JR, Grossniklaus HE. Retinoinvasive uveal melanoma: report of 2 cases and review of the literature. Ocul Oncol Pathol. 2017;3(4): 292–295. doi:10.1159/000468940
- Graham CH, Rivers J, Kerbel RS, Stankiewicz KS, White WL. Extent of vascularization as a prognostic indicator in thin (<0.76 mm) malignant melanomas. Am J Pathol. 1994;145: 510–514.
- Yuan X, Chen L, Li M, Dong P, Xue J, Wang J, Zhang TT, Wang XA, Zhang FM, Ge HL, Shen LS, Xu D. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner. Clinical Immunology. 2010;134(3): 277–288. doi: 10.1016/j.clim.2009.10.005
- Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Швецова Ю.И. Молекулярные и патоморфологические прогностические маркеры меланомы кожи: современные подходы и перспективы. Архив патологии. 2015;4: 71–77. [Ruksha TG, Aksenenko MB, Shvetsova Yul. Molecular and pathomorphological prognostic markers of skin melanoma: modern approaches and prospects. Arkhiv Patologii. 2015;4: 71–77. (In Russ.)] doi: 10.17116/patol201577471-77

26. Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Важеннин А.В., Шамаева Т.Н., Алымов Е.А. Особенности лимфоцитарного микроокружения в метастазирующей увеальной меланоме. Уральский медицинский журнал. 2021; 20(2): 36–42. [Shamanova AY, Kazachkov EL, Panova IE, Vazhenin AV, Shamaeva TN, Alymov EA. Features of the lymphocytic microenvironment in metastatic uveal melanoma. Ural Medical Journal. 2021;20(2): 36–42. (In Russ.)] doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42
27. Bronkhorst IHG, Jager MJ. Uveal melanoma: the inflammatory microenvironment. J Innate Immun. 2012;4: 454–462. doi: 10.1159/000334576
28. Jager MJ, Ly LV, Filali ME, Madigan MC. Macrophages in uveal melanoma and in experimental ocular tumor models: Friends or foes? Progress in Retinal and Eye Research. 2011;30(2): 129–146. doi: 10.1016/j.preteyres.2010.11.004
29. Патент РФ на изобретение № 2146823/2000.03.20. Бюл. № С1. Лихванцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е. Способ прогнозирования клинического течения увеальной меланомы. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2193200> [Ссылка активна на 20.01.2022] [Patent RUS № 2146823/2000.03.20. Byul № С1. Likhvantseva VG, Slepova OS, Brovkina AF, Grishina. A method for predicting the clinical course of uveal melanoma. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2193200> [Accessed 20.01.2022. (In Russ.)]
30. Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, Ferrel F, Nico B, Orru S, Sirigu P. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. Eur J Clin Invest. 2003;33(5): 420–425. doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01152
31. Yang L, Huang J, Ren X, Gorska AE, Chytil A, Aakre M, Carbone DP, Matrisian LM, Richmond A, Lin PC, Moses HL. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells that promote metastasis. Cancer Cell. 2008;13(1): 23–35. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.004
32. Chen G, Davies M. Targeted therapy resistance mechanisms and therapeutic implications in melanoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2014;28(3): 523–536. doi: 10.1016/j.hoc.2014.03.001

Информация об авторах

Елена Борисовна Мякошина, к.м.н., myakoshina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Светлана Вагвовна Саакян, д.м.н., профессор, svsaakyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Галина Петровна Захарова, к.м.н., врач-патологоанатом, gal_zaharov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0824-534X>

Денис Дмитриевич Гарри, аспирант, <https://orcid.org/0000-0001-6385-4925>, ldenisl@inbox.ru

Марьям Рубеновна Хлгатын, аспирант, khlgatyanmariam@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7266-770X>

Information about the authors

Elena B. Myakoshina, PhD, Researcher, myakoshina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Svetlana V. Saakyan, Doctor of Science (Medicine), Professor, <https://orcid.org/0000-0001-8591-428X>

Galina P. Zakharova, PhD, pathologist, <https://orcid.org/0000-0002-0824-534X>

Denis D. Harry, graduate student,

Maryam R. Khlgatyan, graduate student, <https://orcid.org/0000-0001-7266-770X>

Вклад авторов в работу:

Е.Б. Мякошина: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Г.П. Захарова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

Д.Д. Гарри: статистическая обработка данных.

М.Р. Хлгатын: сбор, анализ и обработка материала.

С.В. Саакян: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

E.B. Myakoshina: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text, final approval of the version to be published.

G.P. Zakharova: significant contribution to the concept and design of the work.

D.D. Harry: statistical data processing.

M.R. Khlgatyan: collection, analysis and processing of material.

S.V. Saakyan: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 12.08.2021

Переработана: 21.09.2021

Принята к печати: 18.01.2021

Originally received: 12.08.2021

Final revision: 21.09.2021

Accepted: 18.01.2021

Научная статья

УДК 617.7

doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-71-76

Реорганизация алгоритмов работы офтальмохирургической клиники в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Олег Владимирович Коленко^{1, 2}, Максим Валерьевич Пшеничников¹, Евгений Леонидович Сорокин^{1, 3}

¹НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск

²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

³Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ проведенных изменений в работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (ХФ МНТК МГ), вызванных сочетанием оказания плановой и неотложной офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. **Материал и методы.** В статье представлена организационная перестройка деятельности лечебных структур ХФ МНТК МГ, обусловленная необходимостью дополнительного выполнения функций экстренной офтальмологической службы в связи с закрытием краевого офтальмологического центра КГБУЗ «Городская клиническая больница № 10» Министерства здравоохранения Хабаровского края, ранее выполнявшего эту функцию. Представлен комплекс организационных противоэпидемических мероприятий, принятых для профилактики распространения COVID-19 в условиях пандемии, проанализирована их целесообразность, отражены результаты деятельности клиники в новых условиях пандемии COVID-19.

Результаты. Эпидемия COVID-19 потребовала существенной организационной перестройки работы филиала. К проведению больших объемов плановой хирургии добавилась экстренная офтальмохирургическая помощь, выполняемая в условиях круглосуточного стационара. Все это наложило на организационную перестройку потоков пациентов, созданную для минимизации их межличностных контактов. **Заключение.** ХФ МНТК МГ полностью справился с поставленными задачами, была организована стабильная работа учреждения в новых условиях пандемии, эффективно совмещены плановый и экстренный алгоритмы оказания офтальмохирургической помощи. Предпринятые меры позволили в полном объеме оказывать неотложную офтальмологическую помощь весь период эпидемии, возобновить оказание плановой офтальмологической помощи в полном объеме, не снижая безопасность пребывания пациентов в учреждении.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, неотложная помощь, неотложная офтальмологическая помощь, травма глаза, коронавирусная инфекция, организация медицинской деятельности ■

Для цитирования: Коленко О.В., Пшеничников М.В., Сорокин Е.Л. Реорганизация алгоритмов работы офтальмохирургической клиники в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Офтальмохирургия. 2022;1: 71–76.
<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-71-76>

Автор, ответственный за переписку: Максим Валерьевич Пшеничников, naukakhvmntk@mail.ru

ABSTRACT

Original article

Restructuring algorithms of work in eye surgery clinic during pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19)

Oleg V. Kolenco^{1, 2}, Maxim V. Pshenichnov¹, Evgenii L. Sorokin^{1, 3}

¹Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Russian Federation

²Postgraduate Institute for Public Health Specialists, Khabarovsk, Russian Federation

³Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

Purpose. To analyze changes in work of the Khabarovsk branch of the Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Khabarovsk branch)

caused by combination of elective and emergency ophthalmic care in the context of a pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19).

Material and methods. The article presents the organizational restructuring of activities medical units of the Khabarovsk branch, due to need for additional performance of functions emergency ophthalmological service in connection with closure of the regional ophthalmological center of the City Clinical Hospital no. 10, which previously performed this function. Complex of organizational anti-epidemic measures taken to prevent the spread of COVID-19 in pandemic is presented, their feasibility is analyzed, the results of the clinic's activities in new conditions of the COVID-19 pandemic are reflected. **Results.** The COVID-19 epidemic required a significant organizational restructuring of the Khabarovsk branch. In addition to large volumes of elective surgery, emergency ophthalmosurgical care was added, performed in a round-the-clock

hospital. All this was superimposed on the organizational restructuring of patient flows, created to minimize their interpersonal contacts.

Conclusion. The Khabarovsk branch fully coped with the tasks set, stable work was organized in the new pandemic conditions, effectively combining planned and emergency algorithms of ophthalmic surgical care. The measures taken made it possible to provide emergency ophthalmic care in full throughout the entire period of the epidemic, to resume the provision of planned ophthalmic care in full, without compromising the safety of patients' stay in the clinic.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, emergency care, eye emergency department, Eye casualty, coronavirus disease, organization of medical care ■

For quoting: Kolenko O.V., Pshenichnov M.V., Sorokin E.L. Restructuring algorithms of work in eye surgery clinic during pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 71–76. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-71-76>

Corresponding author: Maxim V. Pshenichnov, naukakhvmtk@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла серьезные изменения в работу учреждений здравоохранения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, что обусловлено необходимостью готовности одновременно к массовому поступлению большого количества пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, и проведению мероприятий, связанных с интенсивной терапией [1].

В Хабаровском крае изменения привычного режима работы коснулись практически всех учреждений здравоохранения. Ряд больниц, в том числе и многопрофильных, были полностью перепрофилированы в инфекционные госпитали для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. При этом были перепрофилированы и специализированные офтальмологические отделения. В литературе уже появились статьи о работе офтальмологических клиник в условиях распространения COVID-19 [2–4].

В Хабаровском крае в течение многих лет краевая и городская стационарная специализированная круглосуточная офтальмологическая служба была представлена офтальмологическим центром на базе КГБУЗ «Городская клиническая больница № 10» Министерства здравоохранения Хабаровского края (ГКБ № 10). Здесь наряду с плановой офтальмологической помощью всегда оказывалась также и круглосуточная неотложная офтальмологическая помощь при различной ургентной патологии глаза и его придатков: травмах, острой воспалительной и сосудистой патологии.

При введении режима повышенной готовности в связи с мерами по нераспространению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории Хабаровского края офтальмологический центр ГКБ № 10 был полностью перепрофилирован в инфекционный госпиталь [5]. Соответственно, все врачи-офтальмологи, средний и младший медицинский персонал офтальмо-

логического центра после краткосрочных курсов повышения квалификации приступили к оказанию медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

В связи с перепрофилированием офтальмологической службы г. Хабаровска и Хабаровского края краевым Минздравом по согласованию с руководством Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Филиал) была введена временная маршрутизация пациентов с неотложной офтальмологической патологией [5].

С этого времени на Филиал возлагалась функция оказания всего объема офтальмологической помощи в г. Хабаровске, требующего стационарного лечения. Это создало необходимость значительных организационных преобразований в работе Филиала.

ЦЕЛЬ

Осмысление опыта изменений в работе Филиала, вызванных сочетанием оказания плановой и неотложной офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Организацию оказания круглосуточной неотложной офтальмологической и офтальмохирургической помощи населению Хабаровска и края, а также других регионов Дальневосточного федерального округа администрации Филиала пришлось осуществлять с 23 марта 2020 г. [5, 6].

В комплексе мероприятий по оказанию офтальмологической помощи пациентам с острой офтальмологической патологией, в том числе с травмами глаза и его придатков, прежде всего предусматривалось формирование амбулаторного и стационарного уровней.

Организация оказания амбулаторной помощи.

По инициативе администрации Филиала был развернут круглосуточный специализированный амбулаторный офтальмологический травмпункт, расположенный на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Хабаровского края. Его работа осуществляется силами врачей-офтальмологов офтальмологического центра ГKB № 10. Все пациенты с острой патологией глаза и его придатков первоначально направляются в офтальмологический травмпункт, где им оказывается амбулаторная офтальмологическая помощь. При наличии показаний для специализированной неотложной офтальмологической помощи пациенты направляются из травмпункта в Филиал. Такими показаниями являются: открытая травма глаза, тяжелая закрытая травма глаза и его придатков, ожоги, острая воспалительная патология глазного яблока, слезных органов и орбиты, требующая стационарного лечения, отслойка сетчатки, острый приступ закрытоугольной глаукомы, фактогенная некомпенсированная глаукома. В случае прободных травм глазного яблока перед направлением пациента в Филиал в офтальмологическом травмпункте обязательно выполняется обзорная компьютерная томография орбит; в случаях наличия внутриглазного инородного тела (ВГИТ) офтальмологом травмпункта проводится его рентген-локализация.

Организация круглосуточной неотложной офтальмохирургической помощи. В Филиале пришлось осуществить целый комплекс организационных мероприятий: формирование офтальмохирургических бригад, выделение соответствующих отдельных помещений для выполнения диагностического обследования и хирургических вмешательств для последующей госпитализации пациентов с ургентной патологией. Это было необходимо для разделения потоков пациентов в Филиале на «чистых» и инфицированных, а также для предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Формирование офтальмохирургических бригад потребовало корректировки штатного расписания. Так, при организации штата дежурных бригад было принято решение круглосуточно задействовать офтальмохирургов отделения хирургии патологии сетчатки и стекловидного тела. В состав бригады также были включены операционные медицинские сестры, врачи-анестезиологи, медицинские сестры-анестезисты, водители. Дежурства сотрудников были организованы следующим образом: на рабочем месте: с 8:00 до 20:00, затем на дому: с 20:00 до 8:00 следующего дня. При необходимости дежурного сотрудника вызывают по телефону. Таким образом составлялся график дежурств в алгоритме: одни сутки через трое.

