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

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

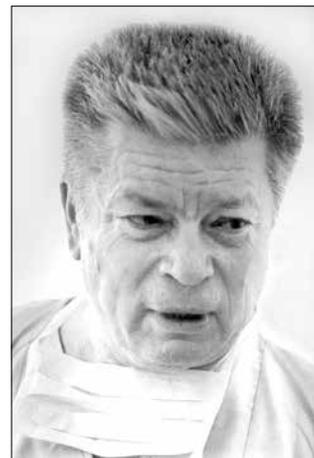
FYODOROV JOURNAL OF OPHTHALMIC SURGERY

Выходит с 1989 года

№3'2019

**Теоретический
и научно-практический журнал**

www.ophthalmosurgery.ru



Журналу «Офтальмохирургия» – 30 лет!

«ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ»

№ 3, 2019 год

Теоретический и научно-практический журнал

Выходит с 1989 года

Зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати 9 октября 1990 г. (№ 187)Учредители: Министерство здравоохранения
Российской ФедерацииФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Профессор Б.Э. Малюгин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Профессор Бикбов М.М. (Уфа, Россия)

Профессор В.В. Черных (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Профессор Н.С. Ходжаев (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Академик Аветисов С.Э. (Москва, Россия)

Профессор Алио Х. (Аликанте, Испания)

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

Доктор медицины Аршинофф С. (Торонто, Канада)

Профессор Ауффарт Г. (Гейдельберг, Германия)

Профессор Л.И. Балашевич (Санкт-Петербург)

Профессор Бейко Д.Ч. (Торонто, Канада)

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

Профессор Ботабекова Т.К. (Алма-Ата, Казахстан)

Доктор медицины Васавата А. (Ахмедабад, Индия)

Профессор Дога А.В. (Москва, Россия)

Профессор Егоров В.В. (Хабаровск, Россия)

Профессор Имшенецкая Т.А. (Минск, Белоруссия)

Профессор Копяева В.Г. (Москва, Россия)

Профессор Кохнен Т. (Франкфурт-на-Майне, Германия)

Профессор Кушнир В.Н. (Кишинев, Молдова)

Доктор медицины Менапаса Р. (Вена, Австрия)

Академик Мошетова Л.К. (Москва, Россия)

Профессор Нероев В.В. (Москва, Россия)

Доктор медицины Нуитс Р. (Маастрихт, Нидерланды)

Доктор медицины Ошер Р. (Цинциннати, США)

Профессор Палликарис И. (Ираклион, Греция)

Профессор Пасечникова Н.В. (Одесса, Украина)

Профессор Паштаев Н.П. (Чебоксары, Россия)

Профессор Пин Лю (Харбин, Китай)

Доктор медицины Розен Э. (Манчестер, Великобритания)

Профессор Соломатин И. (Рига, Латвия)

Доктор медицины Тассиньон М.Ж. (Антверпен, Бельгия)

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

Доктор медицины Финдл О. (Вена, Австрия)

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

Профессор Шпак А.А. (Москва, Россия)

Профессор Щуко А.Г. (Иркутск, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Зав. редакцией – к.п.н. Е.А. Политова

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

Выпускающий редактор – А.Н. Юшина

Корректор – В.А. Шапошников

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

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

Электронная версия журнала www.eyepress.ru

© «Офтальмохирургия», 2019

«FYODOROV JOURNAL OF OPHTHALMIC SURGERY»

No. 3, 2019

Theoretical and research journal

The journal is published since 1989

Registered by the Committee of the Russian Federation of Press,
October 9, 1990 (No. 187)Ministry of Health
of Russian Federation«Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery» is founded by S. Fyodorov
Eye Microsurgery Federal Institution**EDITOR-IN-CHIEF**

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

ASSOCIATE EDITORS

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

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

EDITORIAL ASSISTANT

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

EDITORIAL BOARD

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

J. Alio, PhD, MD, Professor (Alicante, Spain)

A. Aldave, MD (Los Angeles, USA)

S. Arshinoff, MD (Toronto, Canada)

G. Auffarth, PhD, MD, Professor (Heidelberg Germany)

L.I. Balashevich, PhD, MD, Professor (St.-Petersburg, Russia)

G.H. H. Beiko, PhD, MD, Professor (Toronto, Canada)

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

T.K. Botabekova, PhD, MD, Professor (Almaty, Kazakhstan)

A.R. Vasavada, MD (Ahmedabad, India)

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

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

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

V.G. Kopyayeva, PhD, MD, Professor (Moscow, Russia)

T. Kohnen, MD, Professor (Frankfurt am Main, Germany)

V.N. Kushnir, PhD, MD, Professor (Chisinau, Moldova)

R. Menapace, MD (Vienna, Austria)

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

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

R. Nuijts, MD (Maastricht, Netherlands)

R. Osher, MD (Cincinnati, USA)

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

N.V. Pasechnikova, PhD, MD, Professor (Odessa, Ukraine)

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

L. Ping, PhD, MD, Professor (Harbin, China)

E. Rosen, MD (Manchester, UK)

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

M.J. Tassignon, MD (Antwerp, Belgium)

G. Fine, MD (New Jersey, USA)

O. Findl, MD (Vienna, Austria)

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

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

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

PUBLICATION STAFF

E.A. Politova – Editorial Director

T.L. Klimova – Senior Journal Editor

A.N. Yushina – Coordinating Editor

V.A. Shaposhnikov – Corrector

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

Editorial Office Address:

Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,

Beskudnikovskiy bld. 59a,

Moscow, Russia 127486

www.mntk.ru

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

E-mail: redakzia@mntk.ru

The electron version of the Journal is available in the address: www.eyepress.ru

© «Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery», 2019

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3>

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Офтальмохирургия» включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс» – 70689. Стоимость подписки на полугодие – 1760 рублей. Тираж 1000 экземпляров

Номер подписан в печать 18.10.2019. Журнал подготовлен ООО «Издательство «Офтальмология»

Отпечатано:**ООО «Красногорский полиграфический комбинат»**

Юридический адрес: 107140, г. Москва, 1-й Красносельский пер., д. 3, оф. 17

Фактический адрес: 115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 7

Дорогие коллеги!



Решая частные научные задачи, лежащие в плоскости лечения той или иной глазной патологии, мы не должны упускать из виду проблемы, стоящие перед мировой офтальмологией.

Только что вышедший «Мировой отчет о зрении» (WHO World Report on Vision), подготовленный Всемирной организацией здравоохранения, предоставляет широкий обзор вопросов значимости зрительных нарушений, заболеваемости, а также барьеров, которые требуют преодоления для рациональной организации офтальмологической помощи.

Зрение – главнейшее из органов чувств, обеспечивающее наши ежедневные потребности, возможность передвигаться в пространстве, учиться, работать, нормально жить и общаться, быть социально и экономически активным и не представлять обузу для общества.

По данным ВОЗ, в мире более 2,2 млрд людей имеют те или иные нарушения зрения. Следует подчеркнуть, что, по меньшей мере, 1 миллиарду такие нарушения могли бы быть предотвращены или обратимы. Среди них основную часть составляют пациенты с рефракционными нарушениями. В Азиатско-Тихоокеанском регионе и Восточной Азии распространённость близорукости уже перевалила за 50% и продолжает расти, что дает основание говорить об «миопической эпидемии». К нарушениям зрения также относят пресбиопию, которую имеют 826 млн чел. При отсутствии должной опти-

ческой коррекции, не всегда доступной пациентам экономически слаборазвитых стран, особенно проживающих в сельских районах, пресбиопия становится серьезной причиной нарушения работоспособности. Не следует забывать и ряд заболеваний и состояний, не снижающих зрительные функции, но при этом существенно влияющих на качество жизни (воспалительные заболевания глазной поверхности, синдром «сухого глаза» и ряд других).

Если говорить о слепоте и слабовидении, произошедших от более «серьезной» патологии, то вследствие возрастной макулярной дегенерации их совокупное число составляет 196 млн, катаракты – 65,2 млн, патологии роговицы – 4,2 млн, диабетической ретинопатии – 3 млн, трахомы – 2 млн. Среди больных глаукомой (64 млн чел.) 6,9 млн (10,9%) имеют развитую или далеко зашедшую стадию заболевания.

Многие глазные заболевания имеют многофакторную природу, в их основе лежат генетические нарушения, образ жизни, различные инфекционные процессы. Очевидно, что потребность в офтальмологической помощи в ближайшие годы будет только нарастать. И всё это – благодаря непрекращающимся процессам урбанизации и роста населения планеты, увеличению продолжительности жизни и изменению образа жизни.

При этом проблема зрения наиболее остро стоит в государствах с низким и средним уровнями доходов населения. Именно в них доступность населению медицинской помощи особенно невысока. Документ ВОЗ особо подчеркивает отсутствие достоверных данных о заболеваемости во многих странах мира, что нарушает возможности четкого планирования и определения векторов дальнейшего развития национальных систем здравоохранения.

Помимо этого, ВОЗ формулирует конкретные цели, призванные преодолеть вызовы времени. Особо подчеркивается важность объединенных усилий на государственном и межгосударственном уровнях с вовлечением частного сектора, а также производителей лекарственных средств и оборудования. Ставится задача разработки целостной, пациенто-ориентированной модели обеспечения здоровья глаз как основы для дальнейшего движения вперед.

Интегрированная пациенто-ориентированная модель медицины, по определению ВОЗ, представляет собой такую, когда человек получает доступ к непрерывной медицинской помощи, включающей информирование, профилактику, лечение и реабилитацию для решения всего спектра вопросов, связанных со здоровьем глаз в соответствии с конкретными потребностями, скоординированными на разных уровнях, в местах оказания медицинской помощи и не только, как в секторе здравоохранения, так и за его пределами. Эта модель признает индивидуум в качестве полноправного участника данного процесса и получателя таких услуг на протяжении всей их жизни.

Работа предполагает 4 основных направления: интеграция ресурсов сообществ и индивидуумов, переориентация модели оказания офтальмологической помощи на первичную помощь, координация усилий по созданию благоприятной среды для сохранения зрения и включение стратегий лечения глазных болезней в планы перспективного развития национальных систем здравоохранения.

По расчетам ВОЗ для того, чтобы покрыть потребность населения земного шара в коррекции рефракционных нарушений и хирургии катаракты, требуется сумма, эквивалентная 14,3 млрд долларов США. Это – дополнительные расходы, которые следует добавить к тем, которые уже несут системы здравоохранения. И это по состоянию на сегодняшний день, в перспективе же данная цифра будет только расти.

В качестве резюме хочу подчеркнуть, что перед нами – колоссальный объем работы, очевидно, её хватит на всех и даже больше. В связи с чем хочу пожелать всем читателям отменного здоровья, творческого заряда и научного долголетия.

Искренне ваш,

*Б.Э. Малугин
докт. мед. наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
главный редактор
журнала «Офтальмохирургия»*

Новое в организации офтальмологической помощи

А.М. Чухраёв, Н.С. Ходжаев, М.Б. Саркизова

Особенности структуры офтальмопатологии в векторе развития и внедрения инновационных технологий

7

Хирургия роговицы

И.В. Васильева, В.В. Егоров, А.В. Васильев

Анализ клинической эффективности комбинированного лечения пеллюцидной дегенерации роговицы

13

Д.П. Скачков, Я.А. Дровняк, А.Л. Штилерман

Кросслинкинг роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении индуцированной дистрофии роговицы. Анализ проблемы и клинический случай

19

Страбизмология

М.Е. Коновалов, Д.А. Коркмазова, М.М. Коновалова, К.В. Бурдель, Т.Н. Познякова

Хирургическая коррекция косоглазия методом регулируемых швов (клинические случаи)

24

С.И. Рычкова, М.-С. Diraison, В.Г. Лихванцева

Результаты использования альтернирующего предъявления различных стереостимулов для исследования способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией

29

А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, А.А. Выдрина, М.С. Терещенкова

Дозированное хирургическое лечение вертикального косоглазия с применением методики передней транспозиции нижней косой мышцы

36

Хирургия глаукомы

Т.В. Соколовская, М.И. Тихонова

Микроимпульсная лазерная циклофотокоагуляция в лечении врожденной глаукомы.

Клиническое наблюдение

44

Хирургия катаракты и имплантация ИОЛ

Е.В. Егорова, В.В. Дулидова

Особенности витреолентикулярного интерфейса артификального глаза

48

Витреоретинальная хирургия

Т.Г. Каменских, Ю.С. Батищева, Е.В. Гилева, И.О. Колбенив

Клинико-функциональная оценка эффективности лечения макулярного отека на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

56

О.В. Коленко, Е.Л. Сорокин, Н.С. Ходжаев, Г.В. Чижова, А.А. Филь, Н.В. Помыткина,

Я.Е. Пашенцев

Состояние показателей ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде

63

П.В. Лыскин, В.Д. Захаров, А.А. Шпак, М.И. Згоба, И.Р. Макаренко

Результаты нехирургического лечения витреомакулярной тракции с применением бактериальной коллагеназы

72

Обзор литературы

Т.Н. Михайлова

Нейропротекторные свойства бримонидина

78

Б.С. Першин, А.Б. Смирнова, С.Л. Благов

Лечение цитомегаловирусного ретинита

92

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

капли глазные

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- лечение герпетических поражений глаз и аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии роговицы
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике
- содержит интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный и противоаллергический компонент



Реклама

Пер. уд. Р N 002902/01



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

Отпуск без рецепта
Информация для специалистов



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

CONTENTS

New in the organization of the ophthalmic care

A.M. Chukbrayov, N.S. Khodzbaev, M.B. Sarkizova

Features of the structure of ophthalmopathology in the vector of development and implementation of innovative technologies 7

Corneal surgery

I.V. Vasilieva, V.V. Egorov, A.V. Vasiliev

Clinical efficacy of combined treatment of pellucid marginal degeneration 13

D.P. Skachkov, Y.A. Drovnyak, A.L. Shtilerman

Corneal collagen cross-linking in combination with phototherapeutic keratostromectomy in the treatment of induced corneal dystrophy. A problem analysis and a case report 19

Strabismology

M.E. Kononov, D.A. Korkmazova, M.M. Kononova, K.V. Burdel, T.N. Poznyakova

Strabismus surgical correction with adjustable sutures (a cases report) 24

S.I. Rychkova, M.-C. Diraison, V.G. Likhvantseva

The results of use of alternating presentation of different stereomages to study the ability to stereovision in children with postoperative residual microdeviation 29

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, A.A. Vydrina, M.S. Tereshchenkova

Dosed surgical treatment of vertical strabismus using the technique of anterior transposition of the inferior oblique muscle 36

Glaucoma surgery

T.V. Sokolovskaya, M.I. Tikhonova

Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of congenital glaucoma. Case report 44

Cataract Surgery and IOL Implantation

E.V. Egorova, V.V. Dulidova

Features of the vitreolenticular interface in the pseudophakic eyes 48

Vitreoretinal surgery

T.G. Kamenskikh, Y.S. Batisbcheva, E.V. Gileva, I.O. Kolbenev

Clinical and functional evaluation of efficiency in the treatment of macular edema associated with thrombosis of the central retinal vein and its branches 56

O.V. Kolenko, E.L. Sorokin, N.S. Khodzbaev, G.V. Chizhova, A.A. Fil, N.V. Pomytkina, Ya.E. Pashentsev

The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period 63

P.V. Lyskin, V.D. Zakharov, A.A. Shpak, M.I. Zgoba, I.R. Makarenko

Results of vitreomacular tractionnon-surgical treatment using bacterial collagenase 72

Literature review

T.N. Mikhailova

Neuroprotective properties of Brimonidine 78

B.S. Pershin, A.B. Smirnova, S.L. Blagov

Treatment of cytomegalovirus retinitis 92

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-7-12>
УДК 617.7

Особенности структуры офтальмопатологии в векторе развития и внедрения инновационных технологий

А.М. Чухраёв, Н.С. Ходжаев, М.Б. Саркизова

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

РЕФЕРАТ

Одним из ключевых моментов, рассматриваемых в данной статье, является структура офтальмопатологии.

По статистическим данным МНТК «Микрохирургия глаза» за 2018 г. впервые обратившихся пациентов было зарегистрировано 567799. Распределение офтальмопатологии в этой выборке больных произошло следующим образом. Катаракта – 24,2%, в том числе осложненная – 15,8%. Глаукома – 3,2%; витреоретинальная патология – 8,8%; диабет – 2,9%; окулопластическая патология – 3,5%; онкология – 1,1%; заболевания глаз у детей – 11,9%; нарушения рефракции – 16,6%; заболевания глазного дна – 15,9%; заболевания роговицы – 0,8%; воспалительные заболевания – 8,6%; прочие заболевания – 2,5%.

Подробно описываются инновационные технологии и основные тенденции, определяющие в целом развитие таких направлений офтальмохирургии. 2019;3:7–12.

тальмохирургии, как хирургия катаракты, глаукомы, роговицы, витреоретинальная хирургия, лазерная рефракционная хирургия, лазерная хирургия сетчатки и стекловидного тела, операции у детей, окулопластика, офтальмоонкология.

Ключевые слова: структура офтальмопатологии, инновационные технологии офтальмохирургии, основные тенденции офтальмохирургии, хирургия катаракты, хирургия глаукомы, хирургия роговицы, витреоретинальная хирургия, лазерная рефракционная хирургия, лазерная хирургия сетчатки, лазерная хирургия стекловидного тела, операции у детей, окулопластика, офтальмоонкология. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Features of the structure of ophthalmopathy in the vector of development and implementation of innovative technologies

A.M. Chukhrayov, N.S. Khodzhaev, M.B. Sarkizova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

One of the key points discussed in this article is the structure of ophthalmopathy.

According to the statistical data of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 567799 patients were registered for the first time in 2018. The distribution of ophthalmic pathology among these patients was as follows: cataract – 24.2% including complicated cataract 15.8%; glaucoma – 3.2%; vitreoretinal pathology – 8.8%; diabetes – 2.9%; oculoplastic pathology – 3.5%; oncology – 1.1%; eye diseases in children – 11.9%; refractive errors – 16.6%; fundus diseases – 15.9%; corneal pathology was 0.8%; inflammatory diseases of 8.6%; other diseases – 2.5%.

The article describes in detail the innovative technologies and the main trends that determine the overall development of such areas of ophthalmic surgery as: cataract surgery, glaucoma, cornea, vitreoretinal surgery, laser refractive surgery, laser surgery of the retina and vitreous body, operations in children, oculoplasty, ophthalmic oncology.

сurgery as: cataract surgery, glaucoma, cornea, vitreoretinal surgery, laser refractive surgery, laser surgery of the retina and vitreous body, operations in children, oculoplasty, ophthalmic oncology.

Key words: structure of ophthalmopathy, innovative technologies of ophthalmic surgery, main trends of ophthalmic surgery, cataract surgery, glaucoma surgery, corneal surgery, vitreoretinal surgery, laser refractive surgery, laser retinal surgery, vitreoretinal surgery, operations in children, oculoplasty, ophthalmic oncology. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:7–12.

Для корреспонденции:

Саркизова Марина Борисовна, докт. мед. наук, ведущ. науч. сотрудник
ORCID ID: 0000-0002-9099-3928
E-mail: marbor52@mail.ru



Изучение структуры офтальмопатологии является предметом повышенного интереса врачебного сообщества, организаторов здравоохранения. Знание этого вопроса – действенный инструмент в прогнозировании тенденций и формировании стратегии лечения основных социально значимых заболеваний органа зрения.

МНТК «Микрохирургия глаза» – уникальная офтальмологическая сеть с головной организацией в Москве и 10 филиалами на территории всех федеральных округов России – также придаст большое значение изучению структуры заболеваемости.

По статистическим данным комплекса за 2018 г. впервые обратившихся пациентов было зарегистрировано 567799. Распределение офтальмопатологии в этой выборке больных произошло следующим образом. Катаракта – 24,2%, в том числе осложненная 15,8%. Глаукома – 3,2%; витреоретинальная патология – 8,8%; диабет – 2,9%; окулопластическая патология – 3,5%; онкология – 1,1%; заболевания глаз у детей – 11,9%; нарушения рефракции – 16,6%; заболевания глазного дна – 15,9%; заболевания роговицы – 0,8%; воспалительные заболевания – 8,6%; прочие заболевания – 2,5%.

Данные МНТК представляют большой интерес, поскольку, во-первых, базируются на больших массивах данных и, во-вторых, в силу экспертного уровня организации охватывают весь спектр как стандартных, так и осложненных случаев офтальмопатологии. Кроме того, немаловажное значение имеет выявляемость заболеваний, основанная на оснащенности современным диагностическим оборудованием и высокой квалификации персонала.

Наши цифры во многом совпадают с таковыми, представленными в докладе (Москва, 2017 г.) главного внештатного специалиста-офтальмолога Минздрава России члена-корреспондента РАН, профессора В.В. Нероева [1]. Необходимо отметить, что МНТК имеет специфи-

ку, связанную с главным образом хирургической направленностью деятельности и вытекающим отсюда наличием профильных пациентов. Так, например, доля катаракты (24,2%) в МНТК выше, чем в целом по России (16,1%), а доля глаукомы ниже – 3,2 и 8,3% соответственно.

Целесообразно рассмотреть более подробно основные разделы современной офтальмохирургической помощи, применяемые в МНТК.

Хирургия катаракты

В последнее время в хирургии катаракты наметились следующие основные тенденции, определяющие в целом развитие этого направления офтальмохирургии:

- использование фемтолазерного сопровождения, которое обеспечивает менее инвазивную и более безопасную щадящую хирургию. Роботизация и персонификация этапов, присущие фемтолазерному сопровождению, позволяют минимизировать риски ошибок и осложнений, добиться максимального функционального результата;

- хирургия катаракты становится персонализированной рефракционной хирургией хрусталика с моментальной коррекцией нарушений рефракции и астигматизма. Сегодняшний день – это применение катарактально-рефракционных комплексов приборов для хирургии катаракты, включая навигационно-диагностические системы и специализированные микроскопы. Это также безмаркерная разметка разрезов, капсулорексиса и оси астигматизма (цифровые маркеры);

- отмечается увеличение частоты имплантаций ИОЛ премиум-класса. Необходимо отметить целесообразность рассечения задней капсулы хрусталика у этих пациентов во всех случаях;

- происходит совершенствование интраокулярных линз в различных направлениях (повышение их эластичности; обеспечение профилактики вторичной катаракты; снабжение ИОЛ защитными фильтрами – профилактика поврежде-

ний макулы и т.д.), а также системы расчетов;

- уменьшение величины разрезов.

В МНТК выполняется 87 000 катарактальных операций в год.

Прецизионная диагностика является основным условием безукоризненной хирургии. В современном мире предоперационное обследование вышло на новый качественный уровень. При этом обеспечиваются повышение точности измерений параметров роговицы и глазного яблока и прецизионный расчет оптической силы ИОЛ. Составляется оптимальный персонализированный план операции с определением положения разрезов, ориентации ИОЛ в соответствии с осью астигматизма и послабляющих насечек при необходимости.

Ежегодно в МНТК более 11 000 операций по удалению катаракты выполняются с фемтолазерным сопровождением, которое имеет следующие преимущества.

Выполнение капсулорексиса происходит по заданному образцу (по центру зрачка; по лимбу; по верхушке роговицы). Фрагментация ядра хрусталика позволяет снизить ультразвуковую нагрузку. При необходимости корректируется роговичный астигматизм слабых степеней. Выполняются прецизионные самгерметизирующиеся хирургические доступы, не индуцирующие астигматизм.

Хочется сделать акцент на фемтолазерном сопровождении осложненных катаракт. В связи со спецификой деятельности комплекса увеличение потока осложненных катаракт в МНТК доходит до 90%.

Из всех осложненных катаракт 10-15% – это особо «тяжелые» катаракты с повышенным риском нестандартного хода операции (очень твердая и бурая катаракта, подвывих хрусталика, ПЭС III степени, набухающая и травматическая катаракта).

Большая часть операций с фемтолазерным сопровождением приходится на «тяжелые» катаракты.

Чем более сложная катаракта, тем более эффективно проявляет себя

фемтолазер (идеальный капсулорексис, сокращение времени работы ультразвука, уменьшение объёма ирригационной жидкости, сокращение времени операции).

Новый этап развития операционных микроскопов – это не только их совершенная прецизионная оптика, высокая глубина резкости и современное освещение, это наличие навигационной информационной системы.

Имеющиеся навигационная информационная система и интерактивная разметка позволяют оптимизировать расположение разрезов; величину, положение и траекторию капсулорексиса и расположение ИОЛ в глазу с учетом циклоторсии.

Все чаще имплантируются отвечающие требованиям самых взыскательных пациентов интраокулярные линзы премиум-сегмента – мультифокальные (трифокальные) и торические ИОЛ. Число имплантаций мультифокальных и торических ИОЛ по комплексу достигает более 6000 в год.

Значимо применены асферических интраокулярных линз; гидрофильных (увеально-нейтральных) и гидрофобных (профилактика фиброза) ИОЛ; отечественных линз для стандартных и осложненных ситуаций.

Хирургия глаукомы

Комплексный подход к лечению глаукомы, включающий консервативное лечение, лазерные и хирургические вмешательства, позволяет обеспечить достижение более высокого функционального результата и стабилизировать патологический процесс.

Оперативное лечение глаукомы – это набор лазерных вмешательств и микроинвазивная хирургия.

В МНТК выполняется около 23 000 антиглаукоматозных лазерных вмешательств в год. Для воздействия на дренажный аппарат с целью его активации используются селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ), селективная лазерная активация трабекулы (СЛАТ), над-

пороговая лазерная трабекулопластика (надпороговая СЛТ), YAG-лазерная активация трабекулы (ЛАТ). При этом отсутствуют повреждения трабекулярной сети.

Выполнение данных лазерных операций позволяет при необходимости впоследствии проводить эффективные малоинвазивные хирургические вмешательства.

Также осуществляются сочетанные воздействия – комбинированная лазерная иридэктомия с сегментарной иридопластикой. Новым методом лечения рефрактерной глаукомы, пионером в разработке которого стал МНТК, является микроимпульсная циклофотокоагуляция – транссклеральное лазерное воздействие в режиме микроимпульса.

Непроникающая хирургия глаукомы, разработанная С.Н. Фёдоровым и В.И. Козловым, и сегодня в МНТК является стандартом оперативного лечения данного заболевания. Микроинвазивное хирургическое вмешательство – непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) – обеспечивает стойкое снижение офтальмотонуса и длительное сохранение зрительных функций при малом количестве осложнений. Таких операций в МНТК ежегодно выполняется более 11 000. Также было разработано эксимерлазерное сопровождение НГСЭ.

Широкое применение в хирургии глаукомы нашли различные дренажи/импланты для профилактики избыточных репаративных процессов. Чрезвычайно перспективным является применение в клинической практике разработанного в МНТК полимерного дренажного имплантата из полилактида с управляемой биорезорбцией. Кроме того, используются клапан Ахмеда и дренажи Ex-PRESS. Разработан интраканальный стент-дренаж для усиления оттока внутриглазной жидкости по дренажным путям.

Витреоретинальная хирургия

Витреоретинальная хирургия – средоточие высоких технологий. Это касается современных аспектов лечения такой серьезнейшей патологии витреоретинального интер-

фейса, как отслойка сетчатки, макулярные разрывы, пролиферативная диабетическая ретинопатия, эпиретинальный фиброз, гемофтальм. В операционной для витреоретинальной хирургии «концентрация» сложнейшего современного высокотехнологичного оборудования невероятно высока. В этом разделе офтальмохирургии также делается акцент на микроинвазивные, в данном случае эндовитреальные вмешательства. Калибр инструментов для эндовитреальной хирургии претерпел эволюцию от 20 до 29 гейдж (0,9-0,33 мм). Бесшовные технологии через микродоступы 25-29 гейдж (0,33-0,5 мм) – уже повседневность. Применяется бимануальная микроинвазивная техника витреэктомии с использованием фиксированных эндоосветителей-шендельеров, что обеспечивает возможность для хирурга работы двумя руками и инструментами в различном сочетании одновременно, при этом функцию осветителя выполняют фиксированные световоды. Частота резов современных витреотомов последней модели, которыми располагает МНТК, доходит до 16000 в минуту. Использование всего вышеперечисленного выводит современную витреоретинальную хирургию на новый качественный уровень, позволяет свести операционную травму до минимума и сократить период послеоперационной реабилитации пациентов. 37 500 витреоретинальных операций в год осуществляется в комплексе.

Заслуживает внимания разработанная в МНТК методика хирургического лечения средних и больших макулярных разрывов с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП). В ходе операции после микроинвазивной витреэктомии и окрашивания внутренней пограничной мембраны последовательно производятся удаление внутренней пограничной мембраны, замена ирригационной жидкости на воздух и аппликация БоТП. Фибриновый компонент БоТП обеспечивает надежное «связывание» краёв раз-

рыва и препятствует затеканию внутриглазной жидкости под сетчатку. Применение данной методики позволяет добиться блокирования макулярного разрыва в 100% случаев, сократить сроки восстановления и получить более высокое качество зрения.

Среди других разработок МНТК – хирургическое лечение витреофовеолярного тракционного синдрома; хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки с использованием локальной однопортовой витрэктомии. Интересно использование разработанной суспензии «Витреоконтраст» как для хромовитрэктомии, во время которой выполняется послойное окрашивание и удаление структур стекловидного тела, так и для контрастирования внутренней пограничной мембраны при её пилинге – техника закрытия макулярных отверстий большого диаметра методом «инвертированного лоскута».

Также не хочется забывать, что коллектив института является пионером в области применения жидких перфторорганических соединений в хирургии сетчатки и стекловидного тела. За разработку данного метода в 1998 г. его авторам была присуждена Государственная премия Российской Федерации в области науки и техники.

Перспективы развития витреоретинальной хирургии:

- уменьшение калибра инструментов;
- энергетическое разрушение стекловидного тела (ультразвук, лазер);
- повышение частоты резов витреотома;
- новые вещества для тампонады витреальной полости;
- ферментативный витреолизис;
- профилактика пролиферативной витреоретинопатии.

Хирургия роговицы

МНТК «Микрохирургия глаза» обладает самым большим опытом в России по кератопластике – за 40 лет проведено свыше 16 500 опе-

раций по пересадке донорской роговицы. В настоящее время в комплексе выполняется более 1700 таких операций в год.

В МНТК производятся сквозная кератопластика, а также высокотехнологичные операции по селективной замене патологически измененных слоев роговицы – все виды «передних» и «задних» послойных кератопластик. Переход на различные виды послойных вмешательств – тренд в пересадке роговицы. При послойной кератопластике сохраняется часть собственной роговицы, уменьшается риск отторжения трансплантата.

Осуществляется фемтолазерное сопровождение сквозной и послойной кератопластики.

В 1988 г. в МНТК был создан Глазной тканевой банк, который является членом Европейской ассоциации глазных банков. Он производит отбор, консервацию и фармакологическую защиту донорского материала. Итогом работы Глазного тканевого банка является улучшение результатов приживления трансплантата и переход кератопластики в статус планового вмешательства.

Лечение кератоконуса представляет собой комплексную систему. Сюда входят имплантация роговичных сегментов, которая всё чаще происходит с фемтолазерным сопровождением на этапе формирования тоннеля – около 800 таких операций по комплексу в год; ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена; коррекция аномалий рефракции.

МНТК «Микрохирургии глаза» – единственное лечебное учреждение в России, широко использующее метод кератопротезирования. В МНТК разработаны собственные модели кератопротезов для лечения бельма, возникших вследствие тяжелых ожогов и других повреждений роговицы.

Лазерная рефракционная хирургия

Коррекция аномалий рефракции – традиционно научно-практическая тематика МНТК начиная со времён кератотомии.

Современными мировыми тенденциями лазерной рефракционной хирургии являются:

- развитие и внедрение персонализированных технологий с учетом индивидуальных параметров глаза: асферичности роговицы, данных волнового фронта и кератотопографии;
- замещение механических микрокератомов фемтосекундным лазером;
- возможность выполнения кераторефракционных операций в сложных клинических случаях с индуцированными аметропиями (пример – индуцированная аметропия после сквозной кератопластики), после хирургических вмешательств, травм и заболеваний (пример – постинфекционное помутнение с индуцированной аметропией).

МНТК располагает внушительным арсеналом современного диагностического и хирургического оборудования различных зарубежных фирм и производителей, применяемого для коррекции аномалий рефракции.

Гордостью МНТК является созданная отечественная рефракционная лазерная платформа «ВИЗУМ», включающая фемтосекундный лазер Фемто Визум + эксимерный лазер МикроСкан Визум + абберрометр + кератотопограф + программное обеспечение ПлатоСкан, КераСкан.

В комплексе осуществляется современное лечение всех форм патологии рефракции глаза. В настоящее время МНТК является ведущим лечебным учреждением, которое проводит широкий спектр эксимерлазерных вмешательств. Используются технологии фемтоЛАЗИК, ЛАЗИК, фоторефрактивная кератэктомия (ФРК).

Применяется новейшая лазерная технология – ReLEx SMILE – фемтолазерное миниинвазивное вмешательство без эксимерного лазера, заключающееся в удалении лентикулы через малый разрез.

Значимыми преимуществами ReLEx SMILE являются достижение максимально возможного функционального результата; отсутствие

роговичного клапана и осложненных, связанных с его наличием; минимальное нарушение биомеханики роговицы; минимальные сроки реабилитации.

В МНТК выполняется 37 000 лазерных рефракционных операций в год.

Лазерная хирургия сетчатки и стекловидного тела

В МНТК ежегодно выполняется около 64 000 лазерных рефракционных вмешательств.

Появилась инновационная технология лазерного лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки с помощью навигационной лазерной системы.

Навигационная лазерная система характеризуется наличием целого ряда позитивных моментов:

- импорт и совмещение изображений ОСТ и ФАГ;
- микроимпульсный режим – отсутствие коагулирующего эффекта;
- гарантированная точность «попадания» и дозированность лазерного воздействия;
- «желтая» длина волны – возможность коагуляции в центральных отделах сетчатки;
- быстрота – работа с шаблонами/паттернами. При составлении плана операции (например, имеется отслойка пигментного эпителия) осуществляется предварительное наложение паттернов перед лазерной коагуляцией;
- безопасность – защита опасных зон, не требующих лазерного воздействия. Автотрекинг;
- комфорт для пациентов – бесконтактное воздействие; работа лазера в инфракрасном не ослепляющем свете.

Как известно, лазерный витреолизис – это новейшая YAG-лазерная технология для борьбы с плавающими помутнениями в стекловидном теле.

Применение лазерного излучения со сверхкороткими импульсами позволяет испарить молекулы коллагена и гиалуроновой кислоты внутри плавающего помутнения,

превратив их в газ. Таким образом, имеет место фрагментация и вапоризация. В результате плавающее помутнение разрушается, уменьшается в размере и частично рассасывается. Также имеет значение и смещение его со зрительной оси. Помутнение перестает беспокоить больного, позволяя четко видеть окружающий мир. Удовлетворенность пациентов результатом вмешательства достигает 95%.

Операции у детей

В МНТК проводится диагностика и лечение всей детской глазной патологии от 0 до 18 лет по самым современным стандартам. Количество оперативных вмешательств детям составляет 22 300 операций в год.

В полном объеме и с учетом детских возрастных особенностей выполняются витреоретинальная хирургия; антиглаукоматозные операции; хирургия хрусталика, одномоментная левсвистрэктомия с лазеркоагуляцией сетчатки. Также с учетом гарантированного обеспечения высокой эффективности и безопасности вмешательства осуществляется кросслинкинг при прогрессирующем кератоконусе. Используется протокол «эпи-офф» (со снятием эпителия) и КЛ-ассистированный кросслинкинг (с контактной линзой).

Выполняется юным пациентам по медицинским показаниям при анизетропии и рефракционная хирургия; проводится фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) в случаях воспалительных заболеваний роговицы.

Комплексная система лечения косоглазия в МНТК включает плеопто-ортопто-диплоптику, а также оперативные вмешательства; в ряде случаев – с применением радиоволновой хирургии и ботулинотерапии – хемоденервации при сложных видах косоглазия.

Особое внимание уделяется диагностике и лечению такой актуальной медико-социальной проблеме, как ретинопатия недоношенных. Ежегодно в РФ рождается 100

тысяч недоношенных детей. Частота ретинопатии недоношенных среди детей группы риска 35%.

В МНТК проводится масштабная работа и существует система оказания специализированной офтальмологической помощи недоношенным детям. Важную роль играют активный скрининг недоношенных детей, включая телекоммуникационные технологии, и своевременная диагностика заболевания. Для постановки диагноза используются цифровая ретиноскопия на ретинальной широкопольной педиатрической камере, ФАГ, ОСТ, непрямая бинокулярная офтальмоскопия в условиях медикаментозного сна. Применяются инновационные методики лазерного лечения, осуществляется витреоретинальная хирургия и реабилитация детей, перенесших ретинопатию недоношенных.

Подробнее о лазерном лечении ретинопатии недоношенных. Своевременное и адекватное проведение лазеркоагуляции аваскулярных зон сетчатки – общепринятый метод оказания помощи. Разработаны научно-методические подходы к раннему лечению недуга на базе инновационной высокоточной и скоростной технологии паттерновой сканирующей лазерной коагуляции сетчатки (PASCAL), позволяющие предупредить переход заболевания в более поздние, инкурабельные формы.

Разработаны компьютерные программы, позволяющие на основе калибromетрии сосудов глазного дна прогнозировать стадийность течения заболевания и выполнять своевременное офтальмологическое пособие.

Окулопластика

Активно развивается современная окулопластическая хирургия и дакриология.

Офтальмопластика в МНТК находится в фазе радикального подъема благодаря разработке новых хирургических технологий и оснащению самым современным оборудованием.

Используется уникальный для офтальмопластики операционный микроскоп с 3-мерным позиционированием и 3D микроскопической визуализацией. Первая в стране система мобильной пространственной микроскопической визуализации выводит на новый качественный уровень процессы лечения сложной офтальмопластической патологии и обучения молодых специалистов. Ни в отечественной, ни в мировой практике офтальмопластики нет аналогов подобного оснащения.

Эндоскопическая хирургия прочно заняла свое место в дакриологии. МНТК продолжает развитие в новом направлении – трансканаликулярной эндоскопической хирургии.

Радиочастотная хирургия (радиожож) стала уже традиционной неотъемлемой частью офтальмопластики.

Быстрое бескровное удаление образований в окологлазничной области с хорошим косметическим эффектом удается получить при использовании радиоволнового и лазерного аппаратов, а также криодеструкции и электрохирургической эксцизии.

Работа специалистов по окулопластике осуществляется в тесном взаимодействии с ринологами, офтальмоонкологами, челюстно-лицевыми хирургами, нейрохирургами, общими пластическими хирургами.

Окулопластика включает операции корректирующие, реконструктивные, эстетические на веках, глазных мышцах, орбите; дакриохирургию. Таких вмешательств в комплексе выполняется более 13 500 в год.

Это и врожденная патология (блефароспазм, различные аномалии век), и сложные виды косоглазия, и возрастные изменения век, и энуклеация и протезирование. Большой раздел работы – дакриохирургия; помощь при патологии слезоотводящей системы, слезотечении. Проводится хирургическое лечение серьезных посттравматических деформаций век и орбиты. Реконструкция орбиты по персональным стереолитографическим моделям перешла в разряд повседневной практики.

Офтальмоонкология

В МНТК – одном из немногих центров России – оказывается комплексная офтальмологическая помощь больным со всеми видами опухолевых заболеваний органа зрения на базе применения целого арсенала известных в мире методов лечения. Выполняется 5000 операций в год.

Основа основ оперативного лечения злокачественных опухолей в МНТК, принципиальный подход издавна – органосохраняющие вмешательства. Идет борьба не только за сохранение жизни пациента, но глаза и зрения.

На базе МНТК создана радиоизотопная лаборатория, которая позволила применять в лечении радиоктивные источники, воздействующие непосредственно на опухоль и не затрагивающие остальные ткани глаза.

Лучевая терапия широко распространена при лечении данной категории пациентов. Применяется брахитерапия – использование радиоактивных офтальмоаппликаторов с радиоизотопами Ru-106 и Sr-90 для

контактного облучения опухоли. Вошла в практику радиохирургия – стереотаксическое облучение на аппарате «Гамма-нож».

Проводятся как хирургическое удаление опухоли (эндовитреальное, транссклеральное, например блокэксцизия меланомы хориоидеи), так и лазерное лечение (диод-лазерная транспупиллярная термотерапия – например лазерная термотерапия меланомы хориоидеи).

Выполняется уникальный спектр генетических тестов для прогноза метастатического процесса и витального прогноза в случае меланомы сосудистой оболочки, в том числе при сохранении глаза.

Решением Министерства здравоохранения России 14 февраля 2018 г. МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова присвоен статус Федерального национально-медицинского исследовательского центра. В качестве дальнейшего вектора развития наш Центр видит широкое внедрение инновационных офтальмологических технологий на всей территории РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В.В. 10-летний этап развития Российской офтальмологии. Итоги и достижения. Доклад главного внештатного специалиста-офтальмолога Минздрава России: М., 2017. Доступно по: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/280-10-letniy-etap-razvitiya-rossiyskoy-oftalmologii-itogi-i-dostizheniy>. Ссылка активна на 14.08.2019. [Neroev V.V. 10-letniy etap razvitiya Rossiiskoi oftalmologii. Itogi i dostizheniya. Doklad glavnogo vneshtatnogo spetsialista-oftalmologa Minzdrava Rossii: M., 2017. Available from: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/280-10-letniy-etap-razvitiya-rossiyskoy-oftalmologii-itogi-i-dostizheniy>. Accessed August, 14.2019. (In Russ.)]

Поступила 15.05.2019

ОБЩЕСТВО ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГОВ И ОПТОМЕТРИСТОВ

МИР  **ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

РОССИЙСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ОНЛАЙН WWW.EYEPress.RU ООО «Издательство «Офтальмология»

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-13-18>
УДК 617.713

Анализ клинической эффективности комбинированного лечения пеллюцидной дегенерации роговицы

И.В. Васильева¹, В.В. Егоров^{1, 2}, А.В. Васильев¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал;

² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края

РЕФЕРАТ

Цель. Провести анализ клинической эффективности комбинированного лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы (ПМДР), которое включало в себя имплантацию интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) и кросслинкинг роговичного коллагена (КРК).

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 12 глаз у 7 пациентов с ПМДР. Количество и параметры имплантируемых ИРС определяли с применением собственного способа расчета, основанного на данных кератотопограммы. Через 3 мес. проводилась процедура локального КРК. Срок наблюдения составил 1 год. В процессе наблюдения показатели некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения, сферозэквивалент и цилиндрический компонент субъективной рефракции исследовали в 1-е сутки, через 3 и 12 мес. от начала лечения. В те же сроки анализировались кератотопографические показатели – цилиндрический компонент и максимальная кератометрия и их динамика. Кератопахиметрия и плотность эндотелиальных клеток исследовались до лечения, через 3 и 12 мес. после лечения.

Результаты. В 1-е сутки после имплантации ИРС рефракционный эффект операции варьировал от 7,0 до 10,5 (в среднем 7,6±2,1)

Офтальмохирургия. 2019;3:13–18.

дптр. Через 3 мес. после операции перед проведением КРК отмечалось незначительное, не повлиявшее на функциональные результаты, снижение рефракционного эффекта. После проведения КРК в конце периода наблюдения рефракция роговицы оставалась стабильной.

Повышение НКОЗ в сравнении с исходной в среднем на 0,28±0,09, а МКОЗ на 0,09±0,05 отмечалось уже на 1-е сутки после имплантации ИРС. Через год после начала лечения НКОЗ повысилась на 0,32±0,18, МКОЗ – на 0,32±0,11, они составили соответственно 63,5±17,3 и 83,8±12,5% от ретиальной остроты зрения до лечения. При этом показатели кератопахиметрии и плотности эндотелиальных клеток после проведенного лечения практически не изменились.

Заключение. Проведенный анализ показал высокую эффективность и безопасность комбинированного лечения ПМДР в коррекции рефракционных нарушений, характерных для данного заболевания, что позволило обеспечить повышение остроты зрения оперированных глаз и обеспечить их стабильность в течение 1 года. Отдаленные результаты предложенной методики требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: интрастромальные роговичные сегменты, пеллюцидная дегенерация роговицы, кератотопография, кросслинкинг роговичного коллагена. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Clinical efficacy of combined treatment of pellucid marginal degeneration

I.V. Vasilieva¹, V.V. Egorov^{1, 2}, A.V. Vasiliev¹

¹ The Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk;

² The Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk

Purpose. The analysis of clinical efficacy of combined treatment of pellucid marginal degeneration (PMD), which included the implantation of intrastromal corneal ring segments (ICRS) and corneal collagen cross-linking (CXL).

Material and methods. The analysis of results in the treatment was carried out in 12 eyes of 7 patients with PMD. A quantity and characteristic parameters of the implantable ICRS were determined using

the own method of calculation based on keratotopography data. After 3 months, the procedure of local CXL was performed. The follow-up period was 1 year. In the process of observation the parameters of uncorrected (UCVA) and best corrected (BCVA) visual acuity, spherical equivalent and cylindrical component of subjective refraction were examined on the 1st day, 3 and 12 months after the start of treatment. At the same time the keratotopography data were analyzed – the cylindrical component



and maximum keratometry and their dynamics. Keratopachymetry and endothelial cell density were examined before treatment, and 3 and 12 months after the treatment.

Results. On the 1st day after the ICRS implantation, the refractive effect of operation varied from 7.0 to 10.5D (mean 7.6±2.1). A slightly decrease of refractive effect, which did not affect the functional results, was noted 3 months after operation before CXL. After CXL at the end of the follow-up period, the refraction of the cornea remained stable.

An UCVA increase compared with the baseline by an average of 0.28±0.09, and for BCVA – by 0.09±0.05 was observed already on the 1st day after the ICRS implantation. One year after beginning of treatment, the UCVA increased by 0.32±0.18, BCVA – by 0.32±0.11 and amounted respectively 63.5±17.3% and 83.8±12.5% of retinal visual acuity before

the treatment. At the same time, the parameters of keratopachymetry and endothelial cell density practically did not change after the performed treatment.

Conclusion. The performed analysis showed a high efficiency and a safety of the combined treatment of PMD in the correction of refractive disorders, characteristic for this disease that allowed an increase in visual acuity of operated eyes and to ensure their stability for 1 year of follow-up period. Long-term results of proposed method require a further study.

Key words: *Intrastromal corneal ring segments, pellucid marginal degeneration, keratotopography, corneal collagen cross-linking.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:13–18.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы (ПМДР) является редким заболеванием, которое относится к первичным кератэктазиям, имеющим ряд сходных с кератоконусом (К) клинико-анатомических изменений роговицы и рефракционных нарушений [1, 2]. Идентичность локализации и клинических проявлений обоих видов кератэктазий определяет также и ряд общих подходов к их лечению. Для стабилизации патологического процесса в роговице считается оправданным применение кросслинкинга роговичного коллагена (КРК), а для коррекции индуцированной аметропии применяется имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) и колец, торических ИОЛ, клиновидная резекция роговицы и различные виды кератопластики [3–12].

При ПДР целесообразность проведения КРК не вызывает каких-либо вопросов, но эффективность его проведения представлена в небольшом количестве отечественных и за-

рубежных работ [3, 6, 9, 12, 13]. Это в основном исследования КРК, проведенного по классической методике. Хотя, на наш взгляд, целесообразность методики локального КРК, предложенной Анисимовым С.И. с соавт., при ПДР достаточно очевидна, учитывая топиичность патологического процесса в роговице при данном заболевании [14].

Что касается коррекции аметропии путем имплантации ИРС при данной патологии, она имеет определенные трудности. Так, в отличие от К, сложность имплантации ИРС при ПМДР обусловлена отсутствием номограмм для расчета количества и параметров сегментов, оптимальных для достижения максимального рефракционного эффекта при данной форме эктазии.

В соответствии с личным опытом лечения ПМДР некоторые авторы рекомендуют имплантировать один сегмент длиной 160° или 210° градусов в зону эктазии, по аналогии с нижней локализацией эктазии при К [8, 11]. В то же время опубликованный материал содержит чаще всего результаты лечения небольшого количества глаз с начальными проявлениями ПМДР и невысокими величинами астигматического компонента рефракции [8, 11]. Принимая во внимание тот факт, что кератотопографическая картина при ПДР, в отличие от К, более специфична, можно предположить, что необхо-

дим особый подход для определения тактики операции.

Кроме того, в офтальмологической литературе есть немало данных об эффективности использования комбинированной в виде одномоментной, либо проводимой в течение небольшого интервала времени, имплантации ИРС и КРК при К [15–18]. Однако сочетание этих технологий при ПМДР практически не изучено.

Вследствие вышеизложенного, мы посчитали целесообразным провести такие исследования с целью повышения качества лечения пациентов с ПМДР.

ЦЕЛЬ

Провести анализ клинической эффективности комбинированного лечения ПМДР, которое включает в себя имплантацию ИРС с последующим проведением КРК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 12 глаз у 7 пациентов с ПМДР. Возраст больных варьировал от 32 до 64 лет (в среднем 42±5 лет). В проведение исследования были включены 5 мужчин и 2 женщины.

На первом этапе лечения всем пациентам имплантировали ИРС про-

Для корреспонденции:

Васильева Ирина Витальевна,
врач-офтальмолог отделения рефракционной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России
ORCID ID: 0000-0002-8226-1292
E-mail: naukakhvnmntk@mail.ru

Таблица 1

Номограмма высоты имплантируемых интрастромальных роговичных сегментов при пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы

Table 1

Nomogram of height of the implantable intrastromal corneal ring segments (ICRS) in pellucid marginal degeneration

| Астигматизм, дптр Astigmatism, D | Высота сегмента, мкм ICRS height, μm |
|-------------------------------------|--|
| <3,5 | 150 |
| 4,0–6,5 | 200 |
| 7,0–9,0 | 250 |
| >9,0 | 300 |

изводства НЭП «Микрохирургия глаза» (Россия) с внутренним диаметром 5 мм. Формирование кругового тоннеля внутренним диаметром 4,8 мм и наружным диаметром 6,3 мм и двух линейных разрезов в горизонтальном меридиане выполняли при помощи фемтосекундного лазера Visu Max (Carl Zeiss, Германия) по программе ICR. Тоннель формировали на глубине 70–80% от толщины роговицы в зоне имплантации.

Количество и параметры имплантируемых ИРС определяли с применением собственного способа расчета [19]. Поскольку ПМДР характеризуется наличием обратного и ррегулярного астигматизма, для восстановления сферичности роговицы при этом виде аметропии в ее центральной зоне, на наш взгляд, требуется усилить преломляющую силу вертикального меридиана, особенно в его верхнем участке, где показатели офтальмометрии имеют минимальные значения. Поэтому в верхнюю зону роговицы имплантировали сегмент длиной 120°, а в нижнюю – сегмент длиной 90°.

Расчет высоты ИРС выполняли по номограмме Mediphacos, применяемой для имплантации сегментов Keraring (Implantation Reference Guidelines, 2008) в глаза с кератэктазиями 4 типа, с учетом только цилиндрического компонента рефракции. Основными параметрами для расчета являлись показатели астигматизма отдельно в верхнем и ниж-

нем участках вертикального меридиана роговицы. Номограмма для расчета высоты имплантируемых ИРС представлена в *табл. 1*.

Все пациенты в послеоперационном периоде инстиллировали в оперированный глаз 0,5% раствор сигницефа 4-кратно в течение 7 дней и 0,1% раствор дексаметазона по убывающей схеме, начиная с 4-кратных инстилляций в течение 20 дней после операции.