Кроме того, в дневное время бригада усиливалась офтальмохирургами узких профилей: глаукоматологом – в случае необходимости оказания неотложной помощи при некомпенсированном уровне внутриглазного давления; окулопластическим хирургом – для выполнения

первичной хирургической обработки (ПХО) при травмах придаточного аппарата глаза и орбиты, а также при гнойной патологии век, слезных органов и орбиты; офтальмологом терапевтического профиля – для ургентной терапии тяжелой воспалительной и сосудистой патологии, не требующей хирургического вмешательства (кератиты, увеиты, острая сосудистая патология), офтальмологом отдела диагностики – при необходимости выполнения углубленных методов исследования. В рабочее время при экстренном поступлении тяжелой травмы глаза и его придатков, требующей выполнения ПХО, привлекались оптометрист, медицинский регистратор, старшие медицинские сестры операционного блока и отделения анестезиологии и реанимации.

С учетом соответствующего опыта европейских и американских клиник в целях профилактики распространения COVID-19 [7–10] в Филиале намеренно не создавались сменные бригады специалистов, заступающих на длительный период (14 дней), поскольку это формировало повышенный риск заражения данных сотрудников в бытовых условиях в течение длительного ожидания своей 14-дневной смены.

В диагностическом отделении Филиала был организован отдельный смотровой кабинет, оборудованный всем необходимым для приема пациентов с неотложными офтальмологическими состояниями и травмами.

Для выполнения неотложной офтальмологической хирургии была выделена также отдельная операционная, укомплектованная необходимыми оборудованием и наборами микрохирургических инструментов для проведения ПХО.

Для экстренно поступивших пациентов, нуждавшихся в стационарном лечении, по неотложным показаниям был предусмотрен отдельный этаж стационара. Там дополнительно были выделены две отдельные зоны: для пациентов с «чистыми» травмами, а также для пациентов с острой воспалительной патологией глаза и его придатков и с инфицированными травмами. Был также оборудован отдельный бокс-изолятор для пациентов с подозрением на наличие коронавирусной инфекции COVID-19, а также на случай ее выявления среди пациентов стационара.

Оказание офтальмохирургической помощи при тяжелых травмах глазного яблока. При тяжелых повреждениях глазного яблока, требующих витреоретинальной хирургии, на первом этапе при поступлении пациента в клинику выполняется ПХО с герметизацией фиброзных оболочек глазного яблока. При наличии показаний к витреоретинальному вмешательству (удаление гемофтальма, хирургия травматической отслойки сетчатки, сосудистой оболочки и т.д.) оно проводится отсроченно, через 7–12 дней. В случаях наличия ВГИТ при его локализации в слоях роговицы, передней камере, хрусталике оно удаляется при проведении ПХО. При глубокой локализации ВГИТ в витреальной полости и заднем отрезке глаза срочность его удаления решается индиви-

дуально: при отсутствии признаков эндофтальмита оно удаляется в плановом порядке, в иных случаях – срочно. Подобная тактика базируется на рекомендациях современных ведущих офтальмотравматологов, которые обосновывают подобную стратегию тем, что через 9–12 дней после травмы глазного яблока уменьшается отек поврежденных тканей, формируются тромбы, снижающие риск кровотечения и т.д. [11–20]. Поэтому выполнение витреоретинальной хирургии на этом фоне снижает риск тяжелых осложнений [21–23].

За прошедшие 10 месяцев с момента начала оказания экстренной офтальмохирургической помощи Филиалом было выполнено ПХО глаз 58 пациентам. Из их числа у 45 пациентов имели место проникающие ранения роговицы и склеры, в том числе у 23 пациентов с наличием ВГИТ. Кроме того, в структуре травматических повреждений глаз за данный период в экстренном порядке поступили в клинику 3 пациента с тяжелыми химическими ожогами роговицы (2–3-й степени). После оказания им комплекса срочных лечебных мероприятий они были госпитализированы.

В структуре ургентной воспалительной патологии глаза и его придатков были представлены 73 пациента с острыми кератитами различной этиологии, в том числе 34 пациента с осложнившимися язвами роговицы; 178 – с иридоциклитами; 95 – с задними увеитами различного генеза; 44 – с ретиноваскулитами, невритами зрительного нерва; 3 – с флегмонами орбиты.

Кроме того, в экстренном порядке поступили 6 пациентов с острыми приступами глаукомы. У 5 из них острые приступы удалось купировать проведением лазерной иридэктомии, у одного пациента – с помощью циклофотоконгуляции. У 3 пациентов имела место факогенная некомпенсированная глаукома, после выполнения фактоэмульсификации у всех удалось стойко снизить уровень внутриглазного давления.

В соответствии с требованиями Роспотребнадзора в Филиале было организовано обязательное обследование всех пациентов на COVID-19 при их выписке из стационара, организовано также еженедельное обследование всех медицинских сотрудников Филиала [24].

После возобновления плановой медицинской помощи в Филиале и выходом сотрудников из режима простоя (июль–август 2020 г.) пришлось реорганизовать сложившиеся годами привычные алгоритмы работы медицинского персонала. При этом необходимо было создать такие условия, чтобы можно было выполнять обычные, доэпидемические объемы плановой офтальмологической помощи – 100–170 операций ежедневно.

Данный комплекс организационных мероприятий предусматривал, в частности, постепенное выведение из режима простоя лечебных отделений филиала для избежания массового наплыва и скопления пациентов, что повышало бы риск заражения как их, так и сотрудников Филиала. Первоначально приступили к работе те отделения, где хирургия может выполняться в амбулаторных

условиях. Это касается донной и антиглаукомной лазерной хирургии, рефракционной хирургии, интравитреальных инъекций, катарактальной хирургии. Сотрудники остальных лечебных отделений Филиала выходили из простоя постепенно, поначалу они приступали к работе лишь в составе 50% штата сотрудников, остальные специалисты приглашались по мере постепенного увеличения объемов плановой помощи.

Предупреждение распространения коронавирусной инфекции. В целях создания мер по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Филиале были организованы 2 отдельных потока пациентов: «чистый» – для обследованных на COVID-19 и «грязный» – для необследованных на COVID-19 пациентов. Оба потока пациентов не должны были пересекаться и контактировать между собой.

В двух различных регистрациях, расположенных в различных холлах Филиала, были также организованы диагностическое обследование и регистрация пациентов, поступающих в плановом порядке. В одной регистрации оформлялись пациенты, приглашаемые на хирургию катаракты, все остальные оформлялись в другой. В рамках подобной стратегии были установлены более строгие требования к соблюдению времени прибытия пациентов в Филиал и наличию интервалов между ними. Так, на одного регистратора было предусмотрено поступление не более 8 пациентов в час. Регистрация пациентов в ряде отделений (детское, лазерной донной хирургии, рефракционной хирургии) Филиала осуществлялась самостоятельно.

Проведение диагностического обследования двух отдельных потоков пациентов соответственно осуществлялось на двух различных диагностических линиях, расположенных в отдельных холлах филиала.

Выполнение практически всей *плановой хирургии* (катаракта, глаукома, отслойка сетчатки) в Филиале было максимально переведено на стационарзамещающие технологии, как правило, в условиях дневного стационара. За счет данных мероприятий доля выбывших из круглосуточного стационара пациентов в 2020 г. снизилась практически в 2 раза: с 12 399 человек в 2019 г. до 6540 человек в 2020 г., хотя количество операций уменьшилось лишь на 19%.

Для минимизации числа визитов в Филиал операции стали выполнять непосредственно в день прибытия пациента после проведения ему диагностического обследования. Для непрерывности процесса хирургические бригады разделялись на две части: в то время, когда часть хирургов вела прием первичных и выписку послеоперационных пациентов, вторая часть постоянно находилась в операционной.

Были также полностью разделены потоки первичных и послеоперационных плановых пациентов: их осмотры проводились в различных помещениях филиала.

Организационные мероприятия коснулись и алгоритма осмотра послеоперационных пациентов: они ста-

ли приглашаться на диагностический осмотр в строго отведенное время, временные интервалы между их визитами стали более продолжительными. Такая схема позволяет принимать не более 5 человек в час. Прием пациентов стал осуществляться в 2 кабинетах, которые расположены в различных помещениях Филиала (в стационаре и в холле вторичной диагностики).

Также было сокращено общее число визитов каждого пациента в Филиал с традиционных трех (диагностический осмотр, выполнение операции, выписка) до максимум двух (диагностика + операция + выписка в один день либо выписка на следующий день для пациентов, нуждающихся в контрольном осмотре со стороны хирурга). За счет этого существенно сократился койко-день за данный период: с 3,6 дня до пандемии до 2,5 дня в сентябре 2020 г.

Был изменен также и алгоритм выписки прооперированных в амбулаторных условиях пациентов – он стал осуществляться непосредственно в лечебных отделениях стационара.

Пациенты, нуждающиеся в стационарном лечении после выполнения плановой хирургии, госпитализировались лишь при наличии отрицательных результатов ПЦР на РНК коронавируса COVID-19. Это касалось случаев с необходимостью дополнительного выполнения витреальной хирургии в наркозе, выполнения операции детям, а также при коррекции послеоперационных осложнений хирургии катаракты, глаукомы. Для госпитализации подобных пациентов были предусмотрены отдельные палаты боксированного типа, куда они госпитализировались по одному человеку в палату, имелся лишь общий санузел на 2 палаты (т.е. на 2 человек). Нахождение в подобных палатах минимизировало возможность контактов между пациентами.

Для соблюдения противоэпидемиологических мер питание и консервативное лечение (инстилляций, инъекций) пациентов стали осуществлять непосредственно в палате, сократив контакты пациентов между собой и с персоналом. После выписки пациента каждая палата подвергалась санитарной обработке в противовирусном режиме.

Совмещение планового и экстренного микрохирургического стационара в Филиале внесло коррективы и в плановый алгоритм работы операционной. Так, при необходимости выполнения экстренной ПХО в течение рабочего дня оно выполнялось офтальмохирургами того отделения, которое находится в операционной, после окончания их плановых операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемия COVID-19 потребовала существенной организационной перестройки работы филиала. К проведению больших объемов плановой хирургии добавилась экстренная офтальмохирургическая помощь, выполняе-

мая в условиях круглосуточного стационара. Все это наложилось на организационную перестройку потоков пациентов, созданную для минимизации их межличностных контактов.

Администрации Филиала удалось полностью справиться с поставленными задачами и организовать стабильную работу учреждения в новых условиях пандемии, эффективно совместив плановый и экстренный алгоритмы оказания офтальмохирургической помощи. За 10 месяцев работы в подобных условиях в Филиале было выполнено 19 217 плановых операций, что оказалось сопоставимо с соответствующими объемами полноценного 2019 г. – 28 830 операций. Предпринятые меры показали себя достаточно эффективными, позволили в полном объеме оказывать неотложную офтальмологическую помощь весь период эпидемии, возобновить оказание плановой офтальмологической помощи в полном объеме, не снижая безопасность пребывания пациентов в учреждении. Разграничение потоков пациентов, регулярная проверка сотрудников на коронавирусную инфекцию COVID-19 позволили минимизировать риски распространения коронавирусной инфекции в условиях медицинского учреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73669697/> [Ссылка активна на 29.01.2021]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 198n dated March 19, 2020 «On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19». Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73669697/> [Accessed 29th January 2021]. (In Russ.)]
2. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Малиugin Б.Э., Куроедов А.В. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы. Российский офтальмологический журнал. 2020;3: 70–79. [Onufriichuk ON, Gazizova IR, Malyugin BE, Kuroyedov AV. Coronavirus Infection (COVID-19): Ophthalmic Problems. Literature Review. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;3: 70–79. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79
3. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(4): 99–104. [Neroev VV, Krichevskaya GI, Balatskaya NV. COVID-19 and problems of ophthalmology. Russian Ophthalmological Journal. 2020;13(4): 99–104. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104
4. Курышева Н.И. Организация офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. М.; 2020. [Kuryshcheva NI. Organization of ophthalmic care in the context of the covid-19 pandemic. M.; 2020. (In Russ.)]
5. Распоряжение Министерства здравоохранения Хабаровского края от 20 марта 2020 г. № 307-р «О маршрутизации лиц с внебольничной пневмонией и перепрофилировании медицинских организаций». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/465369273> [Ссылка активна на 29.01.2021]. [Order of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory No. 307-r dated March 20, 2020 «On routing persons with community-acquired pneumonia and re-profiling of medical organizations». Available from: <http://docs.cntd.ru/document/465369273> [Accessed 29th January 2021]. (In Russ.)]
6. Постановление Главного государственного санитарного врача по Хабаровскому краю от 13.04.2020 № 11 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-2019 в Хабаровском крае». Доступно по: <http://27.rosptrebnadzor.ru/content/323/93372/> [Ссылка активна на 29.01.2021]. [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor for the Khabarovsk Territory dated 13.04.2020 No. 11 «On additional measures to prevent the spread of COVID-2019 in the Khabarovsk Territory». Available from: <http://27.rosptrebnadzor.ru/content/323/93372/> [Accessed 29th January 2021]. (In Russ.)]
7. Moussa G, Mushtaq F, Mandal P, Mathews N, Royal B, Manjunatha N, Lee R. Restructuring emergency eye services during COVID-19 in a tertiary referral centre. Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(12): 1–8. doi: 10.12968/hmed.2020.0408
8. Srinivasan S. Impact of COVID-19 pandemic on ophthalmology service provisions and training. J Cataract Refract Surg. 2020;46(11): 1455–1456. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000450
9. Hattenbach LO, Heinz P, Felten N, Hoerauf H, Kohnen T, Priglinger S, Bachmann W, Riels J, Eter N, Reinhard T. Impacts of the SARS-CoV-2 pandemic on

ophthalmic care in Germany. *Ophthalmologie*. 2020;117(9): 892–904. doi: 10.1007/s00347-020-01220-4

10. Quaranta-Leoni FM, Paridaens D, Verity D. European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ESOPRS) recommendations for oculoplastic surgeons during the COVID-19 pandemic: a challenge for the future. *Orbit*. 2020;39(6): 460–462. doi: 10.1080/01676830.2020.1808022

11. Соболев Н.П., Афанасьева Д.С. Одномоментное проникающее ранение обоих глаз (случай из практики). *Офтальмохирургия*. 2016;(1): 68–72. [Sobolev NP, Afanasyeva DS. Simultaneous penetrating injury in both eyes (a case report). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(1): 68–72. (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-68-72

12. Головин А.С., Синявский О.А., Трояновский Р.Л. Особенности витрэктомии при открытой травме глаза с внутриглазным инородным телом. Современные технологии в офтальмологии. 2019;(1): 37–40. [Golovin AS, Sinyavskiy OA, Troyanovsky RL. The specifics of vitrectomy in cases open globe injuries with intraocular foreign body. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;(1): 37–40. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-37-40

13. Машенко Н.В., Худяков А.Ю. Результаты хирургического лечения открытой травмы глаза с внутриглазным инородным телом. Современные технологии в офтальмологии. 2018;(1): 258–261. [Mashchenko NV, Khudyakov AYU. Results of surgical treatment of an open eye injury with an intraocular foreign body. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2018;(1): 258–261. (In Russ.)]

14. Орлова Н.А., Гаврилова Т.В., Собынин Н.А. Характеристика травм органа зрения экстренно госпитализированных взрослых лиц Пермского края. *THE EYE GLAZ*. 2020;22(3): 19–22. [Orlova NA, GavriloVA TV, Sobyenin NA. Characteristics of eye injuries in urgently hospitalized adults in the Perm region. *THE EYE GLAZ*. 2020;22(3): 19–22. (In Russ.)] doi: 10.33791/2222-4408-2020-3-19-22

15. Письменская В.А., Кислицына Н.М. Хирургическое лечение проникающих осколочных ранений с вовлечением заднего сегмента глазного яблока. Практическая медицина. 2012;(4-2): 167–172. [Pismenskaya VA, Kislytsyna NM. Surgical treatment of penetrating shrapnel wounds involving the posterior segment of the eyeball. *Practical medicine*. 2012;(4-2): 167–172. (In Russ.)]

16. Новикова Н.В., Гнатенко Л.Е., Юдашкин Д.В., Кокин А.С., Лысова М.А. Анализ структуры глазной травмы в период с 2017 по 2019 год. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2020;(S2): 87–91. [Novikova NV, Gnatenko LE, Yudashkin DV, Kokin AS, Lysova MA. Analysis of the eye trauma structure in the period since 2017 to 2019. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2020;(S2): 87–91. (In Russ.)]

17. Созуракова Е.А., Громкина Е.В., Новоселова В.М., Третьяк Е.А., Шахматов К.С. Анализ проникающих ранений глаз за пять лет. Точка зрения. Восток–Запад. 2020;3: 52–54. [Sozurakova EA, Gromakina EV, Tret'yak EA, Novoselova VM, Shakhmatov KS. Analysis of penetrating eye injuries over 5 years Point of view. *East–West*. 2020;3: 52–54. (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2020-3-52-54

18. Арсютов Д.Г., Викторов В.Н. Медико-экономическая эффективность ранней витреоретинальной хирургии в системе оказания специализированной и высокотехнологичной помощи пациентам с травмой глаза в Чувашской Республике. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018;37(2):12–15. [Arsyutov DG, Viktorov VN. Medical economic effectiveness of early vitreoretinal surgery in the system of specialty and high-technology medical care in patients with eye trauma in the Chuvash Republic. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2018;37(2):12–15. (In Russ.)] doi: 10.17816/rmmar14177

19. Арсютов Д.Г., Викторов В.Н. Особенности организации офтальмотравматологической помощи в Чувашской Республике. медико-экономическая эффективность проведения ранних микроинвазивных витреоретинальных хирургических вмешательств. Современные технологии в офтальмологии. 2018;(3): 9–11. [Arsyutov DG, Viktorov VN. Features of the organization of ophthalmic and traumatological care in the Chuvash Republic. medical and economic efficiency of early microinvasive vitreoretinal surgical interventions. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2018;3: 9–11. (In Russ.)]

20. Нам В.А., Томенко А.А., Зюзина А.Г. Современные методы удаления внутриглазных инородных тел (ВГИТ). Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019;9(8): 330. [Nam VA, Tomenko AA, Zyuzina AG. Modern methods of removal of intraocular foreign bodies (VGIT). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;9(8): 330. (In Russ.)]

21. Волков В.В., Трояновский Р.Л., Шишкин М.М., Бойко Э.В., Тулина В.М., Монахов Б.В., Куликов А.Н., Долгих В.М., Сосновский С.В., Чурашов С.В., Капов В.Е. Современные принципы первичной офтальмохирургической помощи при открытой травме глазного яблока. Сообщение 2. *Офтальмохирургия*. 2003;S1: 10–16. [Volkov VV, Troyanovsky RL, Shishkin MM, Boiko EV, Tulina VM, Monakhov BV, Kulikov AN, Dolgikh VM, Sosnovsky SV, Churashov SV, Kapov VE. Modern principles of primary ophthalmic surgery in open globe injuries. Report 2. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2003;S1: 10–16. (In Russ.)]

22. Волков В.В., Бойко Э.В., Шишкин М.М., Саксонова Е.О., Антонюк Т.Н., Чурашов С.В., Титова Г.В., Монахов Б.В. Закрытая травма глаза (понятие, распространённость, эпидемиология, этиопатогенез, госпитализация, диагностика, класси-

фикация). *Офтальмохирургия*. 2005;1: 13–17. [Volkov VV, Boiko EV, Shishkin MM, Saksonova EO, Antonyuk TN, Churashov SV, Titova GV, Monakhov BV. Closed eye injury (concept, prevalence, epidemiology, etiopathogenesis, hospitalization, diagnosis, classification). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2005;1: 13–17. (In Russ.)]

23. Гундорова Р.А., Кваша О.И., Нурмамедов Р.А., Капелюшников Н.И., Лазук П.В. К вопросу о тактике оказания офтальмологической помощи пострадавшим с проникающими ранениями глазного яблока в сочетании с травмами других органов. Медицина катастроф. 2007;4: 21–22. [Gundorova RA, Kvasha OI, Nurmamedov RA, Kapelyushnikova NI, Lazuk PV. To the question about tactics of rendering of the ophthalmologic assistance to the victims with the penetrating orbital wound combined with the other somatic traumas. *Disaster Medicine*. 2007;4: 21–22. (In Russ.)]

24. Постановление Главного государственного санитарного врача по Хабаровскому краю от 20.05.2020 № 18 «О введении ограничительных мероприятий в целях снижения рисков распространения COVID-2019 на территории Хабаровского края». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/465370980> [Ссылка активна на 29.01.2021]. [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor for the Khabarovsk Territory dated 05/20/2020 No. 18 «On the introduction of restrictive measures in order to reduce the risks of the spread of COVID-2019 on the territory of the Khabarovsk Territory». Available from: <http://docs.cntd.ru/document/465370980> [Accessed 29th January 2021]. (In Russ.)]

Информация об авторах

Олег Владимирович Коленко, д.м.н., naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Максим Валерьевич Пшеничников, к.м.н., naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4879-1900>

Евгений Леонидович Сорокин, д.м.н., профессор, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Information about the authors

Oleg V. Kolenko, Doctor of Science (Medicine), naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Maxim V. Pshenichnov, PhD, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4879-1900>

Evgenii L. Sorokin, Doctor of Science (Medicine), Professor, naukakhvmtk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>

Вклад авторов в работу:

О.В. Коленко: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

М.В. Пшеничников: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Е.Л. Сорокин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Author's contribution:

O.V. Kolenko: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

M.V. Pshenichnov: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text.

E.L. Sorokin: significant contribution to the concept and design of the work, writing the text, editing, final approval of the version to be published.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 03.07.2021

Переработана: 28.09.2021

Принята к печати: 30.11.2021

Originally received: 03.07.2021

Final revision: 28.09.2021

Accepted: 30.11.2021

Обзор
УДК 617.713-007.64
doi: 10.25276/0235-4160-2022-1-77-96

Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса: систематический обзор

Б.Э. Малюгин^{1, 2}, С.Н. Сахнов^{3, 4}, Л.Е. Аксенова³, В.В. Мясникова^{3, 4}

¹НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

³НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодарский филиал

⁴Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

РЕФЕРАТ

Актуальность. Искусственный интеллект – это новые теоретические подходы, методы, технологии и прикладные системы для моделирования и расширения человеческого интеллекта. В офтальмологии искусственный интеллект является одним из инструментов, способствующих повышению эффективности процесса лечения за счет более точной диагностики, поиска новых биомаркеров заболеваний, автоматизации процессов принятия решений и помощи в других аспектах повседневной деятельности врача. **Цель.** Описание имеющихся на сегодняшний день разработок в области искусственного интеллекта применительно к процессу диагностики и хирургии кератоконуса. **Материал и методы.** Базы данных, которые использовали для поиска литературы включали: Google и Google Scholar, PubMed, Embase, MEDLINE и Web of Science. **Результаты.** В результате поиска

по всем выбранным базам данных, а также отбора релевантных исследований было проанализировано 75 статей. Среди исследований, которые были выбраны для полнотекстового анализа, большая часть представляла собой разработку алгоритмов диагностики. Наиболее часто встречающимися методами машинного обучения являлись метод опорных векторов, метод случайного леса и конволюционная нейронная сеть. В 4 исследованиях из 75 сообщалось о создании графического интерфейса для применения разработанного алгоритма в клинической среде. **Заключение.** Точность алгоритмов, которые были получены в анализируемых работах, составила в основном более 90%, что говорит о возможности моделей машинного обучения решать сложные клинические задачи.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, кератоконус, диагностика ■

Для цитирования: Малюгин Б.Э., Сахнов С.Н., Аксенова Л.Е., Мясникова В.В. Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса: систематический обзор. Офтальмохирургия. 2022;1: 77–96. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-77-96>
Автор, ответственный за переписку: Виктория Владимировна Мясникова, vivlad7@mail.ru

ABSTRACT

Review

Application of artificial intelligence in diagnostics and surgery of keratoconus: a systematic overview

B.E. Malyugin^{1, 2}, S.N. Sakhnov^{3, 4}, L.E. Axenova³, V.V. Myasnikova^{3, 4}

¹Fyodorov Eye Microsurgery Complex Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Fyodorov Eye Microsurgery Complex Federal State Institution, Krasnodar branch, Russian Federation

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Introduction. Artificial Intelligence is new theoretical approaches, methods, technologies and applied systems for modeling and extending human intelligence. In ophthalmology, artificial intelligence is one of the tools that help improve the efficiency of the treatment process through more accurate diagnostics, search for new biomarkers of diseases,

automation of decision-making processes and assistance in other aspects of the physician's daily activities. The purpose of this review is to describe the currently available developments for the diagnosis and surgery of keratoconus in the field of artificial intelligence. **Material and methods.** Databases that were used for literature search included: Google and

Google Scholar, PubMed, Embase, MEDLINE and Web of Science. **Results.** As a result of a search across all selected databases, as well as a selection of relevant studies, 75 articles were analyzed. Most of the studies that were selected for full-text analysis were the development of diagnostic algorithms. The most common classical machine learning methods were support vector machines method and random forest method. The most commonly used type of neural network is the convolutional

neural network. 4 studies out of 75 reported the creation of a graphical interface for using the developed algorithm in a clinical environment. **Conclusion.** The accuracy of the algorithms that were obtained in the analyzed researches was basically more than 90%. It indicates the ability of machine learning models to solve complex clinical problems.

Key words: *artificial intelligence, machine learning, keratoconus, diagnostics* ■

For quoting: Malyugin B.E., Sakhnov S.N., Axenova L.E., Myasnikova V.V. Application of artificial intelligence in diagnostics and surgery of keratoconus: a systematic overview. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;1: 77–96. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-1-77-96>

Corresponding author: Viktoriya V. Myasnikova, vivlad7@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вероятно, еще 70 назад никто не мог бы и подумать, что такое сложнейшее свойство живого, как обучение, может быть доступно неживой структуре, состоящей из металла. Но 1956 г., ознаменовавший появление концепции «Искусственного интеллекта», предложенной Джоном Маккартни, безусловно, поставил под вопрос нашу уверенность и одновременно явился точкой отсчета развития новой эры – Индустрии 4.0.

Искусственный интеллект – это новые теоретические подходы, методы, технологии и прикладные системы для моделирования и расширения человеческого интеллекта. Машинное обучение, появившееся в 1980-х гг., является подмножеством искусственного интеллекта и через имитацию процесса обучения обеспечивает передачу машине новых знаний или навыков. Новой областью машинного обучения, появившейся в 2000-х гг., является глубокое обучение, концепция которого берет свое начало из исследований в области разработки искусственных нейронных сетей. Глубокое обучение направлено на моделирование человеческого мозга и способно интерпретировать такие сложные данные, как изображения, звуки и тексты (рис. 1).

Если говорить об эволюции искусственного интеллекта, то процесс усложнения алгоритмов происходил от наименее сложных систем, работающих согласно простейшим правилам «И/ИЛИ», к наиболее сложным системам, которые сами определяют правила и закономерности в обучающих наборах данных и далее позволяют использовать эти правила для вывода результата задачи.

В настоящее время медицинская диагностика в основном сосредоточена на применении инструментальных методов исследований. Различные приборы собирают большое количество данных, что вместе с развитием математических методов, позволяющих оптимизировать алгоритмы обучения, приводит к появлению автоматизированных систем скрининга пациентов [1–3]. Новая эра клинической диагностики и терапии срочно требует интеллектуальных инструментов для безопас-

ного и эффективного управления медицинскими данными. В офтальмологии искусственный интеллект является одним из инструментов, способствующих повышению эффективности процесса лечения за счет более точной диагностики [4], оценки новых биомаркеров заболеваний [5], автоматизации процессов принятия решений и помощи в других аспектах повседневной деятельности врача. Кроме того, одним из наиболее важных факторов внедрения в нашу повседневную жизнь искусственного интеллекта является децентрализация опыта специалиста на более широкие географически распределенные области.