На втором этапе лечения через 3 мес. после имплантации ИРС всем пациентам проводили локальный КРК на аппарате «Локолинк» (Трансконтакт, Россия) в нижней зоне патологически измененной части роговицы в меридиане от 3 до 9 часов после проведения предварительной механической дезэпителизации. При этом оптическая зона роговицы экранировалась (*рис. 1*).

Послеоперационное лечение включало инстилляцию антибактериальных препаратов до завершения эпителизации и кортикостероидов после завершения эпителизации по убывающей схеме до 1 мес.

Первичное диагностическое обследование было стандартным и включало в себя определение некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения, биометрию, рефрактометрию, кератометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Для оценки функционального состояния исследуемых глаз опре-



Рис. 1. Проведение локального кросслинкинга роговичного коллагена у пациента с пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы

Fig. 1. Local corneal collagen cross-linking in a patient with pellucid marginal degeneration

деляли ретиальную остроту зрения (РОЗ) на приборе LAMBDA 100 (Heine, Германия). Также выполняли кератотопографию на кератотопографе Tomey (Япония), на основании результатов которой рассчитывали параметры имплантируемых ИРС.

Кроме того, перед операцией, затем через 3 мес. (перед проведением КРК) и через 1 год после начала лечения исследовали кератопахиметрию на анализаторе переднего отрезка глаза Pentacam (Oculus, Германия) и плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) роговицы при помощи эндотелиального микроскопа Tomey EM-3000 (Япония).

В процессе наблюдения показатели НКОЗ и МКОЗ, сферэквивалент

Таблица 2

Показатели остроты зрения, рефракции и плотности эндотелиальных клеток глаз с пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы и их динамика в различные сроки после имплантации интрастромальных роговичных сегментов и кроссликинга роговичного коллагена

Table 2

Indexes of visual acuity, refraction and endothelial cell density of the eyes with pellucid marginal degeneration of the cornea and their dynamics at various periods after the intrastromal corneal ring segments implantation and corneal collagen cross-linking

| Показатели Indexes | Срок наблюдения (Follow-up periods) | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | | |
|--|--|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | 1-е сутки 1st day | 3 мес. 3 months | 12 мес. 12 months |
| Некорригированная острота зрения, ед. Uncorrected visual acuity (UCVA) | | 0,11±0,08 (0,01-0,3) | 0,39±0,2* (0,05-0,7) | 0,42±0,26* (0,05-0,8) | 0,47±0,22* (0,05-0,9) |
| Максимально корригированная острота зрения, ед. Best corrected visual acuity (BCVA) | | 0,36±0,22 (0,1-0,8) | 0,45±0,19* (0,2-0,8) | 0,59±0,23* (0,3-0,8) | 0,62±0,28* (0,3-0,9) |
| Сферозэквивалент, дптр Spherical equivalent, D | | -1,35±2,54 (+2,75-(-7,0)) | -2,05±1,95 (+1,26-(-7,0)) | -1,75±2,05 (+1,5-(-7,5)) | -1,55±1,98 (+1,5-(-6,5)) |
| Цилиндрический компонент субъективной рефракции, дптр Cylindrical component of subjective refraction, D | | 4,83±2,11 (3,01-8,01) | 0,82±0,53* (0,0-2,02) | 0,77±0,29* (0,0-2,02) | 0,83±0,27 (0-1,752) |
| Цилиндрический компонент по кератотопограмме, дптр Cylindrical component on keratotopography data, D | | 7,60±4,23 (4,51-12,01) | 2,03±0,52* (1,51-3,752) | 1,89±0,63* (0,752-2,51) | 1,76±0,35 (1,02-2,01) |
| Максимальная кератометрия, дптр Maximum keratometry, D | | 48,74±2,54 (45,75-51,35) | 46,45±1,65 (44,24-48,57) | 46,10±1,74 (44,95-47,85) | 45,85±1,55 (44,55-47,84) |
| Кератопахиметрия, мкм Keratopachymetry, μm | | 528,7±36,3 (459-563) | | 531,5±35,4 (458-565) | 516,8±28,7 (446-545) |
| Плотность эндотелиальных клеток, кл/мм ² Endothelial cell density, cell/mm ² | | 2430±54 (2200-2800) | | 2380±42 (2100-2800) | 2350±64 (2100-2800) |

Примечания: 1 обратный астигматизм; 2 прямой астигматизм; * значимость различий в сравнении с дооперационными показателями (p<0,01).
Notes: 1 reverse astigmatism; 2 direct astigmatism; * the significance of differences in comparison with preoperative indexes (p<0.01).

и цилиндрический компонент субъективной рефракции (ЦКСР) исследовали в 1-е сутки после операции, через 3 и 12 мес. после начала лечения. В те же сроки анализировались кератотопографические показатели – цилиндрический компонент (ЦКт) и максимальная кератометрия (Кмах) и их динамика.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBMSPSS Statistics Version 20. Данные представлены в виде M±s, где: M – средние значения, s – стандартное отклонение. Минимальное и максимальное значения представлены в виде (min–max). Значимость отличий в выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Критический уровень значимости считали равным 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях операция имплантации ИРС выполнена без осложнений, послеоперационный период протекал адекватно.

После проведения КРК у всех пациентов имел место роговичный синдром в виде легкой светобоязни и умеренного слезотечения в течение 2-3 суток до момента полной эпителизации роговицы. В 10 глазах (83,3%) через 1 мес. в зоне проведения КРК отмечалось появление незначительно выраженного «хейза», который купировался самостоятельно в течение 6 мес. без дополнительной терапии.

Длина передне-задней оси обследуемых глаз колебалась от 23,25 до 26,76 мм (в среднем 24,35±2,59 мм).

Тонметрический уровень внутриглазного давления не превышал 22 мм рт.ст.

РОЗ 10 глаз (83,3%) 6 пациентов была высокой – 0,7–1,0. В 2 глазах одной пациентки (16,7%) она составила 0,3, что было связано с наличием амблиопии вследствие врожденной миопии высокой степени и миопическими дистрофическими изменениями в макулярной области сетчатки. В среднем РОЗ в исследуемых глазах составила 0,74±0,21.

Показатели, характеризующие исходную остроту зрения, рефракцию, кератопахиметрию и ПЭК глаз с ПМДР, а также их динамику в различные сроки после имплантации ИРС и проведения КРК, представлены в *табл. 2*.

Анализ данных, представленных в *табл. 2*, показал, что в 1-е сутки

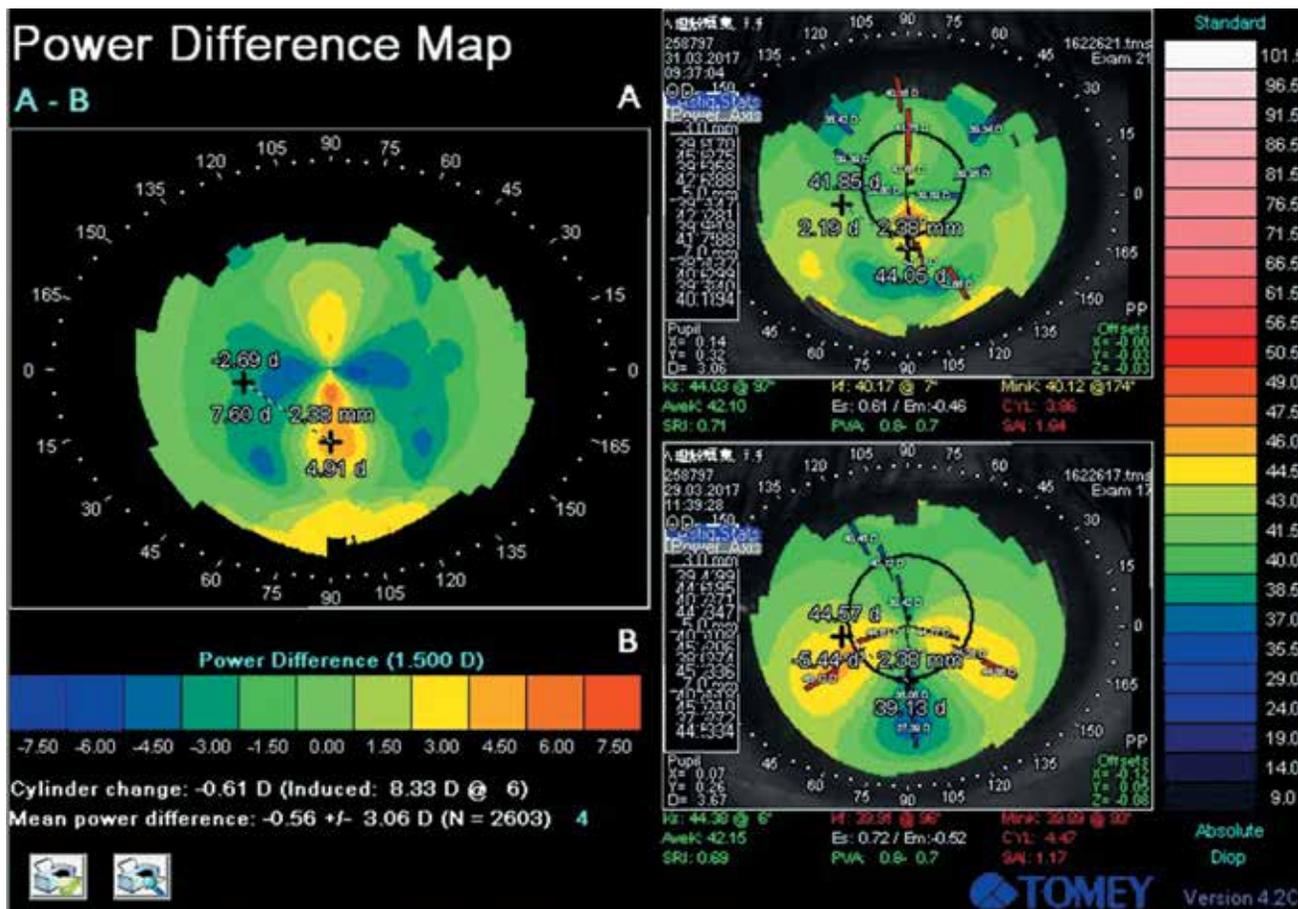


Рис. 2. Кератотопограмма пациента Н. с пеллюцидной маргинальной дегенерацией роговицы: В – до лечения, А – на 1-е сутки после имплантации интрастромальных роговичных сегментов, А-В – рефракционный эффект операции, составивший 7,60 дптр коррекции астигматического компонента
Fig. 2. Keratotomy data of patient N. with pellucid marginal degeneration: B – before treatment, A – 1st day after intrastromal corneal ring segments implantation, A-B – refractive effect of operation is 7.60 D of astigmatic component correction

после имплантации ИРС НКОЗ повысилась в среднем на $0,28 \pm 0,12$, а МКОЗ – в среднем на $0,09 \pm 0,04$ при выраженном уменьшении ЦКСР в среднем на $4,01 \pm 0,35$ дптр. Полученные функциональные результаты примерно соответствуют аналогичным показателям, отображенным в работах других авторов, а отличие предложенной нами методики от других заключается в рефракционном эффекте [5, 8].

Уменьшение рефракции сильного меридиана варьировало от 7,0 до 10,5 дптр (в среднем $7,6 \pm 2,1$ дптр), в результате чего наблюдалось уменьшение исходного обратного астигматизма (ЦКт) во всех глазах. При этом в 3 глазах (25%) остаточный обратный астигматизм не превы-

шал 1,5 дптр, а в 9 глазах (75%) отмечался переход обратного астигматизма в прямой максимально до 3,75 дптр. Снижение Kmax в среднем по группе составило $2,29 \pm 0,56$ дптр, что меньше, чем у других авторов [5, 8]. Так Бикбов М.М. с соавт. (2011) при имплантации ИРС 210° отмечает снижение кератометрии максимально на 10 дптр, а Паштаев Н.П. с соавт. (2015) при имплантации роговичного кольца Myoring получил уменьшение этого показателя на 5,0 дптр [5, 20]. Это связано с тем, что при имплантации ИРС по нашей методике, в соответствии с расчетами, большее изменение претерпевает именно цилиндрический компонент рефракции, а Kmax изменяется незначительно, как и сферозкви-

валент, который в среднем составлял исходно $-1,35 \pm 2,54$ дптр, а сразу после операции $-2,05 \pm 1,95$ дптр.

Изменение параметров роговицы на первые сутки после имплантации ИРС по данным кератотопограммы представлено на рис. 2.

Через 3 мес. после имплантации ИРС наблюдалось повышение показателей остроты зрения оперированных глаз, причем в 9 глазах (75%) НКОЗ составляла 0,5 и выше, а МКОЗ в 10 глазах (83,3%) была выше 0,6. В 2 глазах с исходной миопией и изменениями в центральных отделах сетчатки МКОЗ составляла 0,3 с переносимой очковой коррекцией и соответствовала значениям РОЗ. Однако отмечалось незначительная динамика рефракционного эффекта опе-

рации, которая выразилась в изменении оси сильного меридиана. Так, если абсолютные значения ЦКт незначительно отличались от предыдущих, то прямой астигматизм оставался только в 6 глазах (50%), не превышал 1,0 дптр, в остальных 6 глазах (50%) кератотопографически имел место обратный астигматизм до 2,5 дптр. При этом сферический компонент рефракции оставался практически без изменений.

На заключительном этапе исследования через 12 мес. после начала лечения ЦКСР, ЦКт и Кмах пролеченных глаз оставались практически без изменений, что свидетельствует о стабильном состоянии рефракционных показателей роговицы после проведения КРК.

НКОЗ и МКОЗ оперированных глаз практически соответствовали их предыдущим показателям, при этом достигнутая НКОЗ в группе наблюдения составила 55,7–89,8% (в среднем 63,5±17,3%) от РОЗ, а МКОЗ – 70–100% (83,8±12,5%) от РОЗ.

Среднее значение кератопахиметрии после проведения КРК, как и в результатах других авторов, уменьшилось на 14,7 мкм в сравнении с аналогичным показателем до проведения процедуры [3, 14, 15, 17]. Показатели ПЭК оставались практически без изменений в сравнении с исходными.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ показал высокую эффективность комбинированного лечения ПМДР в коррекции рефракционных нарушений, характерных для данного заболевания. Объективное снижение роговичного астигматизма в пределах в среднем на 6 дптр по сравнению с исходным позволило обеспечить повышение остроты зрения оперированных глаз в отдаленном периоде без коррекции более чем в 4 раза, с коррекцией – в 2 раза.

Имплантация ИРС по предложенной методике обеспечивает высокую остроту зрения без коррекции или с переносимой очковой коррекцией у пациентов уже на 1-е сутки после операции.

Оценка сроков эпителизации роговицы после локального КРК и ПЭК при комбинированном лечении ПМДР позволяет утверждать о целесообразности и безопасности применения этого метода лечения для достижения стабилизации полученного рефракционного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крачмер Дж., Пэлэй Д. Роговица. Атлас. М.: Логосфера; 2007. [Krachmer Dzh, Peley D. Rogovitsa. Atlas. M.: Logosfera; 2007 (In Russ.).]
2. Belin MW, Asota IM, Ambrosio RJr, Khachikian SS. What's in a name: keratoconus, pellucid marginal degeneration, and related thinning disorders. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(2): 157–162. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.028.
3. Бикбов М.М., Суркова В.К., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Результаты лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы методом роговичного кроссликинга. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3): 58–66. [Bikbov MM, Surkova VK, Khalimov AR, Usubov EL. Results of corneal crosslinking for pellucid marginal corneal degeneration. *Vestnik oftalmologii*. 2017;133(3): 58–66 (In Russ.).] doi:10.17116/oftalma2017133358-64.
4. Малуогин Б.Э., Измайлова С.Б., Авраменко С.А., Мерзлов Д.Е. Лечение парацентральных кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии. *Офтальмохирургия*. 2011;(4): 16–22. [Maluygin BE, Izmaylova SB, Avramenko SA, Merzlov DE. Treatment of paracentral keratectasia of various genesis by method of intrastromal keratoplasty with corneal segment implantation into the area of maximal corneal ectasia. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2011;(4): 16–22 (In Russ.).]
5. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Синицын М.В. Предварительные результаты фемтолазерной интрастромальной имплантации колец MyoRing в лечении пеллюцидной дегенерации роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015;15(2): 20–24. [Pashtayev NP, Pozdeeva NA, Sinitsyn MV. Preliminary results of femtosecond laser-assisted intrastromal MyoRing implantation in pellucid corneal degeneration. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2015;15(2): 20–24 (In Russ.).]
6. Bayraktar S, Cebecci Z, Oray M, Alparslan N. Corneal collagen cross-linking in pellucid marginal degeneration: 2 patients, 4 eyes. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2015; Published online 2015 May 11. doi:10.1155/2015/840687.
7. Kamiya K, Shimizu K, Hikita F, Komatsu M. Posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for high myopic astigmatism in eyes with pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(1): 164–166. doi:10.1016/j.jcrs.2009.08.021.
8. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Kozyak A, Kurnaz E, Piñero DP, Ozerturk Y. A single 210-degree arc length intrastromal corneal ring implantation for the management of pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(2): 185–192. doi:10.1016/j.ajo.2010.03.020.
9. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoularas KI, Kankariya VP, Shehadeh MM, Pallikaris IG. Simultaneous conventional photorefractive keratectomy

and corneal collagen cross-linking for pellucid marginal corneal degeneration. *J Refract Surg*. 2014;30(4): 272–276. doi:10.3928/1081597X-20140320-06.

10. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Current options in the management of pellucid marginal degeneration. *Refract Surg*. 2014;30(7): 474–485. doi:10.3928/1081597X-20140429-02.

11. Finero DP, Alio JL, Morbelli H, Uceda-Montanes A, El Kady B, Coskunseven E, Pascual I. Refractive and corneal aberrometric changes after intracorneal ring implantation in corneas with pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9): 1656–1664. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.002.

12. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010;26(2): 145–52. doi:10.3928/1081597X-20100121-10.

13. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*. 2010;26(5): 375–377. doi.org/10.3928/1081597X-20100114-03.

14. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы. *Офтальмология*. 2017;14(3): 195–199. [Anisimov SI, Anisimova SY, Mistryukov AS. Personalized (local) uv-crosslinking as a treatment of keratoconus and corneal ectasia. *Ophthalmologiya*. 2017;14(3): 195–199 (In Russ.).] doi:10.18008/1816-5095-2017-3-195-199

15. Измайлова С.Б., Малуогин Б.Э., Пронкина С.А., Мерзлов Д.Е., Поручикова Е.П. Тактика лечения и исходы осложненной имплантации роговичных сегментов при кератэктазиях различного генеза. *Офтальмохирургия*. 2014;(2): 16–23. [Izmailova SB, Maluygin BE, Pronkina SA, Merzlov DE, Poruchikova EP. Treatment tactics and outcomes of complications in implantation of corneal segments for keratectasia of various genesis. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;(2): 16–23 (In Russ.).] doi:10.25276/0235-4160-2014-2-16-23.

16. Аветисов С.Э., Карамян А.А., Юсэф Ю.Н., Егорова Г.Б., Махмуд М.И., Оспиан Г.А. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6): 20–24. [Avetisov SE, Karamian AA, Iusefulu N, Egorova GB, Makhmud MI, Osipian GA. Intrastromal corneal segments implantation in keratoconus. *Vestnik oftalmologii*. 2012;128(6): 20–24 (In Russ.).]

17. Пенкина А.В., Нероев В.В., Ханджян А.Т., Скларова А.С. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кроссликингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Практическая медицина*. 2012;(4-1): 111–114. [Penkina AV, Neroev VV, Handjyan AT, Oganesyan OG, Sklyarova AS. Femtolasar implantation of intrastromal corneal ring segment in combined corneal collagen crosslinking in treatment of keratoconus. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(4-1): 111–114 (In Russ.).]

18. Nicula C, Pop RN, Nicula DV. Results in a combined procedure of intrastromal corneal rings implantation and cross-linking in patients with keratoconus: a retrospective study. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2): 313–321. doi:10.1007/s40123-017-0112-8.

19. Патент РФ на изобретение № 2663651 / 07.08.2018. *Бюл. № 22. Васильева И.В., Егоров В.В., Васильев А.В. Способ имплантации интрастромальных роговичных сегментов при пеллюцидной дегенерации роговицы. Ссылка активна на 14.06.2019. [Patent RF № 2663651 / 07.08.2018. Byul № 22. Vasileva I.V., Egorov V.V., Vasilev A.V. Sposob implantatsii intrastromal'nykh rogovichnykh segmentov pri pellyucidnoy degeneratsii rogovitsy. Accessed June, 14.2019 (In Russ.).] Доступно по: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=629&DocNumber=2663651&TypeFile=html*

20. Бикбов М.М., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Kerating в лечении пеллюцидной дегенерации роговицы. *Восток–Запад 2011: Сб. трудов науч.-практ. конф. Уфа; 2011: 63. [Bikbov MM, Iskhakova AKh. Implantation of intrastromal corneal segments of Kerating in treatment of pellucid marginal degeneration. East–West 2011: Abstract book. Ufa; 2011: 63 (In Russ.).]*

Поступила 03.05.2018

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-19-23>
УДК 617.713-089.843

Кросслинкинг роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении индуцированной дистрофии роговицы. Анализ проблемы и клинический случай

Д.П. Скачков¹, Я.А. Дровняк¹, А.Л. Штилерман²

¹ ООО «Медицинская линия Мицар», Благовещенск, Амурская область;

² Амурская государственная медицинская академии, Благовещенск

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности проведения кросслинкинга роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении пациента с индуцированной дистрофией роговицы.

Материал и методы. При несостоятельности терапевтических методов лечения индуцированной кератопатии у пациента 25 лет проведен кросслинкинг на приборе УФАЛИНК и фототерапевтическая кератостромэктомия на эксимерном лазере NIDEK 5000 на 3 стадии заболевания через 5 лет после начала стандартной терапии.

Результаты. Первым этапом пациенту выполнен кросслинкинг, через 1 мес. выполнена фототерапевтическая кератостромэктомия. Послеоперационный период прошел без осложнений. При осмотре

Офтальмохирургия. 2019;3:19–23.

через неделю было отмечено полное отсутствие субъективной симптоматики (боль, слезотечение, чувство инородного тела, светобоязнь), объективно значительно уменьшился отек всех слоев роговицы. Острота зрения прооперированного глаза повысилась с 0,02 н/к до 0,2 н/к.

Вывод. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении пациентов с индуцированной дистрофией роговицы приводит к купированию роговичного синдрома и повышению остроты зрения.

Ключевые слова: кератопатия, кросслинкинг, фототерапевтическая кератостромэктомия. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Corneal collagen cross-linking in combination with phototherapeutic keratostromectomy in the treatment of induced corneal dystrophy. A problem analysis and a case report

D.P. Skachkov¹, Y.A. Drovnyak¹, A.L. Shtilerman²

¹ The «Medical Line Mitsar» Ltd. Amur Region, Blagoveshchensk;

² The Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Purpose. An evaluation of the efficiency of corneal collagen cross-linking in combination with phototherapeutic keratostromectomy in the treatment of a patient with induced corneal dystrophy.

Materials and methods. In case of a failure of therapeutic methods in the treatment of induced keratopathy, for a 25-year-old patient who was cross-linked using the UFALINK device and phototherapeutic keratostromectomy using the NIDEK 5000 excimer laser at 3 stages of the disease, 5 years after the start of the standard therapy.

Results. Cross-linking was carried out as the first stage for the patient; then after 1 month the phototherapeutic keratostromectomy was performed. The postoperative period was without complication. The examination a week later showed that, there was a complete absence of

subjective symptoms (pain, tearing, foreign body sensation, photophobia), and the edema of all layers of the cornea was significantly reduced. The visual acuity of the operated eye increased from 0.02 to 0.2.

Conclusion. The use of corneal collagen cross-linking in combination with phototherapeutic keratostromectomy in the treatment of patients with induced corneal dystrophy leads to a reduction of corneal syndrome and an increase in visual acuity.

Key words: keratopathy, cross-linking, phototherapeutic keratostromectomy. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:19–23.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Вторичная эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы является одним из грозных осложнений травм, оперативных вмешательств на глазном яблоке и тяжелых воспалительных заболеваний роговой оболочки. Данное заболевание возникает при повреждении либо нарушении функции эндотелиального слоя клеток. В поврежденных эндотелиоцитах нарушается выработка цитокинов, ответственных за коллагеногенез, что приводит к прогрессивно нарастающей гидратации стромы роговицы с перерождением кератоцитов, отслоением эпителия и появлением роговичного синдрома. Прогрессирование процесса до буллезной стадии приводит к выраженному болевому синдрому, блефароспазму и слезотечению, делая жизнь пациента мучительной [1, 2].

Разработанная Seiler Т., Wollensak G. в 2003 г. [3] методика перекрестного связывания коллагена при помощи ультрафиолетового облучения и рибофлавина с целью биомеханической стабилизации роговицы успешно применяется при патологии роговицы различной этиологии, в том числе и ЭЭД [4]. В результате взаимодействия ультрафиолетового облучения с рибофлавином происходит высвобождение свободных радикалов кислорода, индуцирующих образование перекрестных связей между молекулами коллагена, что позволяет обеспечить увеличение числа интра- и интерфибриллярных ковалентных связей [5-10].

В последние годы появились попытки использования эксимерлазерного воздействия в лечении тя-

желых форм ЭЭД. При этом достигается цель – создание биологического барьера в роговичной ткани – фиброцеллюлярной мембраны (ФМ), которая формируется в результате изменения клеточного матрикса в поверхностных слоях стромы роговицы под воздействием лазерного излучения. Таким образом, полученная ФМ препятствует протеканию тканевой жидкости под эпителий, обеспечивает более плотную его адгезию и устраняет буллезные изменения [11, 12].

Учитывая патогенетически направленные воздействия вышеописанных методов лечения индуцированной ЭЭД, по нашему мнению, вполне оправданным является проведение кросслинкинга роговичного коллагена в комбинации с фототерапевтической кератостромэктомией. Можно предположить, что эта комбинация должна увеличить результативность каждого метода и привести к усилению лечебного эффекта.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности проведения кросслинкинга роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении пациента с индуцированной дистрофией роговицы в 3 стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинику обратился пациент X, 25 лет, с жалобами на чувство инородного тела в левом глазу, слезотечение, светобоязнь, снижение зрения. Острота зрения 0,02 н/к. В анамнезе: 5 лет назад проникающее ранение роговицы с повреждением хрусталика, выполнялась первичная хирургическая обработка, удаление травматической катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

До момента обращения в центр «МЛ МИЦАР» больной получал местно инстилляцией окомистина, диклофенака и корнерегеля, одна-ко проводимая терапия облегчения

не принесла.

Биомикроскопически выявлялись выраженные буллезные изменения эпителия, отек всех слоев роговицы, глубжележащие отделы не детализировались из-за вышеописанных изменений (рис. 1).

Выполнена оптическая когерентная томография роговицы. Средний показатель пахиметрии 1024 мкм (рис. 2).

Учитывая отсутствие положительной динамики от консервативной терапии, было принято решение провести первым этапом трансэпителиальный кросслиндинг роговичного коллагена прибором «УФАЛИНК», вторым – фототерапевтическую кератостромэктомию левого глаза на эксимерлазерной установке NIDEK-5000. Сразу после первого этапа была назначена консервативная терапия в левый глаз: окомистин 0,01% – 4 раза в день на 7 дней, корнерегель 5% – 4 раза в день на 7 дней, дексаметазон 0,1% – 6 раз в день на 7 дней, индоколлир 0,1% – 4 раза в день на 14 дней.

Через один месяц после первого этапа – кросслинкинга роговичного коллагена – пациенту выполнена фототерапевтическая кератостромэктомия левого глаза на эксимерлазерной установке NIDEK-5000, предварительно выполнена дезэпителизация роговицы. После операции до полного завершения эпителизации роговицы на оперированный глаз поставлена лечебная контактная линза. После второго этапа была назначена консервативная терапия на левый глаз: окомистин 0,01% – 4 раза в день на 7 дней, корнерегель 5% – 4 раза в день на 7 дней, дексаметазон 0,1% – 6 раз в день на 7 дней, индоколлир 0,1% – 4 раза в день на 14 дней. Лечебная контактная линза снята на 7 суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Операции и послеоперационный период прошли без особенностей.

Через 7 дней после кросслинкинга роговичного коллагена пациент отмечал значительное уменьшение

Для корреспонденции:

Скачков Дмитрий Павлович,
канд. мед. наук, врач-офтальмолог,
гл. врач клиники «Медицинская линия Мицар».
ORCIDID: 0000-0002-3961-2202
E-mail: doc8012@rambler.ru

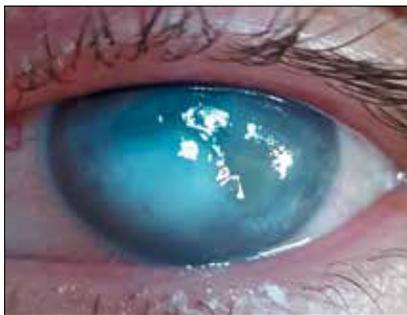


Рис. 1. Пациент X., 25 лет. Эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы 3 ст. Выраженный буллез эпителия и отек всех слоев роговицы

Fig. 1. Patient K., male, 25 years. Endothelial-epithelial dystrophy of the cornea, the stage 3. Pronounced bullous epithelium and edema of all layers of the cornea

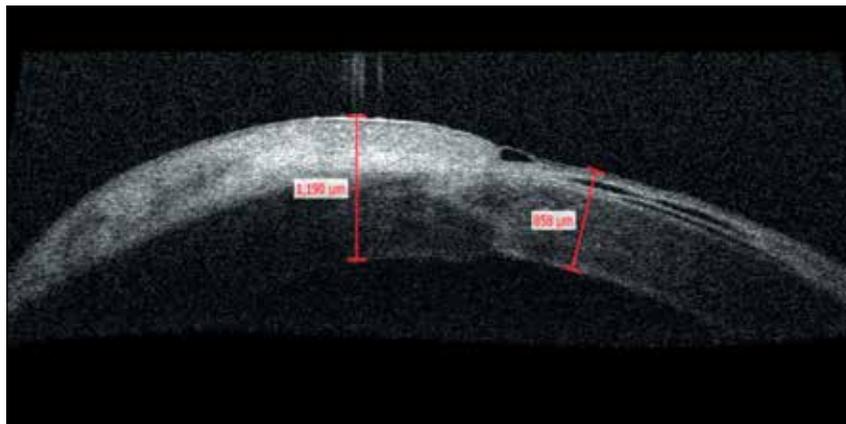


Рис. 2. Оптическая когерентная томография роговицы пациента с диагнозом: «Эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы 3 ст». Средний показатель пахиметрии 1024 мкм

Fig. 2. Optical coherence tomography of the cornea in a patient with a diagnosis of endothelial-epithelial corneal dystrophy, stage 3. The average pachymetry is 1024 microns



Рис. 3. Пациент X., 25 лет, через 1 мес. после кросслинкинга роговичного коллагена левого глаза. Клиническое улучшение. Уменьшение жалоб на чувство инородного тела в левом глазу, исчезли слезотечение и светобоязнь, незначительное улучшение зрения

Fig. 3. Patient K., male, 25 years, 1 month after left eye corneal collagen cross-linking. Clinical improvement. Reduction of complaints about the foreign body sensation in the left eye, disappeared tearing and photophobia, a significant improvement of vision

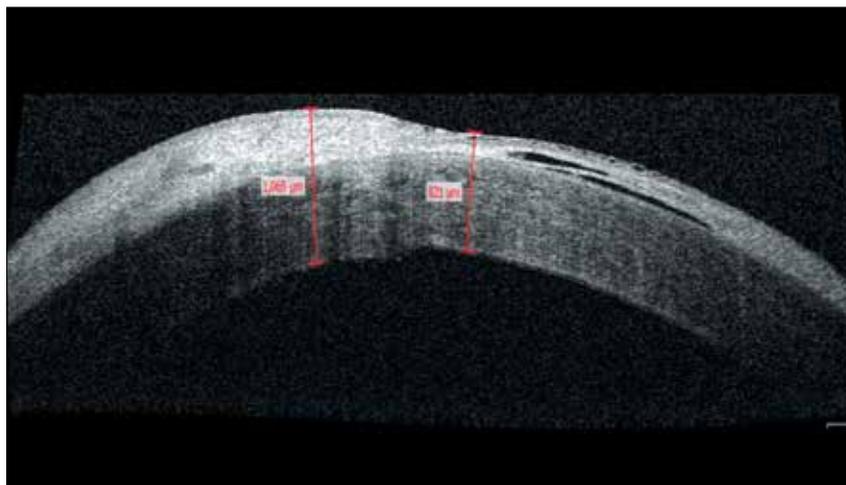


Рис. 4. Оптическая когерентная томография роговицы через 1 мес. после кросслинкинга коллагена левого глаза. Уменьшение среднего показателя пахиметрии до 943 мкм

Fig. 4. Optical coherence tomography of the cornea 1 month after collagen cross-linking in the left eye. The decrease in average pachymetry up to 943 μm

жалоб на чувство инородного тела в левом глазу, исчезли слезотечение и светобоязнь, незначительно улучшилось зрение. Объективно: при биомикроскопии уменьшился буллез эпителия и отек стромы роговицы, частично стали детализироваться структуры передней камеры, увеличилась острота зрения до 0,06 н/к (рис. 3). По данным оптической когерентной томографии роговицы произошло уменьшение среднего показателя пахиметрии до 943 мкм (рис. 4).

Через 7 дней после ФТК пациент отмечал исчезновение жалоб на чувство инородного тела в левом глазу и значительное улучшение зрения. Объективно при биомикроскопии полная эпителизация, остаточный стромальный отек, стали полностью детализироваться структуры передней камеры, увеличилась острота зрения до 0,2 н/к (рис. 5). По данным оптической когерентной томографии роговицы произошло уменьшение среднего

показателя пахиметрии до 712 мкм (рис. 6).

На контрольном осмотре через 1 мес. после второго этапа пациент предъявлял жалобы на периодическое, незначительное чувство инородного тела в левом глазу. Объективно при биомикроскопии невыраженный отек эпителия и стромы роговицы. Острота зрения 0,2 н/к (рис. 7). По данным оптической когерентной томографии роговицы средний показатель пахиметрии составляет 676 мкм (рис. 8).

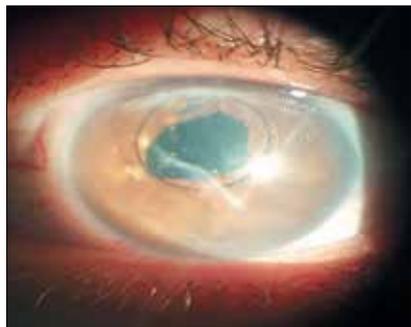


Рис. 5. Пациент К., 25 лет через 7 дней после фототерапевтической кератостромэктомии левого глаза. Клиническое улучшение. Отсутствие жалоб на чувство инородного тела в левом глазу, значительное улучшение зрения

Fig. 5. Patient K., male, 25 years, 7 days after phototherapeutic keratostromectomy in the left eye. Clinical improvement. No complaints about the foreign body sensation in the left eye, a significant improvement of vision

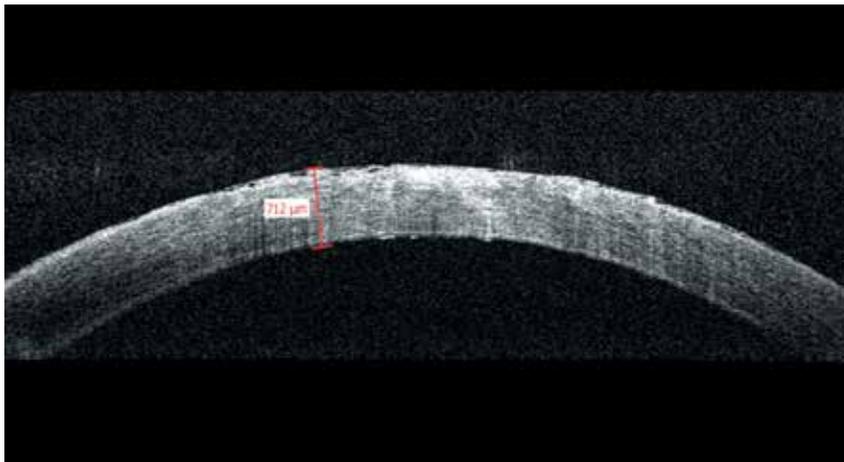


Рис. 6. Оптическая когерентная томография роговицы через 7 дней после фототерапевтической кератостромэктомии левого глаза. Отсутствие буллезного эпителия. Уменьшение среднего показателя пахиметрии до 712 мкм

Fig. 6. Optical coherence tomography of the cornea, 7 days after phototherapeutic keratostromectomy of the left eye. The lack of bullous epithelium. The decrease in average pachymetry up to 712 μm



Рис. 7. Пациент Н., 25 лет, через 1 мес. после фототерапевтической кератостромэктомии левого глаза. Периодические жалобы на чувство инородного тела в левом глазу, улучшение зрения

Fig. 7. Patient N., 25 years, 1 month after phototherapeutic keratostromectomy of the left eye. Periodic complaints about the feeling of a foreign body in the left eye, improved vision

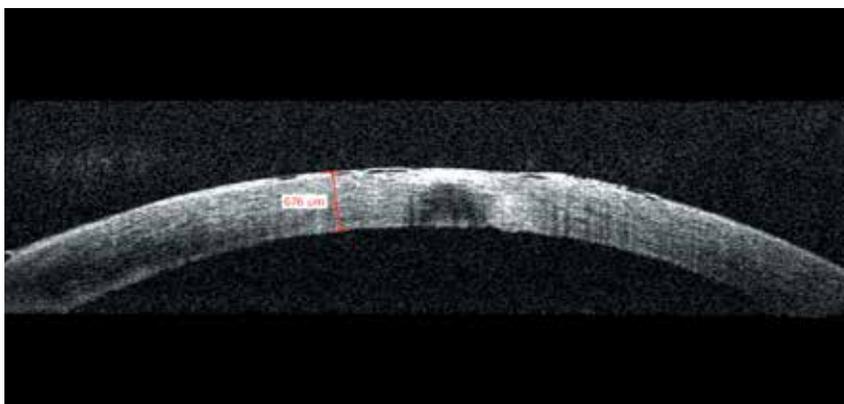


Рис. 8. Оптическая когерентная томография роговицы через 1 мес. после фототерапевтической кератостромэктомии левого глаза. Уменьшение гидратации всех слоев роговицы и среднего показателя пахиметрии до 676 мкм

Fig. 8. Optical coherence tomography of the cornea 1 month after phototherapy keratostromectomy of the left eye. A decrease in hydration of all layers of the cornea and the average pachymetry to 676 μm

Описанный клинический случай позволяет предположить, что применение кросслинкинга роговичного коллагена в комбинации с фототерапевтической кератостромэктомией для лечения пациентов с индуцированной эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы имеет выраженный лечебный эффект. Данный комплекс хирургических вмешательств может быть использован при отсутствии возможности проведения пациенту керато-

пластики по разным причинам либо как подготовительный этап к ней.

ВЫВОД

Применение кросслинкинга роговичного коллагена в сочетании с фототерапевтической кератостромэктомией в лечении пациентов с индуцированной дистрофией роговицы приводит к купированию роговичного синдрома и повышению остроты зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Труфанов С.В. Послеоперационная буллезная кератопатия: трансплантационные и не трансплантационные методы лечения. М.: Девятый съезд офтальмологов России. Тез. докл. 2010; 307. [Kasparov AA, Kasparova EA, Trufanov SV. Postoperative bullous keratopathy: transplant and non-transplant treatments. M.: The Ninth Congress of Ophthalmologists of Russia. Thes. dokl. 2010; 307 (In Russ.).]
2. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Современные технологии пересадки роговицы. Девятый съезд офтальмологов России. Тез. докл. М.: 2010; 311. [Mamikonyan VR, Trufanov SV, Osipyanyan GA. Modern corneal transplant technology. The Ninth Congress of Ophthalmologists of Russia. Thes. doc. M.: 2010; 311 (In Russ.).]

3. Мороз З.И. Современные направления хирургического лечения патологии роговицы. Девятый съезд офтальмологов России. Тез. докл. М.: 2010; 298–299. [Moroz ZI. Modern directions of surgical treatment of corneal pathology. The Ninth Congress of Ophthalmologists of Russia. Thes. doc. M.: 2010; 298–299 (In Russ.).]

4. Filippello M, Stagni E. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. Am J Cataract Refract Surg. 2012;38(8): 283–291. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.030.

5. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Воробьева М.А., Оганесян О.Г. Микроинвазивная десцеметопластика – пересадка десцеметовой мембраны и эндотелия через 2,0 мм разрез. Сборник научных трудов. Российский общенациональный офтальмологический форум. М.: 2009; 2: 275–277. [Gundorova R.A., Neroyev V.V., Vorobyeva M.A., Oganesyanyan O.G. Microinvasive descemetoplasty – transplantation of the descemet membrane and endothelium through a 2.0 mm incision. Collection of scientific papers. Russian national ophthalmological forum. M.: 2009; 2: 275–277 (In Russ.).]

6. Мороз З.И., Тахчиди Х.П., Калинин Ю.Ю. Современные аспекты кератопластики. Федоровские чтения. Новые технологии в лечении заболеваний

роговицы: материалы конф. 2004; 280–287. [Moroz ZI, Takhchidi HP, Kalinnikov YuYu. Modern aspects of keratoplasty. Fedorov readings. New technologies in the treatment of corneal diseases: materials conf. M.: 2004; 280–287 (In Russ.).]

7. Гундорова Р.А., Киселёва О.В., Сороколетова Н.В. Применение амниотической мембраны в офтальмологии: обзор литературы. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007;2: 27–31. [Gundorova R.A., Kiseleva O.V., Sorokoletova N.V. Application of the amniotic membrane in ophthalmology: a review of the literature. Refractive surgery and ophthalmology. 2007;2: 27–31 (In Russ.).]

8. Джураева Ш.У., Гельманова Т.И. Первый опыт пересадки амниотической мембраны в лечении различных заболеваний роговицы. Девятый съезд офтальмологов России. Тез. докл. М.: 2010; 304. [Dzhuraeva Sh.U., Gelmanova T.I. The first experience of an amniotic membrane transplant in the treatment of various diseases of the cornea. The Ninth Congress of Ophthalmologists of Russia. Thes. doc. M.: 2010; 304 (In Russ.).]

9. Каспаров А.А., Труфанов С.В. Использование консервированной амниотической мембраны для реконструкции поверхности переднего отрезка глаза. Вестник офтальмологии. 2003;3: 45–47.

[Kasparov AA, Trufanov SV. Using a canned amniotic membrane to reconstruct the surface of the anterior segment of the eye. Bulletin of Ophthalmology. 2003;3: 45–47 (In Russ.).]

10. Fujimori E. Cross-linking and Fluorescence Changes of Collagen by Glycation and Oxidation. Am. Biochimica et Biophysica Acta. 1989;998 (2): 105–110. doi:10.1016/0167-4838(89)90260-4.

11. Егоров В.В., Посвалюк В.Д., Сорокин Е.Л. Поиск возможностей повышения эффективности лечения тяжелых индуцированных дистрофий роговицы методом эксимерной хирургии. Офтальмология. 2008;3: 35–40. [Egorov V.V., Posvalyuk V.D., Sorokin E.L. Search for ways to improve the treatment of severe induced corneal dystrophy by excimer surgery. Ophthalmology in Russia. 2008;3: 35–40 (In Russ.).]

12. Куренков В.В., Федорова А.А., Каспаров А.А. Особенности заживления роговицы после эксимерной лазеркератэктомии при буллезной кератопатии. Самара: Волжские зори. Матер. конф. 1998; 122–123. [Kurenkov V.V., Fedorova A.A., Kasparov A.A. Features of the healing of the cornea after excimer laser keratectomy with bullous keratopathy. Samara: Volga dawns. Mater. conf. 1998; 122–123 (In Russ.).]

Поступила 29.01.2019



ASCRS
ANNUAL MEETING
15-19 MAY 2020 | BOSTON, MA

SUBMISSIONS OPEN
AUGUST 26 – OCTOBER 20

КОНФЕРЕНЦИЯ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА КАТАРАКТАЛЬНЫХ И РЕФРАКЦИОННЫХ ХИРУРГОВ (ASCRS)
15 – 19 МАЯ 2020 Г., Г. БОСТОН

15 – 19 мая 2020 г. состоится конференция Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ASCRS) в Бостоне, штат Массачусетс.

Прием материалов до 20 октября.

15 мая 2020 года состоится образовательная секция на русском языке.

Хирургическая коррекция косоглазия методом регулируемых швов (клинические случаи)

М.Е. Коновалов^{1, 2}, Д.А. Коркмазова², М.М. Коновалова¹, К.В. Бурдель¹, Т.Н. Познякова¹

¹ Офтальмологический центр Коновалова, Москва;

² Институт повышения квалификации врачей ФМБА России, Москва

РЕФЕРАТ

Методы наружной хирургии глазных мышц различны и включают использование как регулируемых, так и нерегулируемых швов, что влияет на результат в отдаленном периоде наблюдения. Хирургическое вмешательство методом регулируемых швов применяют в течение ряда лет для улучшения функциональных результатов лечения косоглазия. Основным принципом метода регулируемых швов заключается в обеспечении безопасности экстраокулярных мышц с использованием временного или скользящего узла.

Цель. Разработка способа хирургического лечения неоднократно оперированного косоглазия с гиперэффектом и анализ клинических случаев.

Материал и методы. Нами предложен способ коррекции неоднократно оперированного косоглазия с гиперэффектом методом регулируемых швов. Описаны три клинических случая: 1) пациентка 34 года, сходящееся оперированное косоглазие, угол косоглазия 15 градусов. Произведена рецессия внутренней прямой мышцы 4 мм и резекция наружной прямой мышцы 5 мм. На следующий день после операции, в связи с выявлением гипозффекта, проведена регулировка швов. Через 1 мес. угол девиации 0 градусов; 2) пациентка 17 лет,

расходящееся косоглазие, угол девиации 15 градусов, ранее оперирована по поводу сходящегося косоглазия на левом глазу. Проведена операция на левом глазу. На следующий день после операции выявлено наличие гиперэффекта, для коррекции которого выполнено ослабление репозированной мышцы и усиление рецессированной в соответствии с заявляемым способом.

Результаты. Во всех 3-х случаях достигнут желаемый косметический эффект. Через 1 мес. угол девиации 0 градусов; 3) пациентка 24 года, ранее оперированное расходящееся косоглазие, угол девиации 15-20 градусов. Проведена репозиция внутренней прямой мышцы на 4 мм, рецессия наружной прямой на 4 мм. На следующий день после операции достигнут желаемый косметический результат. Через 1 мес. угол девиации 0 градусов. Представленный способ хирургического вмешательства и клинические случаи свидетельствуют о том, что подход к лечению косоглазия с использованием регулируемых швов представляется перспективным направлением в офтальмохирургии.

Ключевые слова: *содружественное косоглазие, оперированное косоглазие, метод регулируемых швов.* ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2019;3:24-28.

ABSTRACT

Strabismus surgical correction with adjustable sutures (a cases report)

M.E. Konovalov^{1, 2}, D.A. Korkmazova², M.M. Konovalova¹, K.V. Burdel¹, T.N. Poznyakova¹

¹ The Konovalov Eye Center, Moscow;

² The Institute for Doctors' Advanced Qualification, Moscow

Methods for external surgery of the ocular muscles are different and include the use of both adjustable and non-adjustable sutures, which affects the result in a long-term follow-up period. Surgical intervention using the method of adjustable sutures has been used for a number of years to improve the functional results of strabismus treatment. The basic principle of the method of adjustable sutures is to ensure the safety of extraocular muscles using a temporary or sliding node.

Purpose. The aim of the work is a development of a method of surgical treatment of repeatedly operated strabismus with hypereffect and an analysis of clinical cases.

Material and methods. We have proposed a method for a correction of the repeatedly operated strabismus with hypereffect using the method

of adjustable sutures. Three clinical cases are described: 1) The patient 1, female, 34 years old, previously operated esophoria, deviation angle is 15 degrees. A 4mm recession of the internal rectus muscle and a 5mm resection of the external rectus muscle were performed. The next day after surgery, due to the hypoeffect, the sutures were adjusted.

Results. After 1 month, the deviation angle was 0 degree. 2) The patient 2, female, 17 years old, with anesophoria, a deviation angle is 15 degrees, previously operated on for esophoria in the left eye. An operation in the left eye was carried out. The next day after the operation, the presence of hypereffect was revealed, to correct it, the repressed muscle was weakened and the recession was strengthened in accordance with the proposed method. We achieved the desired cosmetic result. After 1 month,



the deviation angle was 0 degree. 3) The patient 3, female, 24 years old, previously operated exophoria, the deviation angle was 15-20 degrees. The internal rectus muscle was repositioned by 4 mm, the external straight recession was 4 mm. The day after surgery, the desired cosmetic result was achieved. After 1 month, the deviation angle was 0 degree. The presented method of surgical intervention and clinical cases indicate that

Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:24-28.

the approach to the treatment of strabismus using adjustable sutures is a promising trend in ophthalmic surgery.

Key words: *concomitant strabismus, operated strabismus, method of adjustable sutures.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение косоглазия включает как консервативные, так и хирургические подходы в зависимости от типа косоглазия. В большинстве работ показана высокая эффективность хирургического лечения косоглазия как у детей, так и у взрослых, что приводит к значимой коррекции диплопии, улучшению бинокулярного слияния и психофизиологических функций [1, 2].

Методы наружной хирургии глазных мышц различны и включают использование как регулируемых, так и нерегулируемых швов, что влияет на результат в отдаленном периоде наблюдения [3]. Хирургическое вмешательство методом регулируемых швов применяют в течение ряда лет для улучшения функциональных результатов лечения косоглазия [4]. Основной целью применения данного метода является возможность достижения приемлемого результата при неуспешности применения техники нерегулируемых швов [5]. Метод регулируемых швов используют при высокой вероятности необходимости повторного вмешательства после первой операции и непредсказуемости результатов, например, при рестриктивном косоглазии, включая таковое при эндокринной офтальмопатии, предшествующих вмешательствах на глазных мышцах и избыточном угле отклонения [6, 7]. Регулируемые швы накладывают главным образом при рецессии мышц [8, 9].

Несмотря на наличие ряда работ, выбор метода лечения неоднократно

но оперированного с гиперэффектом косоглазия остается дискуссионным.

ЦЕЛЬ

Разработка способа хирургического лечения неоднократно оперированного косоглазия с гиперэффектом и анализ клинических случаев.

Техника хирургического вмешательства. Выполняется разрез конъюнктивы в 2 мм от лимба, теноновая оболочка и конъюнктива отсепаровываются, выделяется рецессированная ранее мышца, берется на крючки, прошивается ниткой с двумя иглами 6-0 викрил так, что каждой из игл прошивают поперечно половину порции мышцы у места ее прикрепления, на расстоянии 1-2 мм от него. Проводят тщательный гемостаз. Далее прошитая мышца отрезается от места прикрепления, и выполняется ее репозиция путем фиксации прошитой двумя швами мышцы к склере в проекции места ее анатомического прикрепления (т.е. то место, где мышца была прикреплена изначально). При этом иглы проводят в толще склеры параллельно друг другу, после выкола игл завязывают сначала одинарный узел и затем узел-бант, чтобы на следующий день произвести коррекцию положения глаз. На второй, противоположной, мышце выполняется рецессия на 2-4 мм в зависимости от исходного корригируемого угла косоглазия с помощью использования узла-банта. Выделяется мышца, берется на крючки, прошивается ниткой с двумя иглами 6-0 ви-

крил так, что каждой из игл прошивают продольно половину порции мышцы у места ее прикрепления, на расстоянии 1-2 мм от него. Проводят тщательный гемостаз. Далее прошитая мышца отрезается от места прикрепления, и выполняется ее рецессия путем фиксации прошитой двумя швами мышцы к склере на 2-4 мм в зависимости от исходного корригируемого угла косоглазия. При этом иглы проводят в толще склеры параллельно друг другу, после выкола игл завязывают сначала одинарный узел и затем узел-бант, чтобы на следующий день произвести коррекцию положения глаз. Накладываются швы на конъюнктиву в проекции обеих мышц таким образом, чтобы узел-бант на каждой мышце был обнажен. Схема хирургического вмешательства на этапе прошивания представлена на рис. 1.