Целью настоящего обзора является описание имеющихся на сегодняшний день разработок в области искусственного интеллекта применительно к процессу диагностики и хирургии кератоконуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился согласно рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [6]. Поиск включал все доступные исследования, опубликованные до 9 ноября 2021 г. включительно. Базы данных, которые использовали для поиска литературы, включали: Google и Google Scholar, PubMed, Embase, MEDLINE и Web of Science.

Критериями включения для данного обзора являлись статьи, которые представляли результаты применения алгоритмов искусственного интеллекта в ведении пациентов с кератоконусом, информацию о любой из метрик оценки, таких как точность, чувствительность или специфичность модели, информацию о базе данных пациентов и тип используемого алгоритма машинного обучения. Исследования исключались, если они дублировались, были опубликованы в форме обзора, редакционной статьи, исследовательского письма, письма редактору или короткого сообщения, не имели полного текста, были написаны не на английском языке, использовали тренировочный набор данных для оценки точности алгоритма.

Поиск по базам данных всех оригинальных статей проводился с помощью такого поискового запроса, как: (((artificial intelligence) OR (machine learning)) AND (keratoconus) AND ((diagnosis) OR (surgery) OR (keratoplasty) OR (crosslinking) OR (CXL) OR (ICRS) OR (rings))).

Первый этап отбора состоял в анализе заголовков и аннотаций, после чего оставшиеся статьи были включены в список для полнотекстового анализа. Данные, извлеченные из каждой такой статьи, включали: первого автора, год публикации, группы пациентов, размер выборки, прибор, тип данных, алгоритм выделения наиболее значимых параметров, алгоритм обучения модели, наибольшую точность, способ валидации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате поиска по всем базам данных (Google scholar, Pubmed (MEDLINE), Embase, Scopus) было получено 1428 статей. С помощью ресурса Endnot было идентифицировано 149 дубликатов, после чего осталось 1279 записей; 1152 исследования были исключены после проверки заголовков и аннотаций, а 52 – после полнотекстовой проверки. Наиболее частыми причинами исключения были исследования, в которых не применялись методы машинного обучения, отсутствовали полный текст или которые были написаны не на английском языке. Процесс отбора исследований, а также причины исключения показаны на *рисунке 2* в виде диаграммы, составленной в соответствии с рекомендациями PRISMA. В обзор были включены 75 исследований.

Разработка алгоритмов искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса имеет общую схему, которая включает следующие этапы:

1. Получение и обработка данных.
2. Маркирование данных.
3. Выделение наиболее значимых параметров.
4. Тренировка и тестирование модели с использованием алгоритмов искусственного интеллекта.
5. Оценка полученной модели.
6. Разворачивание модели для ее использования в клинической среде.

В связи с этим настоящий обзор разделен на соответствующие части, которые содержат информацию о каждом из этапов в соответствии с анализируемыми работами.

Общая информация

График количества статей в зависимости от года публикации приведен на *рисунке 3*.

Среди исследований, которые были выбраны для полнотекстового анализа, 68 представляли собой разработку алгоритмов диагностики кератоконуса, 3 – включали создание алгоритмов сегментации и моделирования изображений роговицы для диагностики кератоконуса

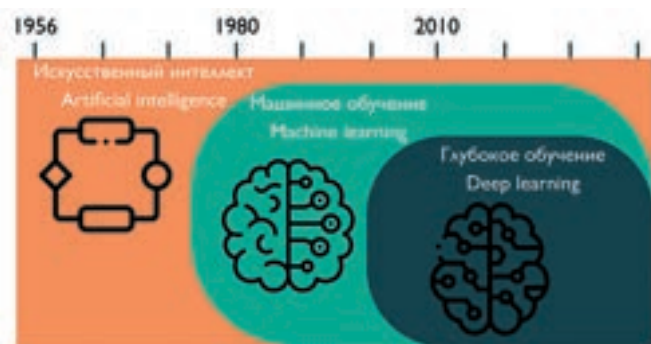


Рис. 1. Развитие искусственного интеллекта

Fig. 1. Development of Artificial Intelligence

и 5 исследований были сосредоточены на разработке алгоритмов для хирургии кератоконуса.

Получение данных

Первым этапом разработки алгоритмов машинного обучения является получение набора данных, который используется для тренировки и тестирования моделей. Данные выгружаются из источника, далее проводят их очистку и обработку, а также маркируют согласно поставленной задаче.

На сегодняшний день существует множество устройств диагностики кератоконуса. В большинстве исследований [7–21] данные были получены с прибора Pentacam (Oculus) в виде файлов CSV, которые содержали численные значения измерений роговицы и индексов. Кроме численных данных, некоторые модели были обучены с помощью карт толщины, сагитальной (аксиальной) и тангенциальной кривизны, преломляющей силы и элевации передней и задней поверхностей [1, 13, 22–25]. Численные измерения топографии роговицы и изображения в анализируемых работах были также получены с помощью кератотопографов Oculyzer [26], Galilei [27, 28], Precisio [29], Sirius [30–34], кератотомиографа Orbscan [2, 35–38], TMS [39–43], а также видеокератоскопа EyeSys (EyeSys Laboratory, Houston, TX) [44].

Картирование толщины эпителия роговицы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) также может быть полезно для ранней диагностики кератоконуса. Сканы ОКТ, полученные с помощью различных томографов (Bioptigen) [45] и топографов (EyeSys) [46], были использованы для разработки алгоритмов диагностики кератоконуса, сегментации и моделирования строения роговицы [47–49], а также алгоритмов прогнозирования исхода хирургии [50]. Обучение моделей проводили на изображениях (картах передней элевации, передней кривизны, задней элевации, задней кривизны, преломляющей силы и толщины) [51, 52], численные данные в виде параметров [53, 54], полученных с прибора ОКТ (CASIA SS-1000, Tomey) или же на изображениях и на численных данных [55].

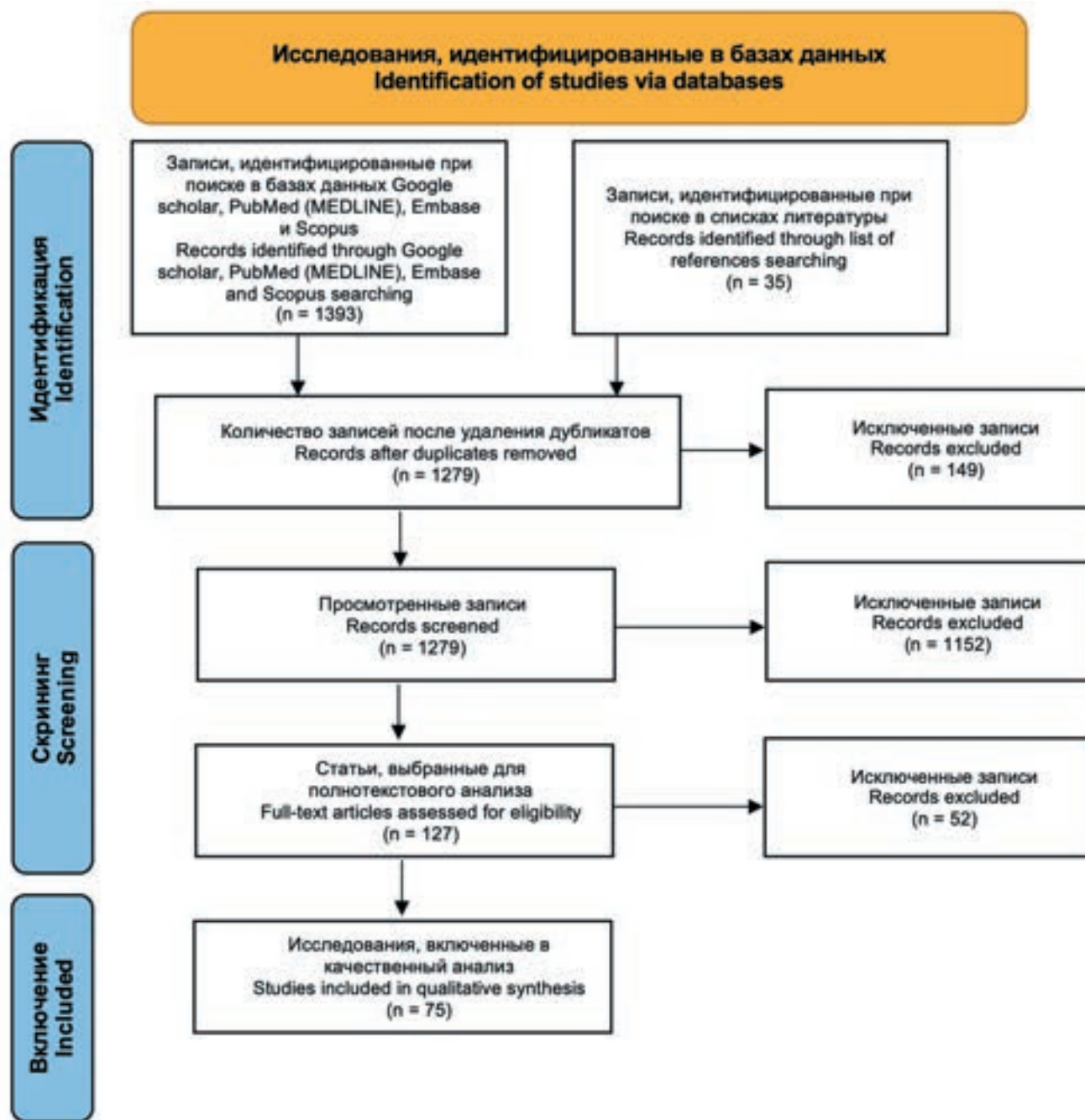


Рис. 2. Процесс отбора исследований в соответствии с требованиями PRISMA

Fig. 2. Process for selecting studies in accordance with PRISMA requirements

При кератоконусе нарушение регулярности поверхности роговицы приводит к значительному увеличению оптических аберраций, в том числе и высших порядков, в основном за счет вертикальной комы, следствием чего является снижение остроты и качества зрения [53]. В анализируемых исследованиях использовали полиномиальные коэффициенты Zernike полученные на

топографах, использующих технологию Placido [54, 56, 57], а также на aberрометрах OPD-Scan (NIDEK) [58] и Eyesys [59, 60].

Структурные изменения у пациентов с кератоконусом также влияют на измерение внутриглазного давления (ВГД) при тонометрии. В исследовании Leão и соавт. использовали данные тонометра Corvis ST [61] для раз-

работки автоматизированного алгоритма диагностики кератоконуса.

В целом на практике диагностика кератоконуса сложна и представляет собой комбинацию измерений, полученных с различных приборов. Поэтому использование данных нескольких приборов для обучения модели машинного обучения может привести к появлению более объективного алгоритма [58, 62–65]. В некоторых работах обучение проводили на топографических и биомеханических параметрах [56, 66, 67], топографических и ОКТ параметрах [21, 64], топографии и пахиметрии [65].

Изображения латерального отрезка глаза (LSPI), снятые на камеру смартфона [68], использовали в работе Rachana Chandapura и соавт. Согласно авторам, полученный алгоритм позволит проводить диагностику без дорогостоящего и труднодоступного оборудования.

Маркировка данных

После получения данных с приборов и их обработки следует этап маркировки данных относительно различных клинических состояний пациента. В рассматриваемых работах в качестве бинарной разметки данных применяли классификацию глаз с кератоконусом и нормальных (контрольных) глаз [15, 23, 33, 35, 57, 69, 70], а также глаз с субклиническим (from fruste) кератоконусом и нормальных (контрольных) глаз [2, 7, 8, 56, 58]. Более усложненной задачей являлась классификация глаз с кератоконусом, субклиническим (from fruste) кератоконусом и нормальных глаз [1, 21, 22, 24, 27, 28, 40, 55].

При оценке стадии кератоконуса наиболее часто использовали классификацию Amsler-Krumeich [11, 19, 39, 51, 66]. В работах José M. Bolarín и Jose S. Velázquez-Blázquez применяли классификацию RETICS [32, 34]. Еще одним вариантом классификации данных являлась оценка с помощью приборов. Так, данные маркировали на легкую, среднюю и продвинутую стадии относительно индекса ТКК (Pentacam) [17, 67] и с помощью программного обеспечения для автоматической классификации роговицы Corneal Navigator на приборе OPD-Scan (NIDEK) [58]. В других исследованиях данные классифицировали на 3 стадии с помощью топографии и биомикроскопических признаков [12, 13, 25, 71].

В трех анализируемых работах была поставлена задача определения прогрессии кератоконуса [14, 20, 52].

Маркировка данных в исследованиях по разработке моделей машинного обучения для хирургии кератоконуса в основном представляла собой исход операции [50] или назначение на оперативное вмешательство [63]. В исследовании М.А. Valdés-Mas были использованы значения Astigmatism и K1, измеренные после имплантации интрастромальных колец [65].

Нужно также отметить, что разработка модели неконтролируемого машинного обучения не требует прове-

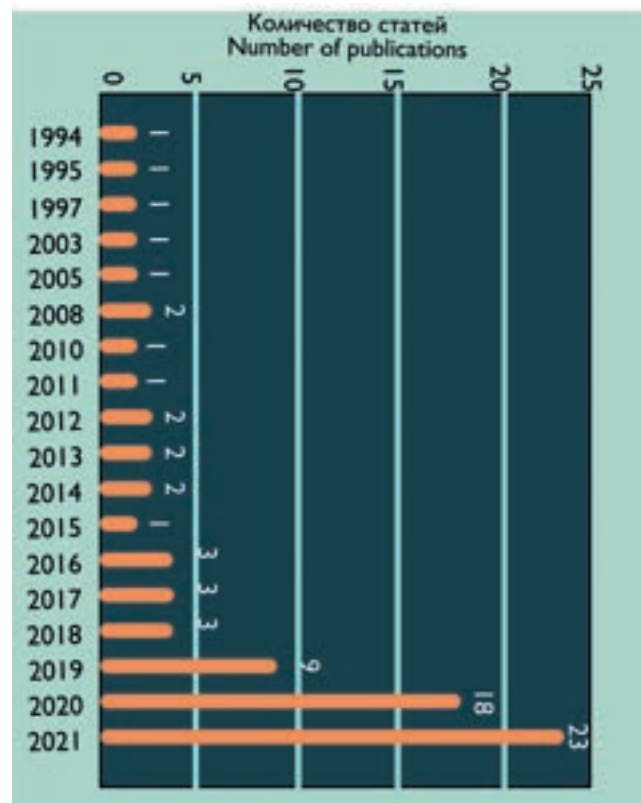


Рис. 3. График количества публикаций, в зависимости от года публикации

Fig. 3. Graph of the number of publications depending on the publication year

дения процедуры маркировки данных, что значительно упрощает процесс разработки алгоритма. В исследовании S. Yousefi и соавт. [72, 73] параметры, полученные из ОКТ-изображений роговицы, использовали для оценки стадий кератоконуса, а также прогнозирования вероятности необходимости будущей кератопластики с помощью метода кластеризации, без предварительного разделения данных на группы.

Выделение наиболее значимых параметров

На производительность системы машинного обучения влияет несколько факторов, включая представление и актуальность данных, используемых этой системой. Во многих случаях разработка такой системы затруднена из-за большого количества шума, который содержат данные. Решением подобного рода проблемы является выбор наиболее значимых параметров. Данная процедура позволяет ускорить обучение, снизить сложность и улучшить точность модели [74]. В сравнительном исследовании выявления прогрессии кератоконуса были использованы методы классификации без предварительного выбора наиболее значимых параметров и с выбо-

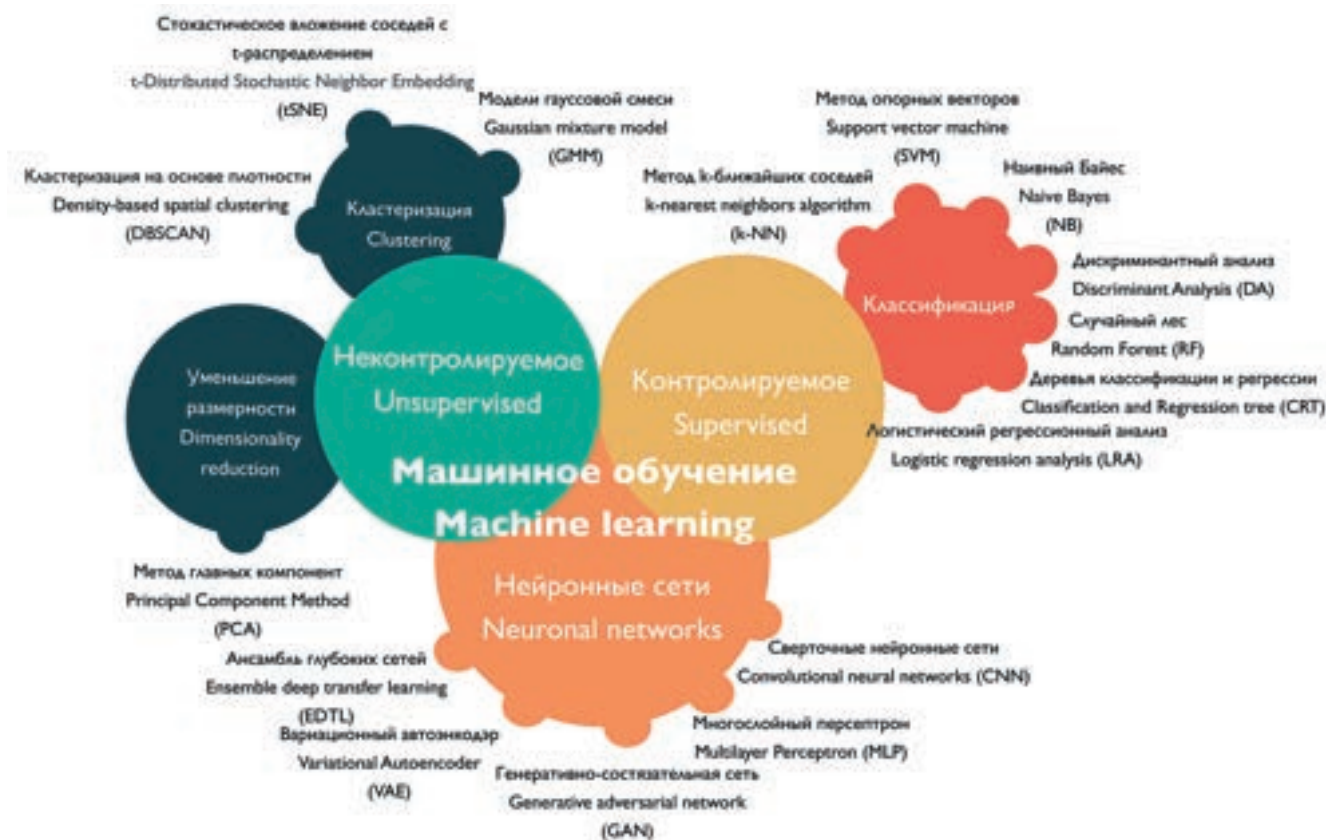


Рис. 4. Методы машинного обучения, которые были использованы при разработке алгоритмов диагностики и хирургии кератоконуса
Fig. 4. Machine learning methods that were used in the development of algorithms for the diagnosis and surgery of keratoconus

ром параметров, а также оценены различные типы алгоритмов выбора параметров [75]. Кроме того, в работе Т.К. Уоо и соавт. было показано, что выделение наиболее значимых параметров и использование данной комбинации при разработке модели обеспечивает большую точность конечного алгоритма [62].

Среди таких алгоритмов при разработке диагностических алгоритмов использовали Т-тест Стьюдента [44], логистический регрессионный анализ [30, 34], программное обеспечение WEKA [16, 29], ранжирование функций и выбор подмножества функций [55], алгоритм рекурсивного выделения функций [19, 75, 76], дискриминантный коэффициент Фишера [21]. Значимые параметры, выбранные с помощью данных алгоритмов, использовались далее для разработки моделей.

Методы машинного обучения

В исследованиях, направленных на разработку алгоритмов искусственного интеллекта для диагностики и хирургии кератоконуса, был использован широкий набор методов. Так, 38 работ включали алгоритмы контролируемого обучения, 10 работ – алгоритмы неконтро-

лируемого обучения, 40 работ – нейросети, а в 2 работах сообщалось о создании системы принятия решений [71] и экспертной системы [41] (рис. 4).

В большинстве анализируемых исследований для классификации нормальных глаз, субклинического кератоконуса, стадий кератоконуса, а также других заболеваний использовали методы контролируемого машинного обучения (рис. 5 А), такие как метод опорных векторов (SVM) [3, 7, 9, 12, 17, 26, 31, 66, 76], метод случайного леса (RF) [7, 8, 18, 20, 56, 62, 64, 67, 71] и дискриминантный анализ (DA) [2, 7, 19, 41, 58, 60, 67].

Алгоритмами неконтролируемого машинного обучения (рис. 5 Б) в анализируемых работах являлись модель Гауссовых смесей (GMM) [11], анализ главных компонент (PCA) [8, 72, 73], метод tSNE и кластеризация на основе плотности (HDBSCAN) [38, 72, 73]. Глубокое обучение, включающее нейронные сети, является самым передовым и перспективным направлением в разработке алгоритмов машинного обучения. Наиболее часто используемым типом нейронной сети в анализируемых исследованиях является сверточная нейронная сеть. Сверточная нейронная сеть (CNN) – это сеть прямого рас-

А. Схема алгоритмов контролируемого машинного обучения

A. Scheme of supervised machine learning algorithms



Б. Схема алгоритмов неконтролируемого машинного обучения

B. Scheme of unsupervised machine learning algorithms



В. Схема строения сверточной нейронной сети

C. Scheme of the structure of a convolutional neural network

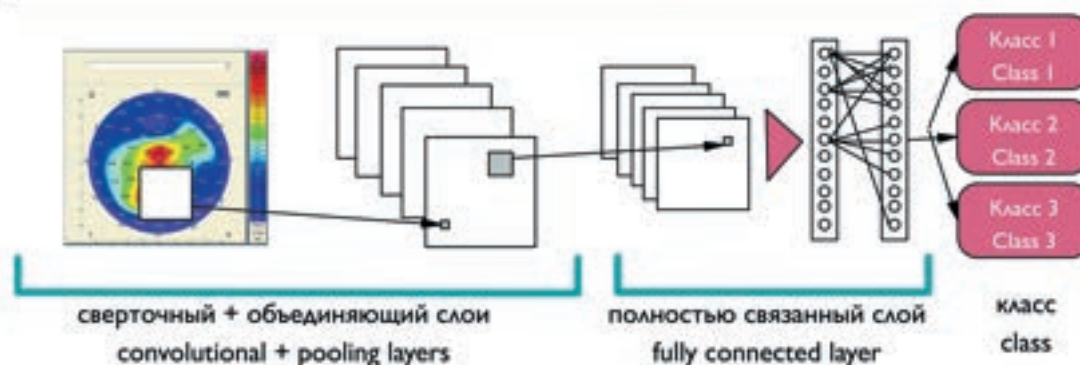


Рис. 5. Схемы строения алгоритмов в зависимости от типа машинного обучения

Fig. 5. Diagrams of the structure of algorithms depending on the type of machine learning

пространения, которая часто используется в обработке изображений. Она включает сверточный (convolution), объединяющий (pooling) и полностью связанный (fully connected) слои (рис. 5 В).

Другие типы нейронных сетей включали многослойную нейронную сеть персептронов [7, 10, 11, 13, 15, 25, 60, 65, 77], GAN сеть [22], Ensemble of Deep Transfer Learning (EDTL), который объединяет несколько сетей

в один алгоритм [69], а также Variational autoencoder (VAE) [11].

Измерение точности и проверка работоспособности (валидация) модели

После тренировки и тестирования полученной модели следует этап ее валидации и измерения точности. Обязательным этапом валидации модели является разделение набора данных на тренировочный и тестовый наборы. В некоторых случаях данные делят на 3 набора – тренировочный, тестовый и валидационный, причем последний может включать как данные из общего набора, так и данные из других источников (других клиник, приборов и т.д.) [25].

Метриками точности для задач регрессии являются средняя абсолютная ошибка (MAE), среднеквадратическая ошибка (MSE) и среднеквадратическое отклонение (RMSE) [65].

Метриками оценки производительности машинного обучения в задачах классификации являются матрица путаницы (confusion matrix), метрика AUC, а также показатели accuracy, error rate, sensitivity, specificity, precision, recall и F1.

При использовании нейронных сетей проблема интерпретации полученной модели стоит наравне с оценкой ее точности. Карты значимости – самый старый и наиболее часто используемый метод интерпретации прогнозов сверточных нейронных сетей [23, 66]. Еще одной категорией методов интерпретации является «Карта активации класса» (class activation map, CAM) [1, 23, 40, 66].

Несмотря на то что в большинстве исследований используют одни и те же способы проверки точности и оценки модели, сравнение моделей, полученных на разных наборах данных, вызывает сомнение, так как на значения точности влияют такие параметры, как количество и качество данных, способы их маркировки, а также используемые алгоритмы. В связи с этим обычно сравнивают точность определения отдельных классов данных (групп), различных алгоритмов, комбинаций отдельных параметров, приборов, классификаций и т.д. (таблица). Наибольшая точность при сравнении классов в отдельных исследованиях обычно была показана для определения нормы, относительно всех глаз с кератоконусом [12, 13, 21, 23, 25, 58, 76]. При сравнении точности алгоритмов, включающих разные параметры, наилучший результат был показан для карт пахиметрии [1], сагитальной карты [69], задней элевации [52], аксиальной карты совместно с картой пахиметрии [78], использования данных топографии вместе с измерениями ОКТ [64] и использования данных элевации с индексами поверхности и кератометрией [27]. Также в ряде работ было приведено сравнение различных алгоритмов. Так, наибольшую точность относительно остальных алгоритмов имели алгоритмы: RF [7, 18], NB [10, 16, 33, 77], MLP [11], SVM [55], kNN [54], DT [57], NN [79], DA [60], и архитектуры нейронных сетей KerNet [24] и ResNet152 [40].

Применение разработок в практике

Заключительным этапом разработки моделей искусственного интеллекта является их применение в практике. Тем не менее из 75 исследований только в 4 сообщалось о создании графического интерфейса, который позволяет врачу использовать данное решение на новых данных [2, 19, 32, 34], и только в одном исследовании приводилось сравнение решений, полученных с помощью разработанного алгоритма с решениями врача [63]. Также только один алгоритм находится в открытом доступе и может быть использован с любого устройства [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы машинного обучения представляют собой перспективный подход, который может стать дополнительным инструментом диагностики и принятия решения для офтальмолога, позволяя классифицировать пациентов с кератоконусом, субклиническим кератоконусом, а также определить стадию или прогрессирование заболевания.

Точность алгоритмов, которые были получены в анализируемых работах, составила в основном более 90%. Тем не менее сравнивать точность между исследованиями не представляется возможным ввиду различий в типе и количестве данных, их маркировке, алгоритмах обучения моделей и оценке точности.

Все рассмотренные исследования рассчитывали точность относительно тестового или валидационного набора данных. Оценка согласованности результата применения алгоритма к новым данным с решением врача приводилась только в одном исследовании и составляла 92,7% [63].

Методы классического машинного обучения были использованы в половине исследований, включенных в обзор, в то время как авторы другой части применяли нейронные сети для разработки алгоритмов. Наиболее часто встречающимися методами классического машинного обучения являлись SVM и RF. Наиболее часто используемым типом нейронных сетей являлась конволюционная нейронная сеть.

Не менее важной частью разработки систем, основанных на алгоритмах машинного обучения, является обеспечение возможности их применения в клинической среде, тем не менее только 4 исследования из 75 сообщили о создании графического интерфейса.

Таким образом, применение алгоритмов искусственного интеллекта может стать полезным инструментом автоматической классификации пациентов с таким заболеванием как кератоконус, обеспечив тем самым своевременную и качественную диагностику. Кроме того, даже такие сложные процессы, как предсказание результата хирургического вмешательства, становятся возможным благодаря техническим решениям на основе искусственного интеллекта.