На следующий день после операции угол косоглазия проверяется по Гиршбергу, и хирург, исходя из результата, руководствуется одной из следующих стратегий:

В случае правильного положения глаза узлы на обеих мышцах завязываются следующим образом: узел-бант трансформируют в одинарный узел и добавляют двойной узел (всего три узла – два одинарных и один двойной), и накладывают швы на конъюнктиву.

Для корреспонденции:

Коновалов Михаил Егорович,
докт. мед. наук, профессор, гл. врач
Офтальмологического центра Коновалова
ORCID ID: 0000-0002-3954-6233
E-mail: reception@konovalev-eye-center.ru

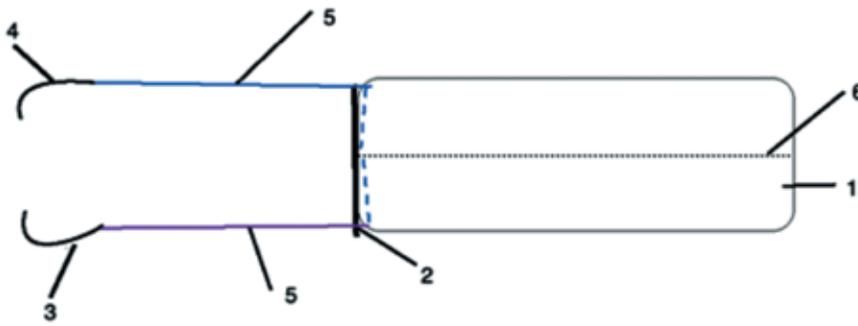


Рис. 1. Хирургическое вмешательство методом регулируемых швов. Этап прошивания. Цифрами обозначены: 1 – мышца, 2 – место прикрепления мышцы к склере, 3 – первая игла нити, 4 – вторая игла нити, 5 – нить, 6 – условная линия, разделяющая мышцу вдоль пополам, которая является ориентиром для хирурга при определении места вкола каждой из игл нити

Fig. 1. Surgical intervention using adjustable sutures. Through-out suturing stage. The numbers indicate: 1 – muscle, 2 – place of muscle attachment to the sclera, 3 – first needle of the thread, 4 – second needle of the thread, 5 – thread, 6 – conditional line dividing the muscle along in half, which is a guide for the surgeon in determination of the injection location each of the needle thread



Рис. 2. Пациентка Ч., внешний вид до операции

Fig. 2. Patient Ch., female, appearance before surgery

В случае гиперэффекта узел-бант на репозированной мышце распускают, а одинарный узел перемещают на длину (примерно 2 мм), зависящую от угла послеоперационного косоглазия, завязывают узел-бант, глаз фиксируют пинцетом. Пациента просят посмотреть в сторону репозированной мышцы, вследствие чего мышца напрягается и укорачивается, при этом одинарный узел перемещается к склере на необходимую длину, таким образом, происходит ослабление репозированной мышцы. Далее накладывают один одинарный и один двойной узел (всего два одинарных и один двойной узел) и накладывают швы на конъюнктиву. В случае недостаточного эффекта после данной манипуляции возможно усиление противополож-

ной, рецессированной мышцы. Для этого развязывают узел-бант на рецессированной мышце, за два конца нити путем натяжения перемещают мышцу ближе к месту ее первоначального прикрепления на длину, зависящую от угла остаточного косоглазия. Одинарный узел перемещают на склере, ассистент перехватывает данный узел пинцетом, хирург добавляет узел-бант, таким образом происходит усиление рецессированной мышцы. Вышеуказанные действия повторяют до достижения необходимого результата.

При правильном положении глаза узел-бант трансформируют в одинарный, на который накладывают дополнительный двойной узел (всего три узла – два одинарных и один двойной) и швы на конъюнктиву.

В случае гипoeffекта воздействуют на ранее рецессированную мышцу следующим образом. Распускают узел-бант, перемещают одинарный узел на 2 мм над склерой, вновь завязывают узел-бант для возможности последующей дополнительной регулировки положения глаза. Пациента просят посмотреть в сторону рецессированной мышцы (та мышца, на которую воздействовали), вследствие чего мышца напрягается и укорачивается, при этом узел перемещается к склере на необходимую длину, таким образом происходит усиление рецессированной мышцы. Вышеуказанные действия повторяют до достижения необходимого результата.

При правильном положении глаза узел-бант трансформируют в одинарный, на который накладывают дополнительный двойной узел (всего три узла – два одинарных и один двойной) и швы на конъюнктиву. После завязывания всех узлов иглы отрезают.

Клинический случай № 1. Пациентка Ч., 34 года. В анамнезе операция по поводу косоглазия OS, термокератопластика OS в возрасте 11 лет.

Диагноз: сходящееся оперированное косоглазие, миопия средней степени OD, миопия слабой степени OS, сложный миопический астигматизм OU. Объективно: движение глаз в полном объеме, оптические среды прозрачны, глазное дно без очагов патологии. Объективный угол сходящегося косоглазия на синоптофоре равен 15 градусам (рис. 2). Острота зрения OD 0,2 sph- 2,0 cyl -1,5 ax 171=0,4 не корригирует (н/к). Острота зрения OS -2,5 cyl ax 3=0,5 н/к. Характер зрения – монокулярный, ведущий глаз – левый. Фузионные резервы отсутствуют.

Произведена операция на двигательных мышцах глаза (рецессия внутренней прямой мышцы 4 мм и резекция наружной прямой мышцы 5 мм) согласно заявленному способу.

Острота зрения после операции: OD=0,2 sph + 2,0 н/к, OS=0,8 н/к.

Двоение отсутствует. Угол девиации равен 0 градусов.

На следующий день после операции, в связи с выявлением гипоеффекта (рис. 3), проведена регулировка швов.

Через 1 мес. угол девиации 0 градусов (рис. 4).

Клинический случай № 2. Пациентка К., 17 лет.

При поступлении жалобы на расходящееся косоглазие. 11 лет назад была оперирована по поводу сходящегося косоглазия на левом глазу. В 16 лет LASIK на OS.

При обследовании:

Острота зрения OS=0,8 н/к.

Поля зрения – норма.

Внутриглазное давление OU=5 мм рт.ст.

При обследовании выявлено расходящееся косоглазие 15 градусов при исследовании на синоптофоре (рис. 5). Роговица прозрачна. Глазное дно без патологии.

Проведена операция на левом глазу в соответствии с заявленным способом (резекция внутренней прямой мышцы на 4 мм и рецессия наружной прямой на 3 мм).

На следующий день после операции выявлено наличие гиперэффекта (рис. 6), для коррекции которого выполнено ослабление репозированной мышцы и усиление рецессированной в соответствии с заявляемым способом. Достигнут желаемый косметический результат. Острота зрения OS=0,8 н/к. При осмотре оптические среды прозрачны. Передняя камера глаза средней глубины. Глазное дно без патологии. Угол девиации 0 градусов.

Через 1 мес. угол девиации 0 градусов (рис. 7).

Клинический случай № 3. Пациентка Г., 24 года.

При поступлении жалобы на расходящееся косоглазие (рис. 8). В возрасте 6 лет проникающее ранение OS, в ходе операции был удален хрусталик, после чего глаз стал отклоняться к носу. 8 лет назад – операция по поводу сходящегося косоглазия OS, после чего глаз стал отклоняться к виску.



Рис. 3. Пациентка Ч., внешний вид через 1 день после операции и до регулировки швов

Fig. 3. Patient Ch., female, appearance 1 day after surgery and before sutures adjustment



Рис. 4. Пациентка Ч., внешний вид через 1 мес. после операции

Fig. 4. Patient Ch., female, appearance 1 month after surgery



Рис. 5. Пациентка К., внешний вид до операции

Fig. 5. Patient K., female, appearance before surgery



Рис. 6. Пациентка К., внешний вид через 1 день после операции и до регулировки швов

Fig. 6. Patient K., female, appearance 1 day after surgery and before sutures adjustment

При обследовании:
острота зрения OD=0,9 н/к, OS=0,02
sph +8,5 cyl -4,75 ax 190=0,2 н/к.

Внутриглазное давление OD=14
мм рт.ст., OD=OS мм рт.ст.

При обследовании выявлено расходящееся косоглазие 15-20 градусов при исследовании на синоптофоре. Афакия, рубец роговицы. Глазное дно без патологии.



Рис. 7. Пациентка К., внешний вид через 1 мес. после операции

Fig. 7. Patient K., female, appearance 1 month after surgery



Рис. 8. Пациентка Г., внешний вид до операции

Fig. 8. Patient G., female, appearance before surgery



Рис. 9. Пациентка Г., внешний вид через 1 день после операции

Fig. 9. Patient G., female, appearance 1 day after surgery



Рис. 10. Пациентка Г., внешний вид через 1 мес. после операции

Fig. 10. Patient G., female, appearance 1 month after surgery

Проведена операция на левом глазу в соответствии с заявленным способом (репозиция внутренней прямой мышцы на 4 мм, рецессия наружной прямой на 4 мм).

На следующий день после операции достигнут желаемый косметический результат (рис. 9).

Острота зрения OD=0,9 н/к, OS=0,05 sph +8 cyl -4,75 ax 188=0,3

н/к. При осмотре оптические среды без изменений. Передняя камера глаза средней глубины. Глазное дно без патологии. Угол девиации 0 градусов.

Через 1 мес. угол девиации 0 градусов (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной принцип метода регулируемых швов заключается в обеспечении безопасности экстраокулярных мышц с использованием временного или скользящего узла. Представленный способ хирургического вмешательства и клинические случаи свидетельствуют о том, что подход к лечению косоглазия с использованием регулируемых швов представляется перспективным направлением в офтальмохирургии

ЛИТЕРАТУРА

- Merrill K, Satterfield D, O'Hara M. Strabismus surgery on the elderly and the effects on disability. J AAPOS. 2010;14: 196–8. doi:10.1016/j.jaapos.2008.12.126.
- Jackson S, Harrad RA, Morris M, Rumsey N. The psychosocial benefits of corrective surgery for adults with strabismus. Br. J. Ophthalmol. 2006;90: 883–8. doi:10.1136/bjo.2005.089516.
- Коновалов М.Е., Коркмазова Д.А. Хирургическое лечение косоглазия методом регулируемых швов. Российская детская офтальмология. 2017;3: 51–60. [Konovalov ME, Korkmazova DA. Surgical treatment of strabismus by technique of adjustable sutures. Russian ophthalmology of children. Russian ophthalmology of children. 2017;3: 51–60 (In Russ.)]
- Awadein A, Sharma M, Bazemore MG, Saeed HA, Guyton DL. Adjustable suture strabismus surgery in infants and children. J AAPOS. 2008;12: 585–90. doi:10.1016/j.jaapos.2009.02.002.
- Dawson E, Bentley C, Lee J. Adjustable squint surgery in children. Strabismus. 2001;9: 221–4. doi:10.1076/stra.9.4.221.694.
- Sundaram V, Haridas A. Adjustable versus non-adjustable sutures for strabismus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;1: CD004240. doi:10.1002/14651858.cd004240.
- Buffenn AN. Adjustable suture use in strabismus surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16: 294–7. doi:10.1097/01.icu.0000180918.71932.b3.
- Neumann D, Neumann R, Isenberg SJ. A comparison of sutures for adjustable strabismus surgery. J. AAPOS. 1999;3: 91–3. doi:10.1016/s1091-8531(99)70076-5.
- Velez FG, Chan TK, Vivez T, Chou T, Clark RA, Keyes M, Rosenbaum AL, Isenberg SJ. Timing of post operative adjustment in adjustable suture strabismus surgery. J. AAPOS. 2001;5: 178–83. doi:10.1067/mpa.2001.114661.

Поступила 29.01.2019

Результаты использования альтернирующего предъявления различных стереостимулов для исследования способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией

С.И. Рычкова¹, М.-С. Diraison², В.Г. Лихванцева^{3, 4, 5}

¹ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва;

² Service Ophtalmologie Hopital Lariboisiere, Paris (France);

³ ФГБУ науки «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Москва;

⁴ ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБР России, Москва;

⁵ ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ ФМБА России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Исследование способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией при помощи альтернирующего предъявления различных стереостимулов.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 8 до 16 лет (в среднем 12,5 лет), оперированных по поводу содружественного косоглазия и имеющих на момент наблюдения послеоперационную остаточную микродевиацию (в среднем $3,4 \pm 0,2$ град. ($6,8 \pm 0,4$ пр. дптр)). Остаточная эзотропия наблюдалась у 21 ребенка (из них в пяти случаях в сочетании с вертикальной микродевиацией), экзотропия – у девяти детей.

Наряду с обычным офтальмологическим исследованием и оценкой стереозрения при помощи классических тестов (Lang-тест и Fly-тест) ис-

пользовали собственные стереотесты, разработанные на основе стереоизображений, созданных J. Ninio. Наши стереотесты включали стимулы: 1) с центральным расположением вертикальной или горизонтальной полосок при успешной фузии и способности к стереовосприятию, создающих эффект наклона относительно горизонтальной оси (вертикальная полоска) или разворота вокруг вертикальной оси (горизонтальная полоска); 2) с периферическим расположением вертикальных или горизонтальных полосок, создающих соответственно эффект наклона или разворота; 3) случайно-точечные стереограммы, создающие при успешной фузии впечатление вертикального или горизонтального цилиндра. Испытуемый рассматривал изображение, предъявляемое на экране монитора, с расстояния 50 см от глаз через красно-синие светофильтры в условиях полной призмной компенсации угла косоглазия и оптимальной очковой или контактной коррекции аметропии. ►

ABSTRACT

The results of use of alternating presentation of different stereoimages to study the ability to stereovision in children with postoperative residual microdeviation

S.I. Rychkova¹, M.-C. Diraison², V.G. Likhvantseva^{3, 4, 5}

¹ The Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the RAS, Moscow;

² The Service Ophtalmologie Hopital Lariboisiere, Paris (France);

³ The Emanuel N.M. Institute for Biochemical Physics of the RAS, Moscow;

⁴ The Burnazyan A.I. Federal Biophysical Center, Moscow;

⁵ The Academy of Postgraduate Education, Moscow

Purpose. To study abilities to stereo-perception in children with postoperative residual micro-deviation via alternating presentation of different stereo stimuli.

Material and methods. The study included 30 children aged 8 to 16 years (average 12.5 years) with operated strabismus who have postoperative residual micro-deviation (mean 6.8 ± 0.4 pr.D) at the time of the observation. Residual esotropia was observed in 21 children (5 of them had also a vertical micro-deviation), exotropia – 9 children.

Along with the usual ophthalmic examination and evaluation of stereovision by means of classical Lang-test and Fly-test we used our own stereo-tests developed on the basis of stereo images created by J. Ninio.

Our stereo-tests included stimuli: 1) with a central location of vertical or horizontal stripes with a successful fusion and an ability to stereo perception of tilt relative to the horizontal axis (vertical strip) or turn around the vertical axis (horizontal strip); 2) with a peripheral location of vertical or horizontal stripes creating respectively the effect of tilt or reversal turn; 3) randomly-point stereo-grams, creating the impression of a successful fusion of vertical or horizontal cylinder.

The subject observed the images shown on the monitor screen from a distance of 50 cm from the eyes through the red-blue light filters in conditions of full prismatic compensation of the angle of strabismus and optimal spectacle or contact correction of ametropia. ►



◀ Стимулы предъявлялись как в статичном варианте, так и в режимах альтернирования при помощи компьютерной программы, разработанной М.В. Жмуровым.

Использовали три варианта альтернирующего предъявления стимулов: 1) режим с последовательным монокулярным предъявлением стимулов, соответствующих правому и левому глазу; 2) режим с наличием пустого интервала между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами.

Результаты. У всех пациентов результаты исследования стереозрения с Lang-тестом, Fly-тестом и статичным вариантом использованных в данной работе наших стереостимулов были отрицательными.

При предъявлении стимулов в разных вариантах режима альтернирования у восьми детей общей группы стереоэффект возникал только при использовании стереостимулов с периферическим расположением вертикальных или горизонтальных полосок во всех трех режимах альтернирующего предъявления. У 22 детей стереоэффект возникал со стимулами как с периферическим, так и с центральным расположением полосок при использовании всех трех вариантов их альтернирующего предъявления. Из них эффект объема со случайно-точечными стереостимулами возникал лишь у девяти детей, имеющих устойчивое бифовеальное слияние, и только в режиме предъявления изображений с наличием пустого интервала между монокулярными фазами. Таким образом, в режиме альтернирования с наличием пустого интервала было возможно восприятие не только линейных, но и случайно-точечных стереостимулов. При сравнении в данном режиме максимальных длительностей монокулярных фаз для разных изображений достоверная разница была выявлена между средними значениями для стимулов с периферическими вертикальными полосками ($57 \pm 2,3$ мс)

Офтальмохирургия. 2019;3:29–35.

◀ The stimuli were presented both in the static version and in the modes of alternation via a computer program developed by M. V. Zhmurov.

Three modes of alternative presentation of stimuli were used: 1) the mode with a consecutive monocular presentation of visual stimuli corresponding to the right and left eyes 2) the mode with the presence of an empty interval between monocular phases; 3) the mode with the presence of a binocular phase between monocular phases.

Results. In all patients, the results of the study of stereovision with Lang-test, Fly-test and static version of our stereo-tests used in this work were negative.

In eight children of the general group, the stereo effect appears only with stereo-images with a peripheral arrangement of vertical or horizontal stripes in all three modes of the alternating presentation. In 22 children, the stereo effect appears with stimuli both with peripheral and with the central location of the stripes in all three modes of their alternating presentation. The volume effect with random-dot stereo-stimuli occurred in only nine children, with a stable bifoveal fusion, and only in the mode of alternating presentation with an empty interval between monocular phases. Thus, in this mode of alternating presentation it was possible to perceive not only linear, but also random-dot stereo-images.

Comparing the maximum durations of monocular phases for different images in this mode, a significant difference was found between the mean values for stimuli with peripheral vertical stripes (57 ± 2.3 ms) and with central vertical stripes (43.2 ± 2.6 ms; $p < 0.001$), as well as between the

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:29–35.

и центральными вертикальными полосками (43.2 ± 2.6 мс; $p < 0.001$), а также между средними значениями для стимулов с периферическими горизонтальными полосками ($56 \pm 2,1$ мс) и центральными горизонтальными полосками ($43,6 \pm 3,4$ мс; $p < 0,002$). Максимальная длительность монокулярных фаз для случайно-точечных стимулов, создающих эффект вертикального цилиндра ($32,2 \pm 5,8$ мс) и горизонтального цилиндра ($31,1 \pm 6,7$ мс), была достоверно ниже максимальной длительности для стимулов с периферическими вертикальными и горизонтальными полосками ($p < 0,001$). Такие же закономерности наблюдались для максимальных длительностей пустого интервала.

Выводы. Достижение стереоэффекта возможно у детей с остаточной послеоперационной микродевиацией. При этом наиболее эффективными из использованных нами изображений являются стимулы с периферическим расположением элементов, создающих стереоэффект при успешной фузии. Режим альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами создает более благоприятные условия для возникновения стереоэффекта по сравнению с режимом альтернирующего предъявления стимулов с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами и по сравнению с режимом чередования монокулярных фаз. Стереовосприятие со случайно-точечными стереограммами вызывает серьезные затруднения у большинства детей с послеоперационной микродевиацией, однако возможно в некоторых случаях при использовании режима альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами.

Ключевые слова: стереозрение, послеоперационная остаточная микродевиация, альтернирующее предъявление стереостимулов. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

mean values for stimuli with peripheral horizontal stripes (56 ± 2.1 ms) and central horizontal stripes (43.6 ± 3.4 ms; $p < 0.002$). The maximum duration of monocular phases for random-dot stereo-images producing the effect of a vertical cylinder (32.2 ± 5.8 ms) and a horizontal cylinder (31.1 ± 6.7 ms) was significantly lower than the maximum duration for stimuli with peripheral vertical and horizontal stripes ($p < 0.001$). The same regularities were observed for the maximum duration of the empty interval.

Conclusion. The stereo-perception is possible in children with residual postoperative micro-deviation. At the same time, the most effective of the images we used are stimuli with a peripheral arrangement of elements that create a stereo effect in condition of a successful fusion. The mode of alternating presentation of stimuli with the presence of an empty interval between monocular phases creates more favorable conditions for the appearance of a stereo effect in comparison with the mode of alternating presentation of stimuli with the presence of a binocular phase between monocular phases and in comparison with the mode of alternating monocular phases.

Stereovision with random-dot stereograms causes serious difficulties in most children with postoperative microdeviation, however, it is possible in some cases in the mode of alternating presentation of stimuli with the presence of an empty interval between monocular phases.

Key words: stereovision, postoperative residual microdeviation, alternating presentation of stereo-images. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

АКТУАЛЬНОСТЬ

В результате хирургического лечения косоглазия с большим углом девиации в некоторых случаях наблюдается послеоперационная остаточная микродевиация. Это состояние характеризуется малым углом косоглазия – до 5 град. (до 10 пр. дптр.), наличием установочных движений глаз при cover-тесте, различной степенью бинокулярного взаимодействия (нередко в виде аномальной корреспонденции сетчаток) и, как правило, отсутствием или нарушением стереозрения. При этом прогноз в отношении возможности улучшения бинокулярных зрительных функций у таких пациентов является намного более благоприятным по сравнению с пациентами с первичной микродевиацией (имеющих изначально малый угол косоглазия, не подлежащий хирургическому лечению [1–4].

Несмотря на то, что принцип альтернирующего предъявления стимулов для исследования, а также развития и восстановления бинокулярных зрительных функций используется в офтальмологии довольно давно, интерес к этому направлению в последние годы все больше возрастает на фоне появляющихся новых современных технологий [5–7].

В недавнем сравнительном исследовании эффективности использования разных видов зрительных упражнений у пациентов с дисбинокулярной амблиопией было показано, что использование стереостимулов дает более выраженный эффект, чем монокулярные тренировки или использование дихоптических тренировок с двухмерными стимулами. В исследовании использовали разработанную систему виртуальной реальности для тренировки стереопсиса (в том числе и с использованием стимулов, создающих эффект наклона). Авторы предположили, что полученные результаты можно объяснить тем, что стереостимулы оказывают более сильное влияние

как на уменьшение супрессии косящего амблиопичного глаза, так и на более активное включение его в совместную работу двух глаз [7].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в разработке методов развития и восстановления бинокулярного зрения, многие проблемы еще остаются нерешенными. В частности остается открытым вопрос о том, какими характеристиками должны обладать предъявляемые стимулы в зависимости от состояния зрительных функций на определенном этапе лечения.

ЦЕЛЬ

Исследование способности к стереовосприятию у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией при помощи альтернирующего предъявления различных стереостимулов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 8 до 16 лет (в среднем 12,5 лет) оперированных по поводу содружественного косоглазия и имеющих на момент наблюдения послеоперационную остаточную микродевиацию (в среднем $3,4 \pm 0,2$ град. ($6,8 \pm 0,4$ пр. дптр)). Остаточная эзотропия наблюдалась у 21 ребенка (у пяти из них в сочетании с вертикальной микродевиацией), экзотропия – у девяти детей. Миопическая рефракция наблюдалась у 20 детей с эзотропией и одного ребенка с экзотропией, гиперметропическая рефракция – у восьми детей с экзотропией и одного ребенка с эзотропией. У всех детей выявлялась дисбинокулярная амблиопия слабой степени, при этом острота лучшевидящего глаза составляла в среднем $0,92 \pm 0,01$, а хужевидящего глаза $0,74 \pm 0,03$.

На первом этапе всем детям проводилось обычное офтальмологическое обследование с использованием для диагностики бинокулярных функций и стереозрения клас-

сических методов с тестом Баголини (с растровыми очками и точечным источником света), Lang-тестом и Fly-тестом [1].

На следующем этапе работы использовали серию стереостимулов (рис. 1, № 1–6), разработанных на основе стереоизображений, созданных J.Ninio [8]. Использованные в работе стереостимулы с центральным расположением элементов, создающих стереоэффект имели в центре изображения вертикальную (рис. 1, № 1) или горизонтальную (рис. 1, № 2) полосы. При успешной фузии и способности к стереовосприятию вертикальные полосы создавали эффект наклона относительно горизонтальной оси, а горизонтальные полосы – эффект разворота вокруг вертикальной оси. Данные изображения содержали также периферически расположенные объекты для слияния, представляющие собой одинакового размера кружки лилового цвета (бинокулярная часть изображения, видимая через красно-синие светофильтры и тем и другим глазом), и проходящие через кружок маркировочные короткие полосы – синюю для одного глаза и красную для другого.

Стереостимулы с периферическим расположением элементов, создающих стереоэффект, содержали на периферии изображения вертикальные полосы, создающие при успешной фузии эффект наклона (рис. 1, № 3) или горизонтальные полосы, создающие эффект разворота (рис. 1, № 4), а также центрально расположенные объекты для слияния.