Сводная таблица включенных в обзор исследований по применению искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса											
Summary table of studies included in the review of the use of artificial intelligence in the diagnosis and surgery of keratoconus											
№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[1]	2020	SubKC, KC, N	3218 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	CNN	99–100%		Для карты пахиметрии For r pachymetry map	Топограммы/ Topograms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[2]	2018	SubKC, N	N.A.	Топография/ Topography (Orbscan)	Численные параметры/ Numerical parameters	LDA		98% AUC	Используй- вание всех па- раметров Use of all parameters	Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[3]	2017	SubKS, KC, IA, RS, N	131 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam, Orbscan)	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM	99.78%		Для КА ин- декса For KA index	Другие клас- сифика- ции/ Other classification	Диагностика/ Diagnostics
[7]	2020	SubKC, N	88 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	RF, DT, LRA, SVM, LDA, MLP, лас- со-регрессия/ lasso regression, k-NN	87%	96% AUC	Для RF For RF	Алгоритмы/ Algorithms, параметры/ parameters	Диагностика/ Diagnostics
[8]	2021	SubKC, N	267 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	RF, PCA	64.3% (2 стадия/ stage) – 93.0% (5 стадия/ stage)		N.A.		Диагностика/ Diagnostics
[9]	2021	KC, VAE-NTG, N	707 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM		92.6% AUC		Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[10]	2021	KC (1–3 стадии/ stages), N	450 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	MLP	98.2%		Для NB For NB	Алгоритмы/ Algorithms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[11]	2020	KC	248 глаз/ eyes	Топография/ Topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	VAE, GMM, MLP	82.5% (3 стадия/ stage) – 91.7% (1 стадия/ stage)		Для MLP For MLP	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics

Таблица

Table

Таблица (продолжение)
Table (continued)

№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[12]	2016	SubKS, KC, IA, RS, N	860 глаз eyes	Топография/ Toroography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM	99,1%		KC vs. N	Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[13]	2019	SubKS, KC (1–3 ста- дии/ stages)	851 глаз eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	MLP	99,99%		Умеренный vs. N Moderate vs. N	Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[14]	2021	Стабильный/ stable, прогрес- сирующий/ progressive	629 глаз eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN		70,8% чув- ствительность/ sensitivity, 80,6% специфичность/ specificity			Прогрессия/ Progression
[15]	2016	KC, N	120 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN		96% (прекли- нический/ preclinical) – 100% (KC) AUC		Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[16]	2021	SubKS, KC (1–4 ста- дии/ stages), N	5881 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	23 алгорит- ма класси- фикации/ 23 classification algorithms		78–99%	Для NB/ For NB	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[17]	2015	KC (1–4 стадии/ stages), N	560 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM		99,7%		Другие клас- сифика- ции/ Other classifications, параметры/ parameters	Диагностика/ Diagnostics
[18]	2018	PLE, KC, N	3693 глаза/ eyes	Топография/Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	RDA, SVM, NB, NN, RF	99,2%		Для RF/ For RF	Алгоритмы/ Algorithms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[19]	2021	KC (0–4), N	2052 глаза/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	QDA	95% (прекли- нический/ preclinical) – 100% (4 стадии/ stage)			Стадии/ Stages	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение) Table (continued)											
№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[20]	2021	Стабильный/ stable, прогрессирующий/ progressive	366 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	RF	91%			Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[21]	2020	SubKC, KC, N	121 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	LRA, NN		100%	N vs. KC	Алгорит- мы, прибо- ры/ Algorithms, devices	Диагностика/ Diagnostics
[22]	2021	Ранний/ early KC, KC, N	1778 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	GAN	99,8%		Для сбаланси- рованного набо- ра данных/ For a balanced dataset	Топограммы/ Tograms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[23]	2021	KC, N	1926 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	CNN	94,23%		N vs. KC	Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[24]	2020	SubKC, KC, N	854 глаза/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	CNN	94,74%		Для KerNet/ For KerNet	Группы/ Groups, сети/ networks	Диагностика/ Diagnostics
[25]	2020	SubKC, KC (1–3 ста- дии/ stages)	812 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	MLP	98,4%		Умерен- ный vs. нор- мальный/ Moderate vs. Normal	Другие клас- сифика- ции/ Other classification, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[26]	2017	KC, N	417 глаз/ eyes	Топография/ Топогарфу (Oculyzer)	Численные параметры/ Numerical parameter	SVM		93,25% чув- ствительность/ sensitivity, 95,73% специфичность/ specificity		Алгорит- мы, параме- тры/ Algorithm, parameters	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение)
Table (continued)

№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[27]	2016	SubKC, KC (1–3 ста- дии/ stages), N	210 глаз/ eyes	Топография/ Топоgraphy (Galilei)	Численные параметры/ Numerical parameter	CRT		95,2 %AUC	Элевация с индекса- ми поверх- ности и ке- ратометри- ей/ Elevation with surface indexes and keratometry	Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[28]	2013	SubKC, KC, N	372 глаза/ eyes	Топография/ Топоgraphy (GALILEI)	Численные параметры/ Numerical parameter	DT		100% чувстви- тельность/ sensitivity 99,5% специфичность/ specificity		Алгорит- мы, группы/ Algorithm, groups	Диагностика/ Diagnostics
[29]	2017	KC, IA, N	774 глаза/ eyes	Топография/ Топоgraphy (Precisio)	Численные параметры/ Numerical parameter	CNN	98,09%		KC vs. IA	Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[30]	2021	KC, N	125 глаз/ eyes	Топография/ Топоgraphy (Sirius System)	Численные параметры/ Numerical parameter	LRA		96% чувстви- тельность/ sensitivity, 99,2% специфичность/ specificity		Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[31]	2012	SubKC, KC, RS, N	3502 гла- за/ eyes	Топография/ Топоgraphy (Sirius System)	Численные параметры/ Numerical parameter	SVM	97,3–98,3%			Группы/Groups	Диагностика/ Diagnostics
[32]	2020	KC (1–5 стадии/ stages), N	169 глаз/ eyes	Топография/ Топоgraphy (Sirius System)	Численные параметры/ numerical parameter	LRA		84,3% AUC		N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[33]	2019	KC, N	60 глаз/ eyes	Топография/ Топоgraphy (CSO)	Численные параметры/ Numerical parameter	CNN	100%		Для NB/ For NB	Типы сетей/ Network types	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение) Table (continued)											
№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[34]	2020	КС (1–2 стадии/ stages), N	178 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Sirius System)	Численные параметры/ Numerical parameter	LRA	69–80%			Алгоритмы/ Algorithms, группы/groups	Диагностика/ Diagnostics
[35]	2008	КС, N	98 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Orbscan)	Численные параметры/ Numerical parameter	CNN		83 % чувстви- тельность/ sensitivity, 100% специфичность/ specificity		N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[36]	2010	КС, N, IA, PRK	318 изо- бражений/ images	Топография/ Торография (Orbscan)	Численные параметры/ Numerical parameter	CNN		99% AUC	Для MLP и SVM/ For MLP and SVM	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[37]	2020	К, ХР, Н КС, RS, N	3000 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Orbscan)	Изображе- ния/ Images	CNN		99,3 % чув- ствительность/ sensitivity, 99,6% специфичность/ specificity		Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[38]	2020	КС, RS, N, FED	13 705 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Orbscan)	Изображе- ния/ Images	†SNE, HDBSCAN		93,6% чув- ствительность/ sensitivity, 95 % специфичность/ specificity		Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[39]	2021	КС (1–4 стадии/ stages), N	349 изо- бражений/ images	Топография/ Торография (TMS-4TM, Tomey)	Изображе- ния/ Images	CNN	86,8% (2 стадия/ stage) – 96,6% (N)			Стадии/ Stages	Диагностика/ Diagnostics
[40]	2020	КС, SubКС, N	354 изо- бражения/ images	Топография/ Торография (TMS-4)	Изображе- ния/ Images	CNN	95,8%		Для Resnet152/ For Resnet152	Типы сетей/ Network types	Диагностика/ Diagnostics
[41]	1994	КС (1–3 стадии/ stages), N, PKP, epikeratophakia, PRK, RK, CLW	200 глаз/ eyes	Топография/ Торография (TMS-1)	Численные параметры/ Numerical parameters	Expert System with LDA	96%		Для Expert System/ For Expert System	Алгоритмы/ Algorithms, группы/groups	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение)
Table (continued)

№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[42]	1995	КС (1–3 стадии/ stages), IА, N, РКР, PRK	183 глаза/ eyes	Топография/ Торография (TMS-1)	Численные параметры/ Numerical parameters	NN	93% (1 стадия/ stage) – 100% (PRK)			Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[44]	1997	КС (1–3 стадии/ stages), N, IА, CLW, PMD, PRK, RK, PKP	100 глаз/ eyes	Топография/ Торография (TMS-1)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN	100%			Алгоритмы/ Algorithms, группы/groups	Диагностика/ Diagnostics
[45]	2003	КС, N, non- keratoconus conditions	396 глаз/ eyes	Топография/ Торография (EyeSys)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN	99,0%			Структуры се- тей/ Networks structure, груп- пы/groups,	Диагностика/ Diagnostics
[45]	2021	КС, FED, N	421 глаз/ eyes	ОКТ/ОСТ (Biotigen)	Изображе- ния/ Images	CNN	90%		С использо- ванием не- скольких се- тей/Using multiple networks	Архитекту- ра сетей/ Networks architecture, группы/groups, параметры/ parameters	Диагностика/ Diagnostics
[46]	2021	КС, DES, FED	879 глаз/ eyes	Топография/ Торография (EyeSys)	Изображе- ния/ Images	CNN		>0,99% AUC		Архитекту- ра сетей/ Networks architecture, группы/groups, параметры/ parameters	Диагностика/ Diagnostics
[47]	2019	КС, N	142 глаза/ eyes	UHR-ОКТ/ UHR-ОСТ	Изображе- ния/ Images	CNN	99,45–99,57%			Сети/ Networks	Сегмен- тация/ Segmentation
[48]	2019	N.A.	15 глаз/ eyes	ОКТ/ ОСТ	Изображе- ния/ Images	RANSAC	N.A.			N.A.	Сегмен- тация/ Segmentation
[49]	2021	КС, N	250 глаз/ eyes	ОКТ/ ОСТ (CASIA)	Изображе- ния/ Images	CNN	97,8%			N.A.	Сегмен- тация/ Segmentation
[50]	2021	SBB, FBB	46 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam), ОКТ/ ОСТ	Изображе- ния/ Images	CNN		74,6% AUC		N.A.	Хирургия/ Surgery

Таблица (продолжение) Table (continued)											
№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[51]	2019	КС (1–4 стадии/ stages), N	543 глаз/ eyes	ОКТ/ОСТ (CASIA SS- 1000TM)	Изображе- ния/ Images	CNN	91.3% (2 стадия/ stage) – 99.1% (N)			Стадии/ Stages	Диагностика/ Diagnostics
[52]	2021	Стабильный/ stable, прогрес- сирующий/ progressive	218 глаз/ eyes	Топография/ Торография (CASIA SS-1000TM)	Изображе- ния/ Images	CNN	79.8%		Для задней элеации/ For posterior elevation	Параметры/ Parameters, группы/groups	Прогрессия/ Progression
[54]	2013	SubKC, KC, N, LASIK	212 глаз/ eyes	Аберрометрия/ Aberrometry (TOPCON)	Численные параметры/ Numerical parameters	LDA, k-NN, Mahalanobis distance, NN	76%		Для kNN/ For kNN	Агоритмы/ Algorithms, параметры/ parameters	Диагностика/ Diagnostics
[55]	2020	SubKC, KC, N	3146 глаз/ eyes	Топография/ Торография (CASIA SS-1000TM)	Изображе- ния/ Images	25 classification algorithms	93–94%		Для SVM/ For SVM	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[56]	2021	SubKC, N	112 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam), Тонометрия/ Tonometry (Corvis ST)	Численные параметры/ Numerical parameters	RF	89.0%			N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[57]	2011	KC, N	244 глаза/ eyes	Тонометрия/ Tonometry (Optikon)	Численные параметры/ Numerical parameters	DT	93%		Для DT/ For DT	Алгоритмы/ Algorithms, дру- гие классифи- кации/ other classifications	Диагностика/ Diagnostics
[58]	2012	SubKC, KC, N	220 глаз/ eyes	Аберрометрия/ Aberrometry (NIDEK)	Численные параметры/ Numerical parameters	LDA	99%		N vs. KC	Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[59]	2005	KC, IA, LASIK-PL, N	80 глаз/ eyes	Аберрометрия/ Aberrometry (EyeSys)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN		78,75% чув- ствительность/ sensitivity, 97,81% специфичность/ specificity		Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[60]	2008	KC, N, IA, PRK	80 глаз/ eyes	Аберрометрия/ Aberrometry (EyeSys)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN, DA		97–100% точность/ precision	Для DA/ For DA	Алгоритмы/ Algorithms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение)
Table (continued)