В стереоизображениях с периферическим расположением полосок мы использовали одинаковое направление наклона для правой и левой вертикальных полосок и оди-

Для корреспонденции:

Рычкова Светлана Игоревна,
канд. мед. наук, ведущ. науч. сотрудник
лаборатории физиологии зрения
Института проблем передачи информации
им. А.А. Харкевича РАН
ORCID ID: 0000-0001-6764-8950
E-mail: lana.rych@mail.ru

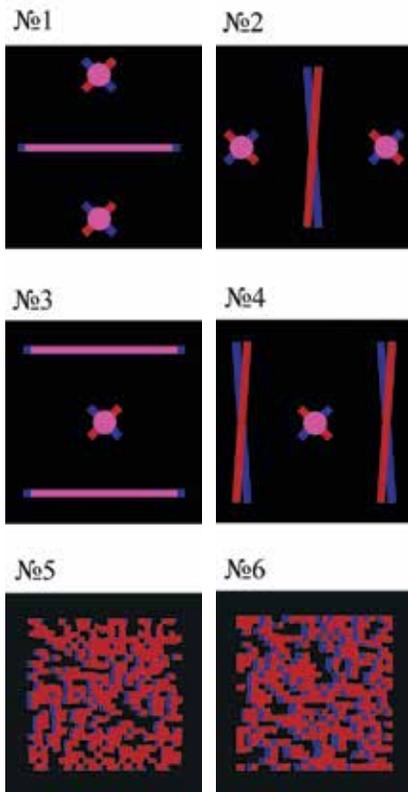


Рис. 1. Тестовые изображения, использованные в данном исследовании (варианты стереоизображений, содержащие элементы, видимые через красно-синие светофильтры: только правым глазом, только левым глазом, тем и другим глазом): № 1 – стереоизображение, содержащее центрально расположенную горизонтальную полосу, создающую при успешной фузии эффект разворота, и периферично расположенные объекты для слияния; № 2 – стереоизображение, содержащее центрально расположенную вертикальную полосу, создающую при успешной фузии эффект наклона, и периферично расположенные объекты для слияния; № 3 – стереоизображение, содержащее периферично расположенные горизонтальные полосы, создающие эффект разворота и центрально расположенный объект для слияния; № 4 – стереоизображение, содержащее периферично расположенные вертикальные полосы, создающие эффект наклона и центрально расположенный объект для слияния; № 5 – случайно-точечная стереограмма, создающая при успешной фузии и способности к стереовосприятию эффект горизонтального цилиндра; № 6 – случайно-точечная стереограмма, создающая при успешной фузии и способности к стереовосприятию эффект вертикального цилиндра.

Fig. 1. Test images used in this study (stereo image variants containing elements visible through red and blue light filters: right eye only, left eye only, both eyes): № 1 – a stereo image containing a centrally located horizontal bar that creates a reversal effect around the vertical axis when the fusion is successful, and peripheral objects for fusion; № 2 – a stereo image containing a centrally located vertical strip that creates a tilt effect when the fusion is successful, and peripheral objects to merge; № 3 – a stereo image containing peripheral horizontal bars that create a reversal effect and a centrally located object for fusion; № 4 – a stereo image containing peripheral vertical bars that create a tilt effect and a centrally located object for fusion; № 5 – random-dot stereogram creating in cases of the successful fusion and the ability to stereoperception effect of the horizontal cylinder; № 6 – random-dot stereogram creating in cases of the successful fusion and the ability to stereoperception effect of the vertical cylinder.

наковое направление разворота для верхней и нижней горизонтальных полосок. Мы считали это необходимым для того, чтобы избежать «скрученной» конфигурации возникающего стереообраза, усиливающей стереоэффект [9], и создающей за счет этого трудности для сравнения результатов со стимулами с центральным и с периферическим расположением полосок.

Кроме того, в работе использовали варианты случайно-точечных стереограмм, создающих при успешной фузии и способности к стереовосприятию эффект объемного цилиндра вертикального (рис. 1, № 5) или горизонтального (рис. 1, № 6).

Размер изображения на экране компьютера (моноблок apple) составлял 10x10 см. Диаметр кружка (объекта для слияния) 1 см (проекция данного объекта не превышает таким образом размер фoveальной зоны сетчатки) [10]. В изображениях с периферическим расположением вертикальных или горизонтальных полосок, создающих стереоэффект, они располагались на расстоя-

нии 3,5 см с каждой стороны от центрально расположенного объекта для слияния (проекции данных элементов изображения попадали, таким образом, на участки сетчатки, находящиеся за пределами макулы). В изображениях с центральным положением вертикальной или горизонтальной полосок объекты для слияния располагались в свою очередь также на расстоянии 3,5 см от центрального элемента. Цветовые характеристики деталей стимулов: для красных деталей – R 208, G 0, B 0, синих – R 38, G 0, B 220, лиловых – R 215, G 102, B 162.

Стимулы предъявлялись как в статичном варианте, так и в режимах альтернирования при помощи компьютерной программы, разработанной М.В. Жмуровым [11].

Испытуемый рассматривал изображение, предъявляемое на экране монитора, с расстояния 50 см от глаз через красный (для одного глаза) и синий (для другого глаза) светофильтры в условиях полной призмной компенсации угла косоглазия (для исследования способности

к бифовеальному слиянию и стереовосприятию под объективным углом косоглазия) и оптимальной очковой или контактной коррекции аметропии. При подборе призм добивались отсутствия установочных движений при обратном cover-тесте (закрывали фиксирующий глаз и наблюдали наличие или отсутствие установочных движений другого глаза).

Использовали три варианта альтернирующего предъявления стимулов: 1) режим с последовательным монокулярным предъявлением стимулов, соответствующих правому и левому глазу; 2) режим с наличием пустого интервала между монокулярными фазами; 3) режим с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами. Длительность монокулярных и бинокулярных фаз, а также пустого интервала, задавалась исследователем произвольно и могла составлять от 10 до 1000 мс.

Математическую обработку полученного цифрового материала при помощи программных пакетов статистического анализа «Microsoft Excel-2007» и «StatSoft Statistica 6,0».

Достоверность статистических различий оценивали по t-критерию Стьюдента для выборок с нормальным распределением. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании теста Баголина неустойчивое бинокулярное зрение наблюдалось у 22 детей общей группы, у остальных восьми детей выявлялась функциональная скотома. Результаты исследования стереозрения с Lang-тестом, Fly-тестом и статичным вариантом использованных в данной работе наших стереостимулов (в условиях призменной компенсации микродевиации) у всех пациентов были отрицательными. При этом нужно отметить, что при предъявлении наших стереоизображений с центральным расположением объекта для слияния, имеющего маркировочные (для каждого глаза) полосы устойчивое бифовальное слияние выявлялось у 12 детей, неустойчивое бифовальное слияние с периодическим переходом в небольшую диплопию – у пяти детей, неустойчивое бифовальное слияние с периодическим появлением функциональной скотомы (в виде исчезновения деталей, соответствующих косящему глазу) – у девяти детей и устойчивая функциональная скотома – у четырех детей.

Результаты предъявления стимулов в разных вариантах режима альтернирования представлены на диаграммах (рис. 2а-в). Нужно отметить, что у восьми детей общей группы (в четырех случаях у детей с устойчивой функциональной скотомой и еще в четырех – у детей имеющих неустойчивое бифовальное слияние с периодическим появлением функциональной скотомы) стереоэффект возникал только при использовании стереостимулов с периферическим расположением вертикальных или горизонтальных полосок во всех трех режимах альтернирующего предъявления. У 22 детей общей группы стерео-

эффект возникал со стимулами как с периферическим, так и с центральным расположением полосок во всех трех вариантах их альтернирующего предъявления. Из этих детей эффект объема со случайно-точечными стереостимулами возникал лишь у девяти детей, имеющих устойчивое бифовальное слияние, и только в режиме предъявления изображений с наличием пустого интервала между монокулярными фазами.

Анализируя результаты, полученные при предъявлении изображений в режиме с наличием пустого интервала между монокулярными фазами (рис. 2а) нужно отметить, что сравнивая минимальные значения длительностей монокулярных фаз при использовании разных изображений достоверная разница ($p < 0,05$) выявлялась только между средними значениями полученными при предъявлении стимулов с периферическими горизонтальными полосками ($15,3 \pm 1,5$ мс) и стимулов с центрально расположенными горизонтальными полосками ($11,4 \pm 0,6$ мс). Сравнивая максимальные значения длительностей монокулярных фаз при использовании разных изображений достоверная разница была выявлена между средними значениями для стимулов с периферическими вертикальными полосками ($57 \pm 2,3$ мс) и с центральными вертикальными полосками ($43,2 \pm 2,6$ мс) ($p < 0,001$), а также между средними значениями для стимулов с периферическими горизонтальными полосками ($56 \pm 2,1$ мс) и центральными горизонтальными полосками ($43,6 \pm 3,4$ мс) ($p < 0,002$). Максимальная длительность монокулярных фаз для случайно-точечных стимулов создающих эффект вертикального цилиндра ($32,2 \pm 5,8$ мс) и горизонтального цилиндра ($31,1 \pm 6,7$ мс) была достоверно ниже максимальной длительности для стимулов с периферическими вертикальными и горизонтальными полосками ($p < 0,001$).

Сравнивая минимальные длительности пустого интервала нужно отметить, что также как и при сравнении монокулярных фаз, достоверная разница ($p < 0,05$) выявлялась толь-

ко между значениями для стимулов с периферическими горизонтальными полосками ($15 \pm 1,4$ мс) и значениями для стимулов с центрально расположенными горизонтальными полосками ($11,4 \pm 0,6$ мс). При сравнении максимальных длительностей достоверная разница наблюдалась между значениями для стимулов с периферическими вертикальными полосками ($51,3 \pm 1,5$ мс) и стимулов с центральными вертикальными полосками ($38,6 \pm 2,2$ мс) ($p < 0,001$), а также между значениями для стимулов с периферическими горизонтальными полосками ($51 \pm 1,4$ мс) и центральными горизонтальными полосками ($41,8 \pm 3$ мс) ($p < 0,01$). Максимальная длительность пустого интервала для случайно-точечных стимулов, создающих эффект вертикального цилиндра ($32,2 \pm 5,8$ мс) и горизонтального цилиндра ($30 \pm 6,4$ мс) также была достоверно ниже максимальной длительности для стимулов с периферическими вертикальными и горизонтальными полосками ($p < 0,001$).

Проводя анализ результатов, полученных при предъявлении стимулов № 1-4 в режиме с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами (рис. 2б), не было выявлено достоверной разницы минимальных значений длительностей монокулярных фаз, составлявших от $13,3 \pm 1,1$ – $14,6 \pm 1,4$ мс для стимулов с периферическими горизонтальными и вертикальными полосками и до $19,1 \pm 1,8$ мс для стимулов с центральными горизонтальной или вертикальной полосками. Однако, сравнивая минимальные значения длительностей монокулярных фаз в режиме с наличием бинокулярной фазы и минимальные значения длительностей монокулярных фаз в режиме с наличием пустого интервала между монокулярными фазами нужно отметить достоверно более высокие значения в режиме с наличием бинокулярной фазы ($19,1 \pm 1,8$ мс) по сравнению со значениями в режиме с наличием пустого интервала ($11,4 \pm 0,6$ мс) для стимулов с центральным расположением горизон-

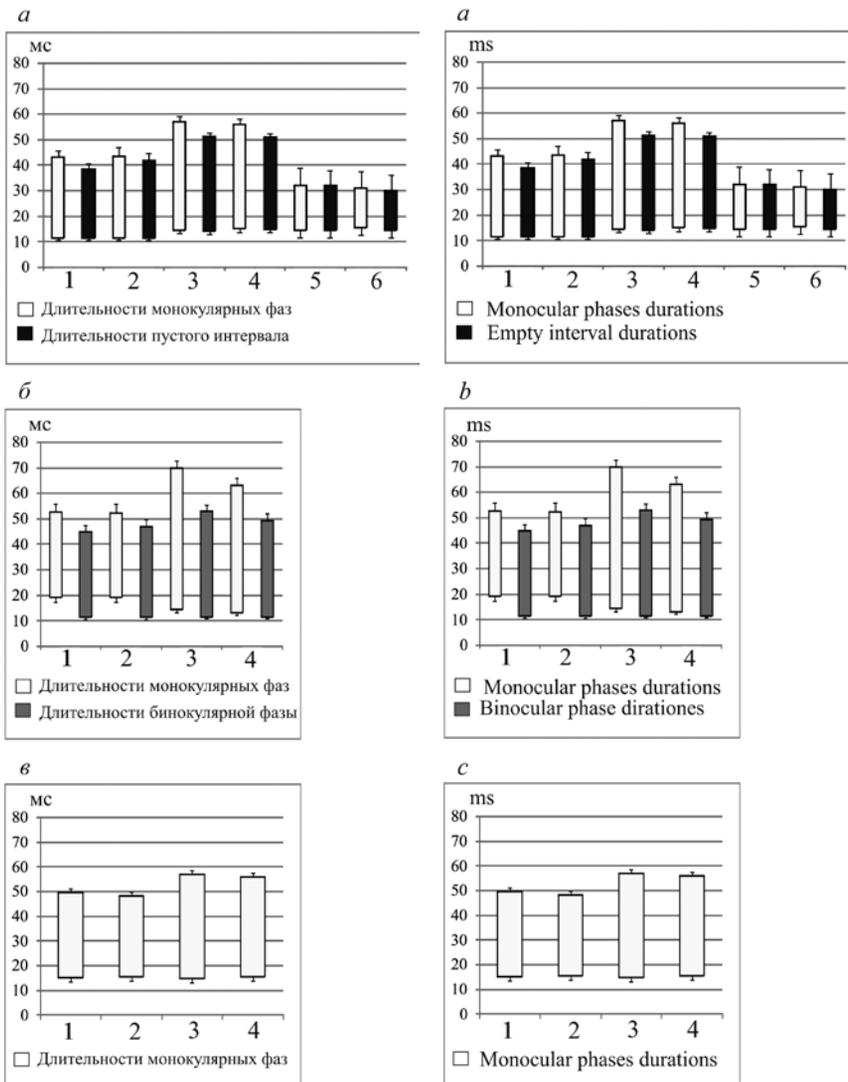


Рис. 2. Диапазоны длительностей монокулярных фаз, бинокулярной фазы и пустого интервала, при которых у пациентов было возможно стереовосприятие в разных режимах предъявления стимулов: а) в режиме альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами; б) в режиме альтернирующего предъявления стимулов с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами; в) в режиме чередования монокулярных фаз.

По вертикальной оси – время (мс), по горизонтальной оси – номера тестовых изображений

Fig. 2. The ranges of durations of monocular phases, a binocular phase and an empty interval at which patients were able to stereo-perception in different modes of stimuli presentation: a) in the mode of alternating presentation of the stimuli with the presence of an empty interval between monocular phases; б) in the mode of alternating presentation of the stimuli with the presence of binocular phase between monocular phases; с) alternating monocular phases.

Vertical axis – time (ms), horizontal axis – numbers of test images

тальной или вертикальной полосок ($p < 0,01$). Максимальные значения длительностей монокулярных фаз в режиме с наличием бинокулярной фазы были достоверно ниже для стимулов с центральным расположением горизонтальной полоски ($52,3 \pm 3,4$ мс) чем для стимулов с пе-

риферическим расположением горизонтальных полосок ($63 \pm 2,9$ мс) ($p < 0,05$), а также значительно ниже чем для стимулов с периферическим расположением вертикальных полосок ($70 \pm 2,7$ мс) ($p < 0,001$).

Минимальные длительности бинокулярной фазы были практиче-

ски равнозначны для стимулов с центральным расположением вертикальной или горизонтальной полосок ($11,4 \pm 0,6$ мс) и для стимулов с периферическим расположением вертикальных или горизонтальных полосок ($11,6 \pm 0,7$ мс). Достоверная разница отмечалась только между максимальными значениями для стимулов с периферическим расположением вертикальных полосок ($53 \pm 2,5$ мс) и центральным расположением вертикальной полоски ($45 \pm 2,3$ мс) ($p < 0,02$).

В режиме поочередного предъявления стимулов для правого и для левого глаза (рис. 2в) минимальные длительности монокулярных фаз практически не отличались для разных стимулов и составляли: $15 \pm 1,6$ мс для стимулов с центральным расположением горизонтальной полоски, $15,5 \pm 1,6$ мс для стимулов с центральным расположением вертикальной полоски, $14,6 \pm 1,4$ мс для стимулов с периферическим расположением вертикальных полосок и $15,3 \pm 1,5$ мс для стимулов с периферическим расположением горизонтальных полосок. При сравнении максимальных значений длительностей монокулярных фаз в данном режиме достоверная разница ($p < 0,05$) выявлена между значениями для стимулов с периферическим расположением горизонтальных полосок ($56 \pm 2,1$ мс) и стимулов с центральным расположением горизонтальной полоски ($48,2 \pm 2,3$ мс), а также между стимулами с периферическим расположением вертикальных полосок ($57 \pm 2,3$ мс) и центральным расположением вертикальной полоски ($49,5 \pm 2,7$ мс).

Появление стереоэффекта в условиях альтернирующего предъявления стереостимулов при отсутствии стереовосприятия с теми же стимулами, но при статичном их предъявлении можно, вероятно, сравнить с более легким возникновением стереоэффекта при наблюдении динамических стереостимулов по сравнению со статичными [12, 13].

Наши наблюдения, касающиеся более благоприятных условий

для совместной работы глаз, создаваемых в режиме альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами, согласуются с данными недавнего исследования, проведенного в группе пациентов с амблиопией (в том числе дисбинокулярной). Авторы использовали магнитоэнцефалографию в комбинации с диоптрической зрительной стимуляцией у пациентов с амблиопией. Было отмечено запаздывание интерокулярных процессов приблизительно на 20 мс в группе пациентов с амблиопией по сравнению с контрольной группой. Отмечено также снижение бинокулярного взаимодействия у пациентов с амблиопией при частоте диоптрической стимуляции более 3 Гц [14]. Можно предположить, что при наличии пустого интервала между поочередными монокулярными предъявлениями стимулов уменьшается ингибирующее влияние лучше видящего (соответственно чаще фиксирующего) глаза на амблиопичный (косящий) глаз.

Интересным фактом является более легкое восприятие стереоэффекта, создаваемое периферическими элементами по сравнению с центрально расположенными. Вероятно, процесс торможения приема и переработки зрительной информации, идущей от центральной зоны сетчатки косящего глаза, препятствует возникновению стереоэффекта, создаваемого центрально расположенными элементами изображения. При этом нужно учитывать, что функциональное торможение является активным процессом, имеющим сложную пространственно-временную структуру [7, 15–17]. Можно предположить, что неустойчивое неглубокое торможение зрительной информации, идущей от более периферических зон сетчатки у тех же пациентов, не является серьезным препятствием для появления стереоэффекта, создаваемого

периферическими элементами стимулов, предъявляемых в режиме альтернирования.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что стереовосприятие у детей с послеоперационной остаточной микродевиацией в принципе возможно при условии оптимального выбора характеристик стимулов и режима их предъявления. Полученные в нашем исследовании данные являются перспективными для дальнейшей разработки способов развития и восстановления бинокулярных функций у пациентов с остаточной послеоперационной микродевиацией, что необходимо для закрепления и улучшения результатов хирургического этапа лечения.

ВЫВОДЫ

1. Достижение стереоэффекта возможно у детей с остаточной послеоперационной микродевиацией в условиях оптимального режима альтернирующего предъявления стереостимулов с определенными характеристиками.

2. Наиболее эффективными из использованных нами изображений являются стимулы с периферическим расположением элементов, создающих стереоэффект при успешной фузии.

3. Режим альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами создает более благоприятные условия для возникновения стереоэффекта по сравнению с режимом альтернирующего предъявления стимулов с наличием бинокулярной фазы между монокулярными фазами и по сравнению с режимом чередования монокулярных фаз.

4. Стереовосприятие со случайно-точечными стереограммами вызывает серьезные затруднения у большинства детей с послеоперационной микродевиацией, но возможно в неко-

торых случаях при использовании режима альтернирующего предъявления стимулов с наличием пустого интервала между монокулярными фазами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanski J. Clinical ophthalmology. Wroc aw: Elsevier Urban & Partner, 2009.
2. Рыков С.А., Сенякина А.С. Виды косоглазия и их классификация. Российская детская офтальмология. 2013;2: 45–52. [Rykov SA, Senyakina AS. Types of strabismus and their classification. Russian ophthalmology of children. 2013;2: 45–52 (In Russ.).]
3. Amortila M. La correspondance r tienne en pratique. Revue Francophone d'Orthoptie. 2018;11(2): 120–126. doi:10.1016/j.rfo.2018.05.005.
4. Espinasse-Berrod M-A. Strabologie: approches diagnostique et therapeutique, 3e edition. Paris: Elsevier, 2018.
5. Азнаурян И.Э., Шпак А.А., Баласанян В.О. Арагулян С.Г. Новый метод восстановления сенсорной фузии путем попеременного разобщения полей зрения (предварительное сообщение). Российская детская офтальмология. 2018;1: 20–24. [Aznayryan IE, Shpak AA, Balasanyan VO, Agagulyan SG. A new method of restoration of sensory fusion by alternating separation of the fields of view (preliminary message). Russian ophthalmology of children. 2018;1: 20–24 (In Russ.).]
6. Рычкова С.И. Фазовая гаплоскопия и особенности стереовосприятия при косоглазии. Вестник офтальмологии. 2018;4: 11–16. [Rychkova SI. Phase haploscope and stereoperception in strabismus. The Russian Annals of Ophthalmology. 2018;4: 11–16 (In Russ.).]
7. Levi DM, Knill DC, Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review. Vision Research. 2015;114: 17–30. doi:10.1016/j.visres.2015.01.002.
8. Rychkova S, Ninio J. Alternation frequency thresholds for stereopsis as a technique for exploring stereoscopic difficulties. Perception. 2011;2(1): 50–68. doi:10.1068/i0398.
9. Wardle SG, Palmisano S, Gillam BJ. Monocular and binocular edges enhance the perception of stereoscopic slant. Vision Research. 2014;100: 113–123. doi:10.1016/j.visres.2014.04.012.
10. Аклаева Н.А. Бинокулярная диплопия: диагностика и лечение. Российская педиатрическая офтальмология. 2016;2: 93–98. [Aklava NA. Binocular diplopia: the diagnostics and treatment. Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2016;2: 93–98 (In Russ.).]
11. Rychkova S, Gracheva M, Zhmurov M. Alternation frequency ranges for stereopsis in patients with strabismus. Perception. 2016;45(2). Suppl: 300. doi:10.1177/0301006616671273.
12. Legault I, Faubert J. Perceptual-cognitive training improves biological motion perception: evidence for transferability of training in healthy aging. Neuroreport. 2012;23(8): 469–73. doi:10.1097/wnr.0b013e328353e48a.
13. Faubert J. Professional athletes have extraordinary skills for rapidly learning complex and neutral dynamic visual scenes. Scientific reports. 2013;3(1): 1154–56. doi:10.1038/srep01154.
14. Chadnova E, Reynaud A, Clavagnier S, Hess RF. Latent binocular function in amblyopia. Vision Research. 2017;140: 73–80. doi:10.1016/j.visres.2017.07.014.
15. Рычкова С.И., Короленко А.В. Исследование функциональной скотомы с помощью жидкокристаллических очков. Сибирский медицинский журнал. 2005;6: 60–61. [Rychkova SI, Korolenko AV. Study of functional scotoma using liquid crystal glasses. Sibirskii meditsinskii jurnal. 2005;6: 60–61 (In Russ.).]
16. Chaumont P. L'inhibition a la relecture de Hamburger. J. Fr. Orthoptique. 1995;27: 27–36.
17. Economides JR, Adams DL, Horton JC. Perception via the deviated eye in strabismus. J. Neurosci. 2012;32(30): 10286–95. doi:10.1523/jneurosci.1435-12.2012.

Поступила 01.02.2019

Дозированное хирургическое лечение вертикального косоглазия с применением методики передней транспозиции нижней косой мышцы

А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, А.А. Выдрина, М.С. Терещенкова

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

РЕФЕРАТ

Цель. Разработать технологию дозированного хирургического лечения вертикального косоглазия, обусловленного гиперфункцией нижней косой мышцы различной степени выраженности, с применением методики передней транспозиции нижней косой мышцы и оценить ее эффективность.

Материал и методы. В исследование вошли 228 пациентов (228 глаз) с вертикальным косоглазием, обусловленным гиперфункцией нижней косой мышцы.

В зависимости от метода хирургического лечения пациенты были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) были включены 112 пациентов (112 глаз), которым было проведено хирургическое лечение с применением модифицированной нами методики дозирования степени передней транспозиции нижней косой мышцы. В группу 2 (контрольная группа) вошли 116 пациентов (116 глаз), которым лечение проводилось по классической методике дозированной рецессии при степенях от «+1» до «+3» и транспозиции нижней косой мышцы при степени «+4». В каждой группе были выделены две подгруппы: подгруппа а (с гипертропией в аддукции менее 7° по Гиршбергу) и подгруппа б (с гипертропией в аддукции более 7°).

Сроки наблюдения составили 1-е сутки, 1, 3, 6, 12, 24 мес. после операции.

Офтальмохирургия. 2019;3:36–43.

Результаты. В конце срока наблюдения у всех пациентов группы 1 тест Бильшовского был отрицательным. В группе 2, в случаях сохраняющейся гипертропии в первичной позиции взора, в подгруппе 2а (6,4%) и в подгруппе 2б (10,1%) выявлялся положительный тест Бильшовского на стороне гипертропичного глаза, что говорило о гипозэффекте хирургического лечения.

Частота формирования бинокулярного зрения была выше в подгруппе 1а (68%), чем в подгруппе 2а (42,5%). Частота формирования бинокулярного зрения в конце срока наблюдения в подгруппе 1б составила 59,7%, в подгруппе 2б – 46,4%.

Заключение. Разработанная модификация технологии хирургического лечения гиперфункции нижней косой мышцы в зависимости от величины угла вертикальной девиации с применением методики дозированной передней транспозиции нижней косой мышцы позволяет добиться высоких анатомо-функциональных результатов при вертикальных углах девиации в аддукции свыше 7° по Гиршбергу, а также в случаях малых углов до 7° по Гиршбергу.

Ключевые слова: вертикальное косоглазие, дозированное хирургическое лечение, передняя транспозиция нижней косой мышцы. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Dosed surgical treatment of vertical strabismus using the technique of anterior transposition of the inferior oblique muscle

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova, A.A. Vydrina, M.S. Tereshchenkova

The Kaluga branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

Purpose. To develop a technology for dosed surgical treatment of vertical strabismus caused by hyperfunction of the inferior oblique muscle of varying severity, using the technique of anterior transposition of the inferior oblique muscle and to evaluate its effectiveness.

Material and methods. The study included 228 patients (228 eyes) with vertical strabismus caused by hyperfunction of the inferior oblique muscle.

Depending on the method of surgical treatment, the patients were divided into two groups. Group 1 (core group) included 112 patients



(112 eyes) who underwent surgical treatment using our modified dosing technique for the degree of anterior transposition of the inferior oblique muscle. Group 2 (control group) included 116 patients (116 eyes) who were treated according to the classical method of dosed recession with degrees from «+1» to «+3» and transposition of the inferior oblique muscle with a degree of «+4». In each group, two subgroups were distinguished: subgroup a (with hypertrophy in adduction less than 7° according to Girshberg) and subgroup b (with hypertrophy in adduction more than 7°).

The follow-up was 1 day, 1, 3, 6, 12, 24 months after surgery.

Results. At the end of the observation period in all patients of group 1 Bilshovsky's test was negative. In group 2, in cases of persisting hypertropia in the primary position of the eye, in subgroup 2A (6.4%) and subgroup 2B (10.1%), a positive Bilshovsky test on the side of the hypertropic eye was detected, which indicated a hypoeffect of surgical treatment.

The frequency of binocular vision formation was higher in subgroup 1a (68%) than in subgroup 2a (42.5%). Similar results were obtained in subgroups b: the frequency of binocular vision formation at the end of the observation period in subgroup 1b was 59.7%, in subgroup 2b it was 46.4%.

Conclusion. The developed modification of the surgical treatment of hyperfunction of the inferior oblique muscle depending on the magnitude of the angle of vertical deviation using the method of dosed anterior transposition of the inferior oblique muscle allows to achieve high anatomical and functional results at vertical angles of deviation in adduction over 7° in Girshberg, as well as in cases of small angles to 7° across Girshberg.

Key words: vertical strabismus, dosed surgical treatment, anterior transposition of the inferior oblique muscle. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:36–43.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вертикальное косоглазие вследствие гиперфункции нижней косой мышцы (ГФ-НКМ) является распространенным заболеванием в структуре глазодвигательных нарушений. Среди больных косоглазием оно встречается у трети пациентов, при этом в 70% случаев сочетается с эзотропией [1, 2].

Помимо горизонтальных и вертикальных движений глаз нижние косые мышцы обеспечивают торзионные движения. Любые нарушения этих мышц приводят к развитию не только вертикального косоглазия, но и эксциклотропии, снижающей эффективность лечения косоглазия [3]. Определение характера торзионного отклонения (эксциклотропия, инциклотропия) помогает выявить пораженную мышцу и выбрать правильный способ лечения (функциональный, хирургический).

В лечении вертикального косоглазия, связанного с наличием гиперфункции нижней косой мышцы, из-за слабости вертикальной фиксации (3,0-4,0 пр. дптр), наличия циклотропии и торзионной диплопии, хирургический этап практически неизбежен [4–6]. К настоящему времени описано множество операций по ослаблению нижней косой мыш-

цы [6–10]. Однако они имеют целый ряд отрицательных моментов, связанных с высокой травматичностью, трудностью технического выполнения из-за необходимости манипулировать в труднодоступной области глаза в близости со зрительным нервом, макулярной зоной, крупными сосудами, большим временем проведения операции, невозможностью дозировать результат операции, низкими функциональными исходами. В значительной степени их лишена операция передней транспозиции, при которой нейрофиброваскулярный пучок служит осью поворота нижней косой мышцы, вследствие чего изменяется вектор ее действия и повышается эффективность лечения [10]. Но, несмотря на все преимущества описанной методики, применение ее по-прежнему ограничено. Это связано с отсутствием способов дозирования объема передней транспозиции для лечения гиперфункции нижней косой мышцы, особенно малых степеней [11].

Учитывая, что целью лечения вертикального косоглазия является достижение функционального выздоровления, актуальным является разработка оптимальных хирургических приемов устранения ГФ НКМ с учетом величины угла вертикальной девиации и показателей циклотропии.

ЦЕЛЬ

Разработать технологию дозированного хирургического лечения вертикального косоглазия, обусловленного гиперфункцией нижней косой мышцы различной степени выраженности, с применением методики передней транспозиции нижней косой мышцы и оценить ее эффективность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено комплексное обследование 228 пациентов (228 глаз) с вертикальным косоглазием, обусловленным ГФ НКМ, которые наблюдались в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» в течение 2015–2017 гг.

Всем пациентам при поступлении и в послеоперационном периоде помимо стандартных методов исследования (визометрия, кераторефрактометрия, эхобиометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) производилось определение угла девиации; исследование подвижности глазных яблок в 8 направлениях зрения; исследование циклодевиации, тест Бильшовского.

Учитывая, что существующая градация гиперфункции нижней косой

в аддукции по степени от +1 до +4 является субъективной, для каждой степени определили величину соответствующей гипертропии в положении аддукции глаза в градусах по методу Гиршберга. Соответственно, степеням от «+1» до «+3» соответствуют малые углы вертикальной девиации в аддукции до 7-ми градусов, степени «+4» – более 7-ми градусов.

Основными критериями включения в группы наблюдения были: наличие гипертропии в аддукции, обусловленной гиперфункцией нижней косой мышцы, отсутствие хирургических вмешательств на мышцах, заболеваний сетчатки и зрительного нерва, приводящих к стойкому снижению зрения, прозрачные оптические среды. При билатеральном проявлении ГФ НКМ в исследование включали один из глаз, выбранный случайным образом. Пациенты, имеющие гипертропию травматического генеза давностью менее 1 года, а также дети с детским церебральным параличом в группы наблюдения не включались.

В зависимости от метода хирургического лечения пациенты были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) были включены 112 пациентов (112 глаз) с первичной и вторичной ГФ НКМ различной степени выраженности, которым было проведено хирургическое лечение с применением модифицированной нами методики дозирования степени передней транспозиции нижней косой мышцы. В группу 2 (контрольная группа) вошли 116 пациентов (116 глаз) с гиперфункцией нижней косой мышцы. В контрольной группе хирургическое лечение проводилось по классической методике дозированной рецессии при степенях от «+1» до «+3» и транспозиции нижней косой мышцы при степени ГФ «+4».

Для более детального изучения эффективности лечения малых степеней ГФ НКМ от +1 до +3, которые не оперируются, или хирургия выполняется в меньшем объеме, дозирование которого представляется крайне сложной задачей, в зависимости от величины вертикальной девиации в положении аддукции глазного яблока каждую из групп наблюдения разбили на 2 подгруппы. В подгруппу 1а были включены 50 пациентов (50 глаз) с гипертропией в аддукции, значение которой составляло менее 7° (3–7°), в подгруппу 1б – 62 пациента (62 глаза) с гипертропией в аддукции более 7° (8–25°). В подгруппу 2а вошли 47 пациентов (47 глаз) с гипертропией в аддукции менее 7° (3–7°), в подгруппу 2б – 69 пациентов (69 глаз) контрольной клинической группы с гипертропией в аддукции более 7° (8–25°).

Модифицированная методика дозирования степени передней транспозиции нижней косой мышцы основана на тригонометрических расчетах степени передней транспозиции нижней косой мышцы в зависимости от величины угла вертикальной девиации в аддукции (рис. 1а-з). В тех случаях, когда значение вертикального угла в положении аддукции глазного яблока не превышало 7° по Гиршбергу (подгруппа 1а), НКМ подшивалась к склере на 2 мм кзади от уровня прикрепления нижней прямой мышцы (НПМ), согласно математическим расчетам, и на 1 мм кнаружи от ее латерального края, чтобы избежать сращений брюшек мышц (рис. 2а). При углах вертикальной девиации в аддукции свыше 7° (подгруппа 1б) НКМ подшивалась к склере на одном уровне с местом прикрепления НПМ и на 1 мм кнаружи от ее латерального края (рис. 2б).

Все операции пациентам основной и контрольной групп были выполнены одним хирургом. Сроки наблюдения: 1-е сутки, 1, 3, 6, 12, 24 мес. после операции.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 SASJMP 11. Для

создания первичной базы данных пациентов использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-е сутки после операции у всех пациентов в обеих группах исследования произошло статистически значимое уменьшение всех параметров ($p < 0,0001$). Гипертропия в первичной позиции была полностью устранена в подгруппе 1а в 85,2%, в подгруппе 1б – в 76,5%, в подгруппе 2а – в 91,7%, в 2б подгруппе – в 75,6%; в аддукции: в 1а группе – в 84,0%, в 1б – в 80,7%, в подгруппе 2а – в 93,6%, в подгруппе 2б – в 65,2%. На 1-е сутки после операции величина циклоторзионного отклонения в группах сравнения также статистически значимо уменьшилась ($p < 0,0001$) до уровня физиологической нормы у всех пациентов. Однако в подгруппах 1б и 2б в глазах с остаточной гипертропией значение постоперационной эксторзии было выше среднего по подгруппе и составило $12,2 \pm 1,8^\circ$ и $10,2 \pm 2,9^\circ$ соответственно.

В подгруппах основной группы на 1-е сутки после операции отмечалось резкое уменьшение вертикальной девиации как в аддукции (в 1а группе с $5,5 \pm 1,5^\circ$ до $0,5 \pm 1,1^\circ$; в 1б группе – с $15,2 \pm 5,1^\circ$ до $0,5 \pm 1,2^\circ$), так и в первичной позиции зрения (в 1а группе – с $4,7 \pm 1,4^\circ$ до $0,3 \pm 0,8^\circ$; в 1б группе – с $13,3 \pm 4,6^\circ$ до $0,5 \pm 1,0^\circ$) ($p < 0,0001$). При этом до операции вертикальная девиация (и в аддукции, и в первой позиции зрения) была существенно выше у пациентов подгруппы 1б. После операции средние значения вертикальной девиации у пациентов групп 1а и 1б сравнивались (в аддукции $p = 0,8097$, в первичной позиции $p = 0,9201$), что говорит об эффективном дозированном ослаблении НКМ.

Величина циклоторзионного отклонения на 1-е сутки после операции в подгруппах основной группы статистически значимо уменьшилась ($p < 0,0001$) до уровня $5,7 \pm 2,4^\circ$ и

Для корреспонденции:

Трифаненкова Ирина Георгиевна,
канд. мед. наук, зам. директора
по научной работе
ORCID ID: 0000-0001-9202-5181
E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

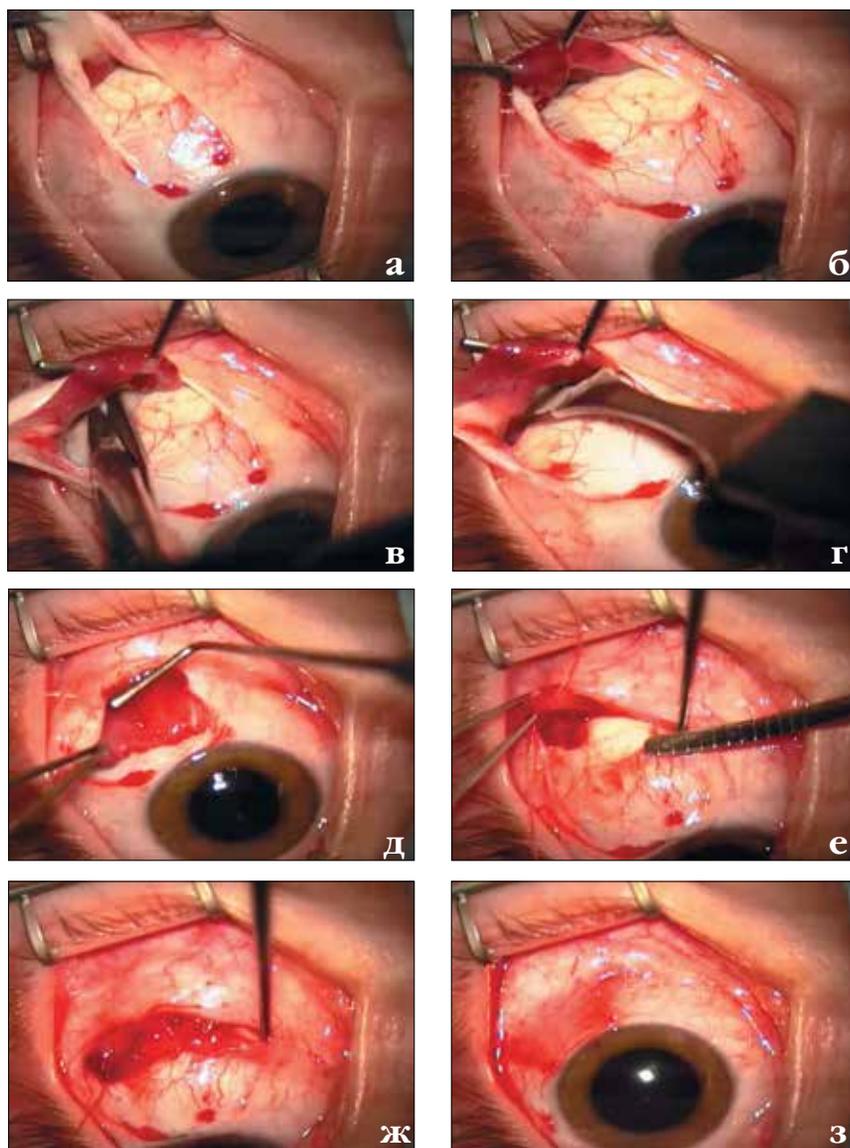


Рис. 1. Основные этапы операции дозированной передней транспозиции нижней косой мышцы: а) лимбально-радиальный разрез в нижне-наружном квадранте глазного яблока с визуализацией брюшка НКМ; б) взятие нижней косой мышцы на крючок; в) отсечение нижней косой мышцы от анатомического места прикрепления без предварительного прошивания; г) контроль отсечения от склеры всех волокон НКМ при помощи шпателя; д) транспозиция дистального конца НКМ в передний сегмент глаза; е) определение медиальной точки фиксации НКМ относительно латерального края нижней прямой мышцы, зафиксированной крючком; ж) фиксация дистального конца НКМ к склере в переднем сегменте глаза; з) узловые швы на конъюнктиве

Fig. 1. The main stages of the operation of the dosed anterior transposition of the inferior oblique muscle: а) a limbal-radial incision in the lower-outer quadrant of the eyeball with visualization of the «abdomen» of the inferior oblique muscle; б) taking the inferior oblique muscle on the hook; в) cutting off the inferior oblique muscle from the anatomical site of attachment without prior sewing; г) control of cut-off from the sclera of all fibers of the lower oblique muscle with a spatula; д) transposition of the distal end of the inferior oblique muscle into the anterior segment of the eye; е) determination of the medial fixation point of the inferior oblique muscle relative to the lateral edge of the inferior rectus muscle, fixed by a hook; г) fixing the distal end of the inferior oblique muscle to the sclera in the anterior segment of the eye; h) interrupted conjunctival sutures

7,6±3,1° соответственно. Затем через 1 год и 2 года после операции величина эксциклодевиации стабилизировалась на уровне физиологически нормального значения в группе 1а (6,3±2,0°) и 1б (7,4±1,7°). Следует отметить, что эксциклоторзия почти не изменилась в группе 1б, а в группе 1а хоть и увеличилась ($p < 0,0001$), но так и не достигла значения группы 1б и не превысила уровень физиологической нормы, что подтверждает высокую функциональную эффективность предложенной операции для хирургического ослабления ГФ НКМ малой степени выраженности.

Сравнительный анализ результатов подгрупп 1а и 2а с девиацией до 7° показал лучшие функциональные результаты в основной группе пациентов (табл. 1). Это выразилось в полном устранении гипертропии в аддукции в 94% случаев уже через 1 мес. после операции (в подгруппе 2а – 76,6%), отсутствии гиперэффекта в 100% случаев, и данные были стабильны до конца периода наблюдений, тогда как в подгруппе 2а в 10% случаев был выявлен значительный гипозэффект и потребовалось дополнительное хирургическое лечение.

В подгруппах 1б и 2б с девиацией более 7° были выявлены аналогич-

ные результаты (табл. 1). Стабильное отсутствие гипертропии после операции в подгруппе 1б – в 93,5% случаев, в подгруппе 2б – в 75,4%, кроме того, в подгруппе 2б в 15% случаев потребовалось проведение дополнительного хирургического этапа ослабления НКМ.

На протяжении всего периода наблюдения у пациентов 1а и 2а подгрупп исследования значения торзионного отклонения не превышали параметров физиологической нормы. При этом в 1а подгруппе величина эксторзии уже через 3 мес. (6,1±2,2°) была статистически достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в соот-

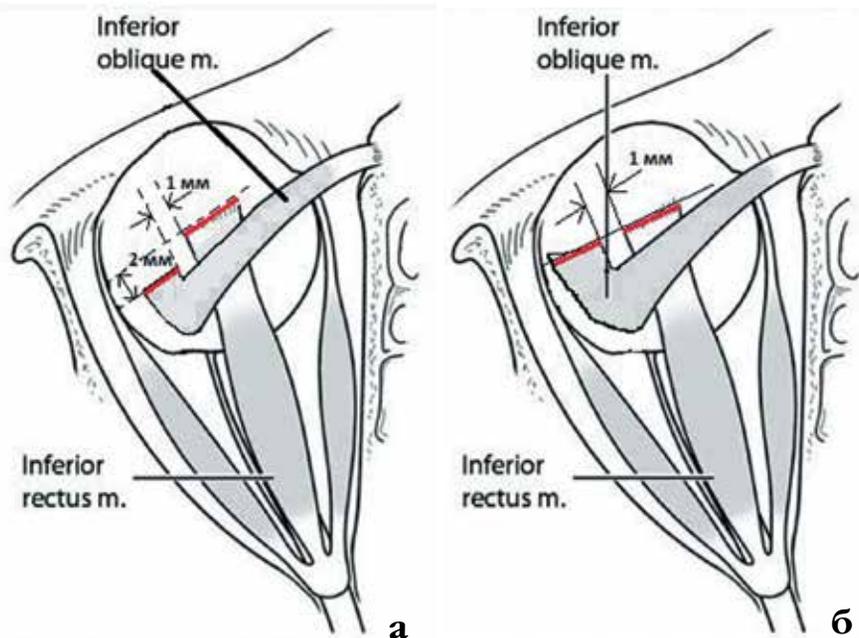


Рис. 2. Схема дозирования степени передней транспозиции нижней косой мышцы: а) при вертикальной девиации в аддукции до 7° по Гиршбергу; б) при вертикальной девиации в аддукции более 7° по Гиршбергу

Fig. 2. Dosing scheme of the degree of anterior transposition of the inferior oblique muscle: a) with vertical deviation in the adduction up to 7° in Girshberg; b) with vertical deviation in the adduction of more than 7° in Girshberg

ветствующей подгруппе 2а ($6,9 \pm 3,4^\circ$), что говорит об ослаблении эффекта операции. Кроме того, в группе 1а в глазах с остаточной гипертропией значение эксторзии к концу периода наблюдений было выше среднего по подгруппе, но не превышало нормы и составило $11,7 \pm 0,6^\circ$, в отличие от группы 2а, где этот параметр был равен $14,6 \pm 1,5^\circ$. Изменение эксторзии в подгруппах в основной и контрольной групп носило аналогичный характер ($p < 0,05$) (табл. 2).

К интраоперационным осложнениям, развившимся у пациентов обеих клинических групп, можно отнести: кровотечение и вторжение орбитальной жировой клетчатки в операционное поле. У пациентов группы контроля вторжение орбитального жира в операционное поле было зафиксировано в большем проценте случаев (в основной группе – 2,8%; в контрольной – 20,7%), как и частота развития интраоперационного кровотечения (в основной группе – 6,25%; в кон-

трольной – 33,6%). Время операции при применении разработанной методики удалось сократить вдвое.

В обеих подгруппах основной и контрольной групп выявляется постепенное увеличение максимальной скорректированной остроты зрения к концу периода наблюдения ($p < 0,0001$). Однако в контрольной группе темпы роста остроты зрения не так велики и стабилизация наступает раньше (нет статистически значимых различий уже при измерениях через 3 мес. и через 6 мес. ($p = 0,1381$)).

В обеих подгруппах основной и контрольной групп выявляется уменьшение разницы между величиной горизонтальной девиации при взгляде вверх и вниз после операции ($p < 0,05$). Однако у пациентов основной группы после операции V-синдром был устранен, а у пациентов контрольной группы в случаях гипозффекта после операции V-синдром сохранялся (20,7%). При гиперэфекте зарегистрировано развитие А-синдрома (2,9%).

Глазной тортиколлис у пациентов со вторичной ГФ НКМ полностью устранен в основной группе исследования в большем проценте случаев (88%), чем в контрольной (77,1%).

В конце срока наблюдения у всех пациентов основной группы сравнения в 1а и в 1б подгруппах тест Бильшовского был отрицательным. В контрольной группе, в случаях сохраняющейся гипертропии в первичной позиции зора, в подгруппах 2а (6,4%) и 2б (10,1%) выявлялся положительный тест Бильшовского на стороне гипертропического глаза, что говорило о гипозэффекте хирургического лечения вторичной ГФ НКМ у этих пациентов.

Частота формирования бинокулярного зрения в конце срока наблюдения выше в подгруппе 1а (68%), чем в подгруппе 2а (42,5%). В подгруппах б получены аналогичные результаты: частота формирования бинокулярного зрения в конце срока наблюдения в подгруппе 1б составляет 59,7%, в подгруппе 2б – 46,4%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время для устранения ГФ НКМ применяются различные хирургические методики. Однако они имеют целый ряд отрицательных моментов, связанных, в основном, с трудностью выполнения, высоким повреждающим действием на окружающие мышцу ткани, отсутствием способов дозирования объема операции в зависимости от величины угла косоглазия [12–15].

Наиболее широкое распространение среди хирургов-страбологов на сегодняшний день получила операция рецессии НКМ [16]. Однако она также не лишена перечисленных недостатков. И, кроме того, имеет низкий функциональный результат лечения, так как проводится в пределах 6–12 мм.

Перспективным способом хирургического ослабления НКМ на сегодняшний момент можно считать операцию передней транспозиции

Таблица 1

**Динамика показателя «Вертикальная девиация в аддукции (в градусах по Гиршбергу)»
по периодам наблюдения (p<0,05)**

Table 1

**Dynamics of the indicator «Vertical deviation in adduction (in degrees according to Girshberg)»
by observation period (p<0.05)**

| Период Period | Подгруппа А Subgroup A | | P |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|--------|
| | M±S основная core group | M±S контрольная control group | |
| До операции Before surgery | 5,5±1,5 | 6,1±1,2 | 0,0700 |
| 1-е сутки после операции 1st day after surgery | 0,5±1,1 | 0,2±0,7 | 0,1375 |
| Через 1 мес. после операции 1 month after surgery | 0,1±0,5 | 0,4±1,0 | 0,0467 |
| Через 3 мес. после операции 3 months after surgery | 0,1±0,6 | 0,7±1,3 | 0,0133 |
| Через 6 мес. после операции 6 months after surgery | 0,2±0,7 | 0,8±1,6 | 0,0134 |
| Через 1 год после операции 1 year after surgery | 0,2±0,7 | 0,9±1,7 | 0,0128 |
| Через 2 года после операции 2 years after surgery | 0,2±0,7 | 1,0±1,8 | 0,0116 |
| Период Period | Подгруппа Б Subgroup B | | P |
| | M±S основная core group | M±S контрольная control group | |
| До операции Before surgery | 15,2±5,1 | 14,4±5,1 | 0,3392 |
| 1-е сутки после операции 1st day after surgery | 0,5±1,2 | 0,8±1,2 | 0,1067 |
| Через 1 мес. после операции 1 month after surgery | 0,4±0,9 | 0,9±1,3 | 0,0080 |
| Через 3 мес. после операции 3 months after surgery | 0,4±0,9 | 0,8±1,2 | 0,0219 |
| Через 6 мес. после операции 6 months after surgery | 0,2±0,8 | 0,9±1,5 | 0,0046 |
| Через 1 год после операции 1 year after surgery | 0,2±0,7 | 0,9±1,8 | 0,0081 |
| Через 2 года после операции 2 years after surgery | 0,2±0,7 | 1,0±1,8 | 0,0037 |

НКМ, которая позволяет изменить плоскость действия мышцы, снизить ее тонус, уменьшить поднимающий эффект за счет «J» деформации, была предложена для устранения больших степеней двухсторонней гиперфункции нижней косой мышцы (+4) [17, 18]. Несмотря на преимущества, из-за отсутствия способов дозирования

данной операции, ее использования избегают при малых степенях вертикальной девиации (от +1 до +3), а также при односторонней гиперфункции нижней косой мышцы [15, 19].