№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[61]	2019	КС. N	780 глаз/ eyes	Тонометрия/ Tonometry (Corvis ST)	Численные параметры/ Numerical parameters	DA	87,7%			Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[62]	2019	Кандидаты на рефракционную хирургию/ Candidates for refractive surgery	18 480 глаз/ eyes	Топография/ Топография (Pentacam). Пахиметрия/ Pachymetry (NT-530P), КОЗ/BCVA, явная рефракция/ manifest refraction, щелевая лампа/ slit-lamp, фундус камера/ fundus examinations	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM, ANN, RF, AdaBoost, LASSO и Ensemble.	94,3%		Для метода Ensemble с выбором параметров/ For the Ensemble method with a feature selection	Алгоритмы/ Algorithms	Хирургия/ Surgery
[63]	2020	LASEK, LASIK, SMILE, отсутствие вмешательства/ contraindication	18 480 глаз/ eyes	Топография/ Топография (Pentacam). Пахиметрия/ Pachymetry (NT-530P), КОЗ/BCVA, явная рефракция/ manifest refraction, щелевая лампа/ slit-lamp, фундус камера/ fundus examinations	Численные параметры/ Numerical parameters	XGBoost	92,7%		Между XGBoost и врачами/ Between XGBoost and doctors	Алгоритмы/ Algorithms	Хирургия/ Surgery
[64]	2019	SubKC, KC, VAE-NT, N	337 глаз/ eyes	Топография/ Топография (Pentacam), OKT / OCT (RTVue)	Численные параметры/ Numerical parameters	RF	89,5–96,4%			Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[65]	2014	Непрерывные переменные/ Continuous variables	194 глаза/ eyes	Топография/ Топография (Pentacam), пахиметрия/ pachymetry (Visante)	Численные параметры/ Numerical parameters	CNN		0,98 MAE (D), 1,32 RMSE (D)		N.A.	Хирургия/ Surgery
[66]	2020	КС (1–4 стадии/ stages), N	50 глаз/ eyes	Топография/ Топография (Pentacam), Тонометрия/ Tonometry (Corvis ST)	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM		85,9% AUC		Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (продолжение) Table (continued)											
№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[67]	2021	КС (1–3 стадии/ stages), N	434 глаза/ eyes	Тонометрия/ Топометрия (Corvis ST), топография/ topography (Pentacam)	Численные параметры/ Numerical parameters	LDA, RF		88% (легкий/ mild) – 7% (N)		Алгоритмы/ Algorithms, группы/ groups	Диагностика/ Diagnostics
[68]	2020	КС, N	125 глаз/ eyes	Изображения Боково- го Сегмента/ Lateral Segment Photographed Images (Iphone SE)	Изображе- ния/ Images	CNN	95,75%			Структуры сетей/ Networks structure	Диагностика/ Diagnostics
[69]	2021	КС, N	534 глаза/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Изображения, численные параметры/ Numerical parameters	EDTL	95,7%		Для сагиталь- ной карты/ For sagittal map	Топограммы/ Tograms, типы сетей/ network types	Диагностика/ Diagnostics
[70]	2021	КС, N	3000 глаз/ eyes	Автоматическая ге- нерация топограмм/ Automatic generation of topograms (SynEyes)	Изображе- ния/ Images	CNN	99,33%			N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[71]	2019	КС (1 стадия/ stages), N	500 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Scheimpflug)	Изображе- ния/ Images	DSS with RF		67–79% F1		N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[72]	2018	–	3156 глаз/ eyes	Топография/ Торография (CASIA SS-1000TM)	Численные параметры/ Numerical parameters	PCA, tSNE, HDBSCAN		94,1 % чув- ствительность/ sensitivity, 97,7% специфичность/ specificity		N.A.	Диагностика/ Diagnostics
[73]	2020	–	62 глаза/ eyes	Топография/ Торография (CASIA SS-1000TM)	Численные параметры/ Numerical parameters	PCA, tSNE, HDBSCAN	N.A.			Группы/ Groups	Хирургия/ Surgery
[76]	2021	Ранний/ Early КС, КС, N	205 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	SVM	100%		N vs. КК	Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics
[77]	2020	КС, N	N.A.	AS-OCT/ AS-OCT	Численные параметры/ numerical parameters	CNN	99,76%		Для NB/ For NB	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics

Таблица (окончание)
Table (end)

№	Год Year	Группы Groups	Объем вы- борки Sample size	Прибор Device	Тип данных Data type	Алгоритм Algorithm	Лучшая точность (%) Best accuracy	Др. метрики (%) Other metrics	Примечание Comment	Сравнение Comparison	Категория Category
[78]	2021	Стабильный/ stable, прогрес- сирующий/ progressive	274 глаза/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Изображе- ния/ Images, численные параметры/ Numerical parameters	CNN	81,4%		Аксиальная карта и карта пахиметрии/ Axial map and pachymetry map	Параметры/ Parameters	Диагностика/ Diagnostics
[79]	2013	КС, N	394 глаза/ eyes	N.A.	Численные параметры/ Numerical parameters	SVM, CNN	98,29%		Для N/ For N	Алгоритмы/ Algorithms	Диагностика/ Diagnostics
[80]	2021	КС (1-3 стадии/ stages), N	2071 изо- бражение/ images	N.A.	Изображе- ния/ Images	CNN	94,60%			Сети/ Networks	Диагностика/ Diagnostics
[81]	2020	SubKC, ранний/ early KC, KC, N, MPC	1385 глаз/ eyes	Топография/ Торография (Pentacam)	Изображе- ния/ Images	CNN		99,2-99,9% AUC		Группы/ Groups	Диагностика/ Diagnostics

Аббревиатуры: КС – кератоконус; IA – нерегулярный астигматизм; CLW – искривление, вызванное контактными линзами; DES – синдром «сухого глаза»; FED – эндотелиальная дистрофия Фукса; LASIK-PL – кератомилез после процедуры LASIK; MPC – миопическая роговица после операции; N – норма (контроль); PKP – после кератопластики; PLE – эктазия после LASIK; PMD – пеллюцидная краевая дегенерация; PRK – эксимерлазерная фоторефракционная кератектомия; RK – радиальная кератотомия; RS – история хирургии роговицы; SBB, FBB – успешное и неудачное образование большого пузыря; SubKC (FFKC) – субклинический кератоконус; VAE-NTG) – глаз с нормальной топографией; CNN – сверточная нейронная сеть; CRT – деревья классификации и регрессии; DSS – система принятия решений; DT – дерево решений; EDTL – ансамблевое глубокое трансферное обучение; GAN – генеративно-сопоставительная сеть; GMM – модели гауссовой смеси; HDBSCAN – кластеризация на основе плотности; k-NN – метод k-ближайших соседей; LDA – линейный дискриминантный анализ; LRA – логистический регрессионный анализ; MLP – многослойный перцептрон; NB – наивный Байес; NN – нейронная сеть; PCA – метод главных компонент; QDA – квадратичный дискриминантный анализ; RANSAC – стабильный метод оценки параметров модели на основе случайных выборок; RF – случайный лес; SVM – метод опорных векторов; tSNE – стохастическое вложение соседей с t-распределением; VAE – вариационный автоэнкодер. AUC – площадь под кривой; MAE – средняя абсолютная ошибка; RMSE – среднеквадратическое отклонение.

Abbreviations: KC – keratoconus; IA – irregular astigmatism; CLW – contact lens induced warpage; DES – dry eye syndrome; FED – Fuchs' endothelial dystrophy; LASIK-PL – post-laser-assisted in situ keratomileusis; MPC – myopic postoperative cornea; N – normal (control); PKP – keratoplasty; PLE – post-LASIK ectasia; PMD – pellucid marginal degeneration; PRK – excimer laser photorefractive keratectomy; RK – radial keratotomy; RS – history of corneal surgery; SBB, FBB – successful and unsuccessful big bubble formation; SubKC (FFKC) – subclinical keratoconus (from frust); VAE-NT (VAE-NTG) – eye with normal topography; CNN – convolutional neural network; CRT – classification and regression trees analysis; DSS – decision support system; DT – decision tree; EDTL – ensemble deep transfer learning; GAN – generative adversarial network; GMM – gaussian mixture model; HDBSCAN – density based clustering; k-NN – k-nearest neighbors algorithm; LDA – linear discriminant analysis; LRA – logistic regression analysis; MLP – multilayer perceptron (MLP) models; NB – Naive Bayes; NN – neural network; PCA – principal component analysis; QDA – quadratic discriminant analysis; RANSAC – random sample consensus; RF – random forest; SVM – support vector machine; tSNE – t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding; VAE – variational autoencoder. AUC – Area Under Curve; MAE – mean absolute error; RMSE – standard deviation.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdelmotaal H, Mostafa MM, Mostafa ANR, Mohamed AA, Abdelazeem K. Classification of color-coded Scheimpflug camera corneal tomography images using deep learning. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 30. doi: 10.1167/tvst.9.13.30
2. Gatinel D. Screening for subclinical keratoconus and prevention of corneal ectasia with SCORE analyzer software. In: Febraro J-L, Khan HN, Koch DD, editors. *Surg. Correct. Astigmatism*, Cham: Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-56565-1_9
3. Ruiz Hidalgo I, Rozema JJ, Saad A, Gatinel D, Rodriguez P, Zakaria N, et al. Validation of an objective keratoconus detection system implemented in a Scheimpflug tomographer and comparison with other methods. *Cornea*. 2017;36: 689–695. doi: 10.1097/ICO.0000000000001194
4. Takahashi H, Tampo H, Arai Y, Inoue Y, Kawashima H. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLOS ONE*. 2017;12: e0179790. doi: 10.1371/journal.pone.0179790
5. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Gerendas BS, et al. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2018;2: 24–30. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.015
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;88: 105906. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.105906
7. Cao K, Verspoor K, Sahebjada S, Baird PN. Evaluating the performance of various machine learning algorithms to detect subclinical keratoconus. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 24. doi: 10.1167/tvst.9.2.24
8. Cao K, Verspoor K, Chan E, Daniell M, Sahebjada S, Baird PN. Machine learning with a reduced dimensionality representation of comprehensive Pentacam tomography parameters to identify subclinical keratoconus. *Comput Biol Med*. 2021;138: 104884. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104884
9. de Almeida Jr GC, Guido RC, Neto JS, Rosa JM, Castiglioni L, de Mattos LC, et al. Corneal tomography multivariate index (CTMVI) effectively distinguishes healthy corneas from those susceptible to ectasia. *Biomed Signal Process Control*. 2021;70: 102995. doi: 10.1016/j.bspc.2021.102995
10. Ghaderi M, Sharifi A, Jafarzadeh Pour E. Proposing an ensemble learning model based on neural network and fuzzy system for keratoconus diagnosis based on Pentacam measurements. *Int Ophthalmol*. 2021;41: 3935–3948. doi: 10.1007/s10792-021-01963-2
11. Hallett N, Yi K, Dick J, Hodge C, Sutton G, Wang YG, et al. Deep learning based unsupervised and semi-supervised classification for keratoconus. *ArXiv200111653 Cs Eess Stat*. 2020.
12. Ruiz Hidalgo I, Rodriguez P, Rozema JJ, Ni Dhubhghaill S, Zakaria N, Tassinon M-J, et al. Evaluation of a machine-learning classifier for keratoconus detection based on Scheimpflug tomography. *Cornea*. 2016;35: 827–832. doi: 10.1097/ICO.0000000000000834
13. Issarti I, Consejo A, Jiménez-García M, Hershko S, Koppen C, Rozema JJ. Computer aided diagnosis for suspect keratoconus detection. *Comput Biol Med*. 2019;109: 33–42. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.04.024
14. Jiménez-García M, Issarti I, Kreps E, Ni Dhubhghaill S, Koppen C, Varssano D, et al. Forecasting progressive trends in keratoconus by means of a time delay neural network. *J Clin Med*. 2021;10: 3238. doi: 10.3390/jcm10153238
15. Kovács I, Miháitz K, Kránitz K, Juhász É, Takács A, Dienes L, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42: 275–283. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.09.020
16. Lavric A, Anchin L, Popa V, Al-Timemy AH, Alyasseri Z, Takahashi H, et al. Keratoconus severity detection from elevation, topography and pachymetry raw data using a machine learning approach. *IEEE Access*. 2021;9: 84344–84355. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3086021
17. Lopes BT, Ramos I de C, Salomão MQ, Canedo ALC, Ambrósio Jr. R. Horizontal pachymetric profile for the detection of keratoconus. *Rev Bras Oftalmol*. 2015;74: 382–385. doi: 10.5935/0034-7280.20150080
18. Lopes BT, Ramos IC, Salomão MQ, Guerra FP, Schallhorn SC, Schallhorn JM, et al. Enhanced tomographic assessment to detect corneal ectasia based on artificial intelligence. *Am J Ophthalmol*. 2018;195: 223–232. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.005
19. Malyugin B, Sakhnov S, Izmailova S, Boiko E, Pozdeyeva N, Axenova L, et al. Keratoconus diagnostic and treatment algorithms based on machine-learning methods. *diagnostics*. 2021;11: 1933. doi: 10.3390/diagnostics11101933
20. Shetty R, Kundu G, Narasimhan R, Khamar P, Gupta K, Singh N, et al. Artificial intelligence efficiently identifies regional differences in the progression of tomographic parameters of keratoconic corneas. *J Refract Surg*. 2021;37: 240–248. doi: 10.3928/1081597X-20210120-01
21. Shi C, Wang M, Zhu T, Zhang Y, Ye Y, Jiang J, et al. Machine learning helps improve diagnostic ability of subclinical keratoconus using Scheimpflug and OCT imaging modalities. *Eye Vis*. 2020;7: 48. doi: 10.1186/s40662-020-00213-3
22. Abdelmotaal H, Abdou AA, Omar AE, El-Sebaity DM, Abdelazeem K. Pix2pix conditional generative adversarial networks for Scheimpflug camera color-coded corneal tomography image generation. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10: 21. doi: 10.1167/tvst.10.7.21
23. Chen X, Zhao J, Iselin KC, Borroni D, Romano D, Gokul A, et al. Keratoconus detection of changes using deep learning of colour-coded maps. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021;6: e000824. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000824
24. Feng R, Xu Z, Zheng X, Hu H, Jin X, Chen DZ, et al. KerNet: A novel deep learning approach for keratoconus and sub-clinical keratoconus detection based on raw data of the pentacam HR system. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021;25: 3898–3910. doi: 10.1109/JBHI.2021.3079430
25. Issarti I, Consejo A, Jiménez-García M, Kreps EO, Koppen C, Rozema JJ. Logistic index for keratoconus detection and severity scoring (Logik). *Comput Biol Med*. 2020;122: 103809. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103809
26. Gao Y, Wu Q, Li J, Sun J, Wan W. SVM-based automatic diagnosis method for keratoconus. In: Jiang X, Arai M, Chen G (eds.). *Singapore, Singapore*; 2017. doi: 10.1117/12.2280344
27. Feizi S, Yaseri M, Kheiri B. Predictive ability of Galilei to distinguish subclinical keratoconus and keratoconus from normal corneas. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11: 8. doi: 10.4103/2008-322X.180707
28. Smadja D, Touboul D, Cohen A, Doveh E, Santhiago MR, Mello GR, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol*. 2013;156: 237–246.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.03.034>
29. Bevilacqua V, Simeone S, Brunetti A, Loconsole C, Trotta GF, Tramacere S, et al. A computer aided ophthalmic diagnosis system based on tomographic features. In: Huang D-S, Hussain A, Han K, Gromiha MM (eds.). *Intelligent Computing Methodologies*. Vol. 10363. Cham: Springer International Publishing; 2017. P. 598–609. doi: 10.1007/978-3-319-63315-2_52
30. Altinkurt E, Avci O, Muftuoglu O, Ugurlu A, Cebeci Z, Ozbilen KT. Logistic regression model using Scheimpflug-placido cornea topographer parameters to diagnose keratoconus. *J Ophthalmol*. 2021;2021: 1–7. doi: 10.1155/2021/5528927
31. Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012;119: 2231–2238. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.005
32. Bolarin JM, Cavas F, Velázquez JS, Alió JL. A machine-learning model based on morphogeometric parameters for RETICS disease classification and GUI development. *Appl Sci*. 2020;10: 1874. doi: 10.3390/app10051874
33. Castro-Luna GM, Martínez-Finkelstein A, Ramos-López D. Robust keratoconus detection with Bayesian network classifier for Placido-based corneal indices. *Contact Lens Anterior Eye*. 2020;43: 366–372. doi: 10.1016/j.clae.2019.12.006
34. Velázquez-Blázquez JS, Bolarin JM, Cavas-Martínez F, Alió JL. EMKLAS: a new automatic scoring system for early and mild keratoconus detection. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 30. doi: 10.1167/tvst.9.2.30
35. Souza MB, Medeiros FW de, Souza DB, Alves MR. Diagnóstico do ceratocone baseado no Orbscan com o auxílio de uma rede neural. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71: 65–68. doi: 10.1590/S0004-27492008000700013
36. Souza MB, Medeiros FW, Souza DB, Garcia R, Alves MR. Evaluation of machine learning classifiers in keratoconus detection from orbscan II examinations. *Clinics*. 2010;65: 1223–1228. doi: 10.1590/S1807-59322010001200002
37. Zéboulon P, Debellemanière G, Bouvet M, Gatinel D. Corneal topography raw data classification using a convolutional neural network. *Am J Ophthalmol*. 2020;219: 33–39. doi: 10.1016/j.ajo.2020.06.005
38. Zéboulon P, Debellemanière G, Gatinel D. Unsupervised learning for large-scale corneal topography clustering. *Sci Rep*. 2020;10: 16973. doi: 10.1038/s41598-020-73902-7
39. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Shoji N, Mori Y, Miyata K. Diagnosability of keratoconus using deep learning with Placido disk-based corneal topography. *Front Med*. 2021;8: 724902. doi: 10.3389/fmed.2021.724902
40. Kuo B-I, Chang W-Y, Liao T-S, Liu F-Y, Liu H-Y, Chu H-S, et al. Keratoconus screening based on deep learning approach of corneal topography. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 53. doi: 10.1167/tvst.9.2.53
41. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35: 2749–2757.
42. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Neural network classification of corneal topography. Preliminary demonstration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36: 1327–1335.
43. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38: 2290–2299.
44. Accardo PA, Pensiero S. Neural network-based system for early keratoconus detection from corneal topography. *J Biomed Inform*. 2002;35: 151–159. doi: 10.1016/S1532-0464(02)00513-0
45. Elsaywy A, Abdel-Mottaleb M. A novel network with parallel resolution encoders for the diagnosis of corneal diseases. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021;68: 3671–3680. doi: 10.1109/TBME.2021.3082152
46. Elsaywy A, Eleiwa T, Chase C, Ozcan E, Tolba M, Feuer W, et al. Multidisease deep learning neural network for the diagnosis of corneal diseases. *Am J Ophthalmol*. 2021;226: 252–261. doi: 10.1016/j.ajo.2021.01.018
47. Santos VA dos, Schmetterer L, Stegmann H, Pfister M, Messner A, Schmidinger G, et al. CorneaNet: fast segmentation of cornea OCT scans of healthy and keratoconic eyes using deep learning. *Biomed Opt Express*. 2019;10: 622. doi: 10.1364/BOE.10.000622
48. Elsaywy A, Abdel-Mottaleb M, Abou Shousha M. Segmentation of corneal optical coherence tomography images using randomized Hough transform. In: Angelini ED, Landman BA (eds.). *Med. Imaging 2019, Image Process*, San Diego, United States: SPIE; 2019. P. 29. doi: 10.1117/12.2512865
49. Mahmoud HAH, Mengash HA. Automated keratoconus detection by 3D corneal images reconstruction sensors. 2021;21: 2326. doi: 10.3390/s21072326
50. Hayashi T, Masumoto H, Tabuchi H, Ishitobi N, Tanabe M, Grün M, et al. A deep learning approach for successful big-bubble formation prediction in deep anterior lamellar keratoplasty. *Sci Rep*. 2021;11: 18559. doi: 10.1038/s41598-021-98157-8
51. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Fujimura F, Takahashi M, Shoji N, et al. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2019;9: e031313. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031313
52. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Shoji N, Miyai T, Ishii H, et al. Prediction of keratoconus progression using deep learning of anterior segment optical coherence tomography maps. *Ann Transl Med*. 2021;9: 1287–1287. doi: 10.21037/atm-21-1772
53. Kosaki R, Maeda N, Bessho K, Hori Y, Nishida K, Suzuki A, et al. Magnitude and orientation of Zernike terms in patients with keratoconus. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2007;48: 3062. doi: 10.1167/iovs.06-1285
54. Saika M, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T, Nishida K. Four discriminant models for detecting keratoconus pattern using Zernike coefficients of corneal aberrations. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57: 503–509. doi: 10.1007/s10384-013-0269-1

55. Lavric A, Popa V, Takahashi H, Yousefi S. Detecting keratoconus from corneal imaging data using machine learning. *IEEE Access*. 2020;8: 149113–149121. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3016060
56. Castro-Luna G, Jiménez-Rodríguez D, Castaño-Fernández AB, Pérez-Rueda A. Diagnosis of subclinical keratoconus based on machine learning techniques. *J Clin Med*. 2021;10:4281. doi: 10.3390/jcm10184281
57. Twa MD, Parthasarathy S, Roberts C, Mahmoud AM, Raasch TW, Bullimore MA. Automated decision tree classification of corneal shape. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2005;82: 1038–1046. doi: 10.1097/01.opx.0000192350.01045.6f
58. Saad A, Gatinel D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53: 2978. doi: 10.1167/iovs.11-8803
59. Carvalho LA. Preliminary results of neural networks and Zernike polynomials for classification of videokeratography maps. *Optom Vis Sci*. 2005;82: 151–158. doi: 10.1097/01.OPX.0000153193.41554.A1
60. Carvalho LAV de, Barbosa MS. Neural networks and statistical analysis for classification of corneal videokeratography maps based on Zernike coefficients: a quantitative comparison. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71: 337–341. doi: 10.1590/S0004-27492008000300006
61. Leão E, Ing Ren T, Lyra JM, Machado A, Koprrowski R, Lopes B, et al. Corneal deformation amplitude analysis for keratoconus detection through compensation for intraocular pressure and integration with horizontal thickness profile. *Comput Biol Med*. 2019;109: 263–271. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.04.019
62. Yoo TK, Ryu IH, Lee G, Kim Y, Kim JK, Lee IS, et al. Adopting machine learning to automatically identify candidate patients for corneal refractive surgery. *Npj Digit Med*. 2019;2: 59. doi: 10.1038/s41746-019-0135-8
63. Yoo TK, Ryu IH, Choi H, Kim JK, Lee IS, Kim JS, et al. Explainable machine learning approach as a tool to understand factors used to select the refractive surgery technique on the expert level. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 8. doi: 10.1167/tvst.9.2.8
64. Chandapura R, Salomão MQ, Ambrósio R, Swarup R, Shetty R, Sinha Roy A. Bowman's topography for improved detection of early ectasia. *J Biophotonics*. 2019;12. doi: 10.1002/jbio.201900126
65. Valdés-Mas MA, Martín-Guerrero JD, Rupérez MJ, Pastor F, Dualde C, Monserrat C, et al. A new approach based on Machine Learning for predicting corneal curvature (K1) and astigmatism in patients with keratoconus after intracorneal ring implantation. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;116: 39–47. doi: 10.1016/j.cmpb.2014.04.003
66. Consejo A, Solarski J, Karnowski K, Rozema JJ, Wojtkowski M, Iskander DR. Keratoconus detection based on a single Scheimpflug image. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9: 36. doi: 10.1167/tvst.9.7.36
67. Herber R, Pillunat LE, Raikup F. Development of a classification system based on corneal biomechanical properties using artificial intelligence predicting keratoconus severity. *Eye Vis*. 2021;8: 21. doi: 10.1186/s40662-021-00244-4
68. Zaki WMDW, Daud MM, Saad AH, Hussain A, Mutalib HA. Towards automated keratoconus screening approach using lateral segment photographed images. 2020 IEEE-EMBS Conf. Biomed. Eng. Sci. IECBES, Langkawi Island, Malaysia: IEEE; 2021: 466–471. doi: 10.1109/IECBES48179.2021.9398781
69. Al-Timemy AH, Ghaeb NH, Mosa ZM, Escudero J. Deep transfer learning for improved detection of keratoconus using corneal topographic maps. *Cogn Comput*. 2021. doi:10.1007/s12559-021-09880-3
70. Lavric A, Valentin P. KeratoDetect: keratoconus detection algorithm using convolutional neural networks. *Comput Intell Neurosci*. 2019;2019: 1–9. doi: 10.1155/2019/8162567
71. Salem BR, Solodovnikov VI. Decision support system for an early-stage keratoconus diagnosis. *J Phys Conf Ser*. 2019;1419: 012023. doi: 10.1088/1742-6596/1419/1/012023
72. Yousefi S, Yousefi E, Takahashi H, Hayashi T, Tampo H, Inoda S, et al. Keratoconus severity identification using unsupervised machine learning. *PLOS ONE*. 2018;13: e0205998. doi: 10.1371/journal.pone.0205998
73. Yousefi S, Takahashi H, Hayashi T, Tampo H, Inoda S, Arai Y, et al. Predicting the likelihood of need for future keratoplasty intervention using artificial intelligence. *Ocul Surf*. 2020;18: 320–325. doi: 10.1016/j.jtos.2020.02.008
74. Obaid HS, Dheyab SA, Sabry SS. The impact of data pre-processing techniques and dimensionality reduction on the accuracy of machine learning. 2019 9th Annu. Inf. Technol. Electromechanical Eng. Microelectron. Conf. IEMECON, Jaipur, India: IEEE; 2019: 279–283. doi: 10.1109/IEMECONX.2019.8877011
75. Aatila M, Lachgar M, Hamid H, Kartit A. Keratoconus severity classification using features selection and machine learning algorithms. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021: 1–26. doi: 10.1155/2021/9979560
76. Shanthi S, Nirmaladevi K, Pyngkodi M, Dharanesh K, Gowthaman T, Harsavardan B. Machine learning approach for detection of keratoconus. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2021;1055: 012112. doi: 10.1088/1757-899X/1055/1/012112
77. Kanimozhi R, Gayathri R. Detection and evaluation of keratoconus (corneal topography) by using the image classifier techniques. *Soft Comput*. 2021;25: 2531–2543. doi: 10.1007/s00500-020-05255-2

78. Kato N, Masumoto H, Tanabe M, Sakai C, Negishi K, Torii H, et al. Predicting keratoconus progression and need for corneal crosslinking using deep learning. *J Clin Med*. 2021;10: 844. doi: 10.3390/jcm10040844

79. Ucar M, Sen B, Cakmak HB. A novel classification and estimation approach for detecting keratoconus disease with intelligent systems. 2013 8th Int. Conf. Electr. Electron. Eng. ELECO, Bursa, Turkey: IEEE; 2013: 521–525. doi: 10.1109/ELECO.2013.6713897

80. Shashank V, Priya D. Con-Ker: a convolutional neural network based approach for keratoconus detection and classification. *A Journal of University of Shanghai for Science and Technology*. 2021;23: 71–81. doi: 10.51201/JUSST/21/06472

81. Xie Y, Zhao L, Yang X, Wu X, Yang Y, Huang X, et al. Screening candidates for refractive surgery with corneal tomographic-based deep learning. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138: 519. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0507

Информация об авторах

Борис Эдуардович Малугин, д.м.н., профессор, boris.malyugin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Сергей Николаевич Сахнов, кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, доцент, s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Любовь Евгеньевна Аксенова, магистр биологии, axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

Виктория Владимировна Мясникова, д.м.н., доцент, vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Information about the authors

Boris E. Malyugin, PhD, MD, Professor, boris.malyugin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Sergey N. Sakhnov, Candidate of Medical Sciences, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor, s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Lyubov' E. Axenova, Master of Biology, axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

Viktoria V. Myasnikova, MD, Associate Professor, vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Вклад авторов в работу:

Б.Э. Малугин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

С.Н. Сахнов: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Л.Е. Аксенова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка информации, статистическая обработка данных, написание текста.

В.В. Мясникова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование.

Authors' contribution:

B.E. Malyugin: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

S.N. Sakhnov: significant contribution to the concept and design of the work, final approval of the version to be published.

L.E. Axenova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing the text.

V.V. Myasnikova: significant contribution to the concept and design of the work, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

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

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 20.06.2021

Переработана: 11.09.2021

Принята к печати: 24.12.2021

Originally received: 20.06.2021

Final revision: 11.09.2021

Accepted: 24.12.2021