Преимущества предложенной нами модификации дозированной передней транспозиции заключаются в том, что лимбально-радиаль-

ный разрез способствовал получению широкого операционного поля, обеспечивая хороший обзор, облегчая все манипуляции в области заднего полюса глаза, снижая травматичность и время проведения операции. Стремление к самостоятельному смыканию краев радиальных разрезов не требовало наложение

Таблица 2

Динамика показателя «Эксциклоторзия (в градусах)» по периодам наблюдения (p<0,05)

Table 2

Dynamics of the indicator «Excyclotorsion. (in degrees)» by observation periods (p<0.05)

| Период Period | Подгруппа А Subgroup А | | P |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|--------|
| | M±S основная core group | M±S контрольная control group | |
| До операции Before surgery | 16,2±1,9 | 15,9±2,2 | 0,4562 |
| 1-е сутки после операции 1st day after surgery | 5,7±2,4 | 4,9±3,3 | 0,2795 |
| Через 1 мес. после операции 1 month after surgery | 5,9±2,1 | 6,2±3,1 | 0,1714 |
| Через 3 мес. после операции 3 months after surgery | 6,1±2,2 | 6,9±3,4 | 0,0093 |
| Через 6 мес. после операции 6 months after surgery | 6,2±2,0 | 7,4±4,0 | 0,0015 |
| Через 1 год после операции 1 year after surgery | 6,3±2,0 | 7,7±4,4 | 0,0011 |
| Через 2 года после операции 2 years after surgery | 6,3±2,0 | 8,0±4,8 | 0,0014 |
| Период Period | Подгруппа Б Subgroup В | | P |
| | M±S основная core group | M±S контрольная control group | |
| До операции Before surgery | 18,9±2,5 | 18,6±2,6 | 0,4485 |
| 1-е сутки после операции 1st day after surgery | 7,6±3,1 | 7,6±4,0 | 0,8859 |
| Через 1 мес. после операции 1 month after surgery | 7,6±2,3 | 7,9±3,9 | 0,3486 |
| Через 3 мес. после операции 3 months after surgery | 7,5±1,8 | 8,3±3,8 | 0,0328 |
| Через 6 мес. после операции 6 months after surgery | 7,4±1,7 | 8,7±3,9 | 0,0002 |
| Через 1 год после операции 1 year after surgery | 7,4±1,7 | 8,8±4,2 | 0,0004 |
| Через 2 года после операции 2 years after surgery | 7,4±1,8 | 8,8±4,2 | 0,0003 |

непрерывных швов, улучшая косметический эффект операции. Отсутствие предварительного прошивания мышцы у заднего полюса глаза позволяло избежать развития тяжелых осложнений (перфорация склеры в области проекции макулы, травма зрительного нерва, массивное кровотечение из крупных сосудов при их повреждении, вторичное орбитальное жировое клет-

чатки), сокращая вдвое длительность операции. Передняя транспозиция нижней косой мышцы, изменяя плоскость ее действия, увеличивала силу, с которой дистальные волокна поворачивают глазное яблоко книзу, что обеспечивало максимальную коррекцию вертикального косоглазия. Дозирование степени передней транспозиции нижней косой мышцы в зависимости от ве-

личины вертикальной девиации позволило получить планируемый результат и улучшить функциональные исходы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Предложена модификация технологии хирургического лечения гиперфункции нижней косой мыш-

цы в зависимости от величины угла вертикальной девиации с применением методики дозированной передней транспозиции нижней косой мышцы.

2. Разработанная технология позволяет добиться высоких анатомо-функциональных результатов при вертикальных углах девиации в аддукции свыше 7° по Гиршбергу и в случаях малых углов (до 7° по Гиршбергу), о чем свидетельствует полное устранение гипертропии в аддукции в 94% случаев, 100% отсутствие гиперэффекта, стабильное снижение уровня эксциклоторзионного отклонения до $6,3 \pm 2,0^\circ$, что соответствует физиологической норме, высокий процент формирования бинокулярного зрения (63,4%).

3. Сравнительный анализ результатов исследования показал, что в основной группе пациентов в послеоперационном периоде получены более высокие анатомо-функциональные результаты по сравнению с контрольной, где полное устранение гипертропии в аддукции было достигнуто только в 75,9%, в 3,5% случаев был выявлен гиперэффект;

бинокулярное зрение сформировалось лишь в 45% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caldeira JA. Some clinical characteristics of V-pattern exotropia and surgical outcome after bilateral recession of the inferior oblique muscle: A retrospective study of 22 consecutive patients and a comparison with V-pattern esotropia. *Binocul Vis Strabismus Q.* 2004;19: 139–150.
2. Попова Н.А., Сорокина В.В., Горкин А.Е., Югай С.Г. Метод дозированной передней транспозиции нижней косой мышцы в хирургии вертикального косоглазия. *Офтальмохирургия.* 2012;1: 30–34. [Popova NA, Sorokina VV, Gorkin AY, Yugay SG. Method of dosed anterior transposition of the lower oblique muscle in vertical strabismus surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2012;1: 30–34 (In Russ).]
3. Аветисов С.Э., Кашченко Т.П., Ячменева Е.И. Клиника, диагностика и лечение циклотропии и торзионной диплопии. *Вестник офтальмологии: Двухмесячный научно-практический журнал.* 2000;116(4): 38–41. [Avetisov SE, Kashchenko TP, Yachmeneva YeI. Clinic, diagnosis and treatment of cyclotropia and torsional diplopia. *Vestnik oftal'mologii: Dvukhmesyach nauchno-prakticheskiy zhurnal.* 2000;116(4): 38–41 (In Russ).]
4. Пильман Н.И. Исправление косоглазия у детей. Киев: «Здоров'я»; 1979. [Pilman NI. Correction of strabismus in children. Kiev: «Zdorov'ya»; 1979 (In Russ).]
5. Аветисов Э.С., Кашченко Т.П., Смольянинова И.Л., Алазме А., Лохтина Н.И. Диагностика и клинические особенности поражений косых мышц глаза. М.; 1996. [Avetisov ES, Kashchenko TP, Smolyaninova IL, Alazme A, Lokhtina NI. Diagnosis and clinical features of lesions of the oblique muscles of the eye. M.; 1996 (In Russ).]
6. Аветисов Э.С., Кашченко Т.П., Смольянинова И.Л., Алазме А., Лохтина Н.И., Мац К.А. Хирургическое лечение косоглазия с недостаточностью верхней косой мышцы. М.; 1996. [Avetisov ES, Kashchenko TP, Smolyaninova IL, Alazme A, Lokhtina NI, Mats KA. Surgical treatment of strabismus with insufficiency of the superior oblique muscle. M.; 1996 (In Russ).]

7. Apt L, Call NB. Inferior oblique muscle recession. *Am. J. Ophthalmol.* 1978;85: 95–100.
8. Parks MM. The weakening surgical procedures for eliminating overaction of the inferior oblique muscle. *Am. J. Ophthalmol.* 1972;73: 107–122. doi: org/10.1016/0002-9394(72)90313-3.
9. Mims JL 3rd, Wood RC. Antielevation syndrome after bilateral anterior transposition of the inferior oblique muscles: Incidence and prevention. *J AAPOS.* 1999;3: 333–336.
10. Mims JL 3rd, Wood RC. Bilateral anterior transposition of the inferior obliques. *Arch Ophthalmol.* 1989;107: 41–44. doi: 10.1001/archoph.1989.01070010043024.
11. Monte A. Del Monte Atlas of Pediatric Ophthalmology and Strabismus Surgery. Churchill Livingstone; 1993.
12. Плисов И.Л., Пузыревский К.Г., Анциферова Н.Г. Современная тактика и методы хирургического лечения гиперфункции нижней косой мышцы. *Практическая медицина.* 2013;70(1-3): 75–78. [Plisov IL, Puzrevskiy KG, Antsiferova NG. Modern tactics and methods of surgical treatment of hyperfunction of the inferior oblique muscle. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;70(1-3): 75–78.]
13. Cho YA, Kim JH, Kim S. Antielevation syndrome after unilateral anteriorization of the inferior oblique muscle. *Korean J. Ophthalmol.* 2006;20: 118–123. doi: org/10.3341/kjo.2006.20.2.118.
14. De Decker W, Kueper J. Inferior oblique weakening by marginal myotomy: thermo-electric weakening. *Ann. Ophthalmol.* 1973;5: 605–613.
15. Parks MM. The weakening surgical procedures for eliminating overaction of the inferior oblique muscle. *Am. J. Ophthalmol.* 1972;73: 107–22. doi: org/10.1016/0002-9394(72)90313-3.
16. White JW. Recession of the inferior oblique muscle. *Arch. Ophthalmol.* 1943;29: 1033.
17. Elliott RL, Nankin SJ. Anterior transposition of the inferior oblique. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1981;18: 35–38.
18. Stager DR, Weakley DR Jr, Stager D. Anterior transposition of the inferior oblique. Anatomic assessment of the neurovascular bundle. *Arch Ophthalmol.* 1992;110: 360–362. doi:10.1001/archoph.1992.01080150058028.
19. Wright KW. Color Atlas of Strabismus Surgery (Strategies and Techniques). Springer; 2007.

Поступила 25.04.2019

Журналу «Офтальмохирургия» – 30 лет!



Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в юбилейном номере журнала, приуроченном к XII Съезду офтальмологов России.

Ждем ваши материалы по всем разделам офтальмологии. Требования и правила оформления статей смотрите на официальном сайте издания

<https://www.ophtalmosurgery.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Прием статей – до 30 марта 2020 года.
Выпуск номера – май 2020 года.

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-44-47>
УДК 617.7-007.681

Микроимпульсная лазерная циклофотокоагуляция в лечении врожденной глаукомы. Клиническое наблюдение

Т.В. Соколовская, М.И. Тихонова

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

РЕФЕРАТ

В статье описано клиническое наблюдение пациента с врожденной оперированной глаукомой с остаточными зрительными функциями, которому была выполнена лазерная микроимпульсная циклофотокоагуляция. Представлены ранние и отдаленные результаты лечения.

Офтальмохирургия. 2019;3:44–47.

Ключевые слова: микроимпульсный лазер, транссклеральная циклофотокоагуляция, врожденная глаукома. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

ABSTRACT

Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of congenital glaucoma. Case report

T.V. Sokolovskaya, M.I. Tikhonova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

The article presents a clinical case of a patient with congenital operated glaucoma with residual visual functions, who was treated with micropulse cyclophotocoagulation. Presents early and long-term results.

Key words: MicroPulse technology, transscleral cyclophotocoagulation, congenital glaucoma. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:44–47.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная глаукома – наследственная патология, которая встречается достаточно редко (1 случай на 10 000 детей), но, тем не менее, среди причин неизлечимой детской слепоты она составляет до 9% [1].

Ведущее значение в патогенезе врожденной глаукомы имеют наличие остатков нерассосавшейся мезодермальной ткани в углу передней камеры глаза (гониодисгенез)

и аномалии ее развития. Известно, что юношеская и врожденная виды глаукомы связаны с наиболее тяжелым и прогрессирующим течением заболевания [2].

Консервативное лечение при данном заболевании, как правило, малоэффективно, поэтому в основном применяются хирургические методы лечения, которые подразделяются на фистулизирующие операции [3], имплантацию дренажных систем [4] и циклодеструктивные вмешательства [5].

Большинство антиглаукоматозных операций (АГО) в различных модификациях направлено на улучшение оттока водянистой влаги путем устранения трабекулярного и претрабекулярного блока. За по-

следнее десятилетие повысился интерес к комбинированным операциям, которые направлены на улучшение оттока внутриглазной жидкости по нескольким путям (субконъюнктивальный и увеосклеральный) [6, 9]. К сожалению, эффективность этих АГО значительно снижается в отдаленном послеоперационном периоде вследствие наличия грубой патологии дренажной зоны и чрезвычайно высокой репаративной активности тканей глаза детского организма [7]. Следовательно, разработка оптимальной тактики лечения врожденной глаукомы остаётся актуальной проблемой детской офтальмологии.

Для корреспонденции:

Тихонова Мария Ивановна, ординатор
ORCID ID: 0000-0002-9234-4112
E-mail: TikhonovaMNTK@yandex.ru



При далеко зашедшей и терминальной стадии врожденной глаукомы практически единственным методом лечения остается циклодеструкция, особенно когда дренажная хирургия технически невозможна или сопряжена с очень высоким риском развития таких серьезных осложнений, как передний увеит, гифема, гемофтальм, эпителиальные дефекты роговицы, гипотония, снижение остроты зрения, субатрофия глазного яблока [8].

В настоящее время среди циклодеструктивных вмешательств наиболее часто проводят транссклеральную диод-лазерную циклофотокоагуляцию (ЦФК) в виду ее большей эффективности и безопасности в сравнении с другими циклодеструктивными методами лечения [10]. Тем не менее, и для данного вмешательства характерны серьезные осложнения: офтальмогипертензия, реактивный иридоциклит, увеит, гифема, гемофтальм, гипотония с переходом в субатрофию глаза [11].

С появлением прибора Cyclo G6 Glaucoma Laser System фирмы IRIDEX (США) стало возможным проведение транссклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме. Технология MicroPulse основана на дроблении непрерывного лазерного излучения, что позволяет воздействовать на ткани прежней мощностью лазера, но при этом избежать термической травматизации ткани и клеток [12] и значительно снизить количество осложнений. В связи с тем, что лазер в микроимпульсном режиме оказывает субпороговое влияние на клеточные структуры, в литературе нет точных данных о механизмах действия лазера. К возможным механизмам относят активацию увеосклерального оттока, снижение продукции внутриглазной жидкости [12], формирование интрасклеральных пор [13, 14], селективное воздействие на пигментный эпителий цилиарного тела [15].

В настоящее время данная технология в лечении различных форм глаукомы на глазах с сохраненными зрительными функциями активно

изучается, однако возможности ее применения при врожденной глаукоме в литературе представлены лишь единичными случаями.

Под нашим наблюдением находился пациент Н., 17 лет, с диагнозом: врожденная оперированная глаукома, буфтальм обоих глаз, оперированная отслойка сетчатки левого глаза.

Пациент обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова г. Москвы весной 2018 г. с жалобами на постепенное снижение зрения обоих глаз.

Из анамнеза известно, что с самого раннего детства наблюдался у врача-офтальмолога по месту жительства с диагнозом: врожденная глаукома, буфтальм обоих глаз. В возрасте 2 мес. пациенту была выполнена хирургическая АГО на ОД и в 1 год – на ОС. В 2012 г. по месту жительства выполнена операция по поводу отслойки сетчатки ОС (круговое вдавление склеры), сетчатка прилегла. С 2016 г. пациент постоянно капал в оба глаза капли Азарга (Sol. Brinzolamidi 0,1% + Sol. Timololi maleati 0,5%) по 1 капле 2 раза в день, капли Люксфен (Sol. Brimonidine 0,2%) по 1 капле 2 раза в день и принимал таблетки Диакарб (Tab. Acetazolamidi 250 mg) по схеме. Семейный анамнез не отягощен.

При обследовании пациента были получены следующие результаты:

Внешний вид пациента представлен на *рис. 1*.

Острота зрения OU – счет пальцев у лица, н.к.

Поля зрения по сумме градусов 8-ми меридианов составили 225 град. на правом глазу и 145 град. на левом (*рис. 2*).

Тонометрия по Маклакову: OD=32 мм рт.ст., OS=26 мм рт.ст.

Передне-задняя ось глаза (ПЗО): OD=31,29 мм; OS=33,20 мм.

На *рисунке 3* приведены результаты ОКТ-Visante переднего отрезка глаза пациента, где были выявлены следующие изменения:

OD – глубокая передняя камера 4,88 мм; структуры угла передней



Рис. 1. Пациент Н., Врожденная глаукома, буфтальм обоих глаз

Fig. 1. Appearance of the patient with congenital operated glaucoma. Buftalm

камеры (УПК) не визуализируются; зона АГО на 12 часах, фильтрационная подушка 0,18 мм, интрасклеральная полость (ИСП), трабекулосцеце-метова мембрана (ТДМ) и пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) четко не визуализируются.

OS – глубина передней камеры больше 5 мм; структуры УПК не визуализируются; на 12 часах зона АГО, интрасклеральные кисты, пути оттока ВГЖ четко не визуализируются.

При биомикроскопии на обоих глазах отмечено: буфтальм, склера истончена, имеет легкий голубой оттенок; роговица прозрачная, увеличена в диаметре до 16 мм, видны единичные разрывы десцементовой мембраны; передняя камера глубокая; радужка атрофичная, визуализируются радиальные сосуды радужки; зрачок 4,0 мм правильной формы; хрусталик прозрачный. При офтальмоскопии OU: ДЗН резко бледен, границы четкие, краевая Э/Д, на глазном дне OS виден круговой вал вдавления.

При гониоскопии на обоих глазах в углу передней камеры определяется наличие мезодермальной ткани, на 12 часах зона фистулизирующей АГО.

Пациенту была выполнена микроимпульсная лазерная ЦФК на обоих глазах с использованием прибора Cyclo G6 Glaucoma Laser System фирмы IRIDEX (США), применяя следующие параметры лазера: длина волны 810 нм, энергия импульса 1500–2000 мВт, экспозиция 90 сек на верхний и нижний сегмент (кро-

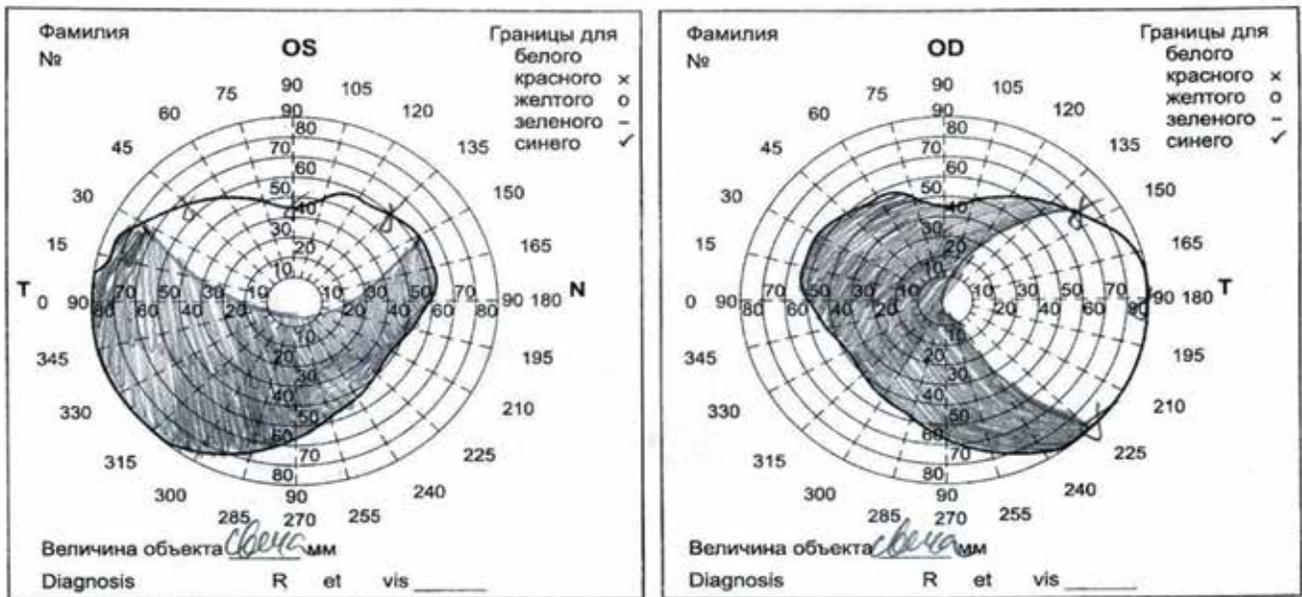


Рис. 2. Поля зрения пациента Н. до лазерного лечения

Fig. 2. Visual fields of the patient before the laser treatment



Рис. 3. ОКТ-Visante переднего отрезка глаза у пациента с врожденной оперированной глаукомой. Стрелкой указана зона АТО

Fig. 3. OCT-Visante anterior segment of the eye in a patient with congenital operated glaucoma. The arrow indicates the area of anti-glaucomatous surgery.

ме зон на 3 и 9 часах). Из особенностей проведения операции следует указать, что при усилении болевых ощущений или наличии характерного «щелчка» используемая энергия лазера была уменьшена на 500 мВТ. Интервал между операциями на правом и левом глазу составил одну неделю.

В раннем послеоперационном периоде осложнений отмечено не было. Состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявлял. ВГД составило 23 мм рт.ст. на правом глазу и 26 мм рт.ст. – на левом без гипотензивных средств. Для усиления гипотензивного эффекта, достижения ВГД «цели» были назначе-

ны капли Косопт (Sol. Dorzolamidi 2% + Sol. Timololi maleati 0,5%) по 2 капли 2 раза в день в оба глаза. Проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия в течение 2 недель (Sol. Tobramycini 0,3% + Sol. Dexamethasoni 0,1% по убывающей схеме, Sol. Diclofenaci 0,1% по 1 кап 3 раза в день). При выписке ВГД составило 19 мм рт.ст. на правом глазу и 17 мм рт.ст. на левом глазу.

Через 6 мес. после лазерного лечения отмечено повышение ВГД до 30 мм рт.ст. на правом глазу и до 20 мм рт.ст. – на левом на фоне гипотензивной терапии. Было принято решение о проведении повторной МЦФК на правом глазу с прежними

параметрами лазера. После лазерного лечения ВГД составило 20 мм рт.ст. на правом глазу и 19 мм рт.ст. на левом на фоне инстилляций гипотензивных средств (капли Косопт по 2 капли 2 раза в день). Состояние зрительных функций на обоих глазах – стабильно, без отрицательной динамики.

При обследовании пациента через 1 год после лазерного лечения получены следующие результаты:

Жалоб не предъявлял, зрение обоих глаз стабильно.

Острота зрения OU – счет пальцев у лица, н.к.

Поля зрения после лазерного лечения по сумме градусов 8-ми меридианов составили 310 град. на правом глазу и 390 град. на левом (рис. 2).

ПЗО OU: без динамики.

Тонометрия по Маклакову: OD=28 мм рт.ст., OS=26 мм рт.ст. без гипотензивных средств.

Пациенту назначены гипотензивные капли Sol. Dorzolamidi 2% + Sol. Timololi maleati 0,5% по 2 капли 2 раза в день в оба глаза и достигнута нормализация ВГД: 17 мм рт.ст. на правом глазу и 19 мм рт.ст. на левом глазу. На глазном дне – состояние без отрицательной динамики.

Особенности витреолентикулярного интерфейса артификачного глаза

Е.В. Егорова, В.В. Дулидова

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

РЕФЕРАТ

Замена нативного хрусталика на интраокулярную линзу (ИОЛ) вызывает анатомо-топографические изменения переднего отрезка глаза. Появление технологии оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет в артификачном глазу изучать особенности послеоперационной трансформации капсульного мешка хрусталика (КМХ) и витреолентикулярного интерфейса (ВЛИ).

Цель. Изучить особенности витреолентикулярного интерфейса после стандартной хирургии хрусталика с имплантацией ИОЛ.

Материал и методы. Данная работа базировалась на ОКТ-исследовании 66 пациентов (86 глаза) в возрасте от 22 до 94 лет с артификацией после стандартной факоэмульсификации возрастной катаракты (81 случай) или рефракционной замены хрусталика (5 случаев) с внутрикапсульной имплантацией различных моделей гибких гидрофобных ИОЛ. ОКТ-анализ особенностей ВЛИ артификачных глаз проводили в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Результаты. Выявлено достоверное увеличение глубины передней камеры, уменьшение «толщины хрусталика» с $4,46 \pm 0,53$ мм (натив-

ный хрусталик) до $0,71 \pm 0,18$ мм (ИОЛ) и смещение положения задней капсулы вперед по оптической оси на $2,26 \pm 0,34$ мм. Отмечалась большая вариабельность конфигурации ВЛИ в раннем и позднем послеоперационном периоде. Оценка особенностей взаимоотношений ИОЛ, ЗКХ и передней гиалоидной мембраны (ПГМ) позволила выделить некоторые закономерности послеоперационной трансформации ВЛИ.

Заключение. Выявлены достоверные анатомо-топографические изменения после хирургии хрусталика: углубление передней камеры, уменьшение «толщины хрусталика», смещение вперед положения задней капсулы хрусталика.

Выявлено несколько вариантов динамической трансформации ВЛИ в раннем послеоперационном периоде с последующими исходами в три типа стабильной конфигурации, отражающих степень инволюции заинтересованных структур и их толерантность к хирургической травме.

Ключевые слова: факоэмульсификация, ретролентальное пространство, витреолентикулярный интерфейс. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2019;3:48–55.

ABSTRACT

Features of the vitreolenticular interface in the pseudophakic eyes

E.V. Egorova, V.V. Dulidova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Novosibirsk Branch, Novosibirsk

Replacing the native lens with an intraocular lens (IOL) causes anatomical and topographic changes in the anterior segment of the eye. The optical coherence tomography (OCT) technology allows to study the features of the postoperative transformation of the capsular bag and the vitreolenticular interface.

Purpose. To study the features of the vitreolenticular interface after the standard lens surgery with IOL implantation.

Material and methods. This work was based on the OCT study of 66 patients (86 eyes), aged 22 to 94 years with pseudophakia after the standard phacoemulsification of age-related cataracts (81 cases) or refractive

lens replacement (5 cases) with intracapsular implantation of different hydrophobic flexible IOL designs. The OCT analysis of pseudophakic eye features was performed in the early and late postoperative period.

Results. Statistically significant changes were revealed: an increase in the anterior chamber depth, a decrease in the «lens thickness» from 4.46 ± 0.53 mm (native lens) up to 0.71 ± 0.18 mm (IOL) and a shift of the posterior capsule forward along the optical axis by 2.26 ± 0.34 mm. A large variability in the configuration of the vitreolenticular interface in the early and late postoperative period was noted. An analysis of the relationships features of the IOL, posterior capsule and the anterior hyaloid membrane



allowed to identify some patterns of postoperative transformation of the vitreolenticular interface.

Conclusion. Significant anatomical and topographic changes after lens surgery were revealed: a deepening of the anterior chamber, a decrease in the «lens thickness», a forward shift in the position of the posterior lens capsule.

Several variants of dynamic transformation of the vitreolenticular interface were detected in the early postoperative period with

subsequent outcomes in three types of stable configuration, reflecting the degree of involution of the structures and their tolerance to surgical trauma.

Key words: phacoemulsification, vitreolenticular interface, retrolental space. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:48–55.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хирургия хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) индуцирует анатомо-топографические изменения в структурах переднего отрезка глаза. Некоторые из них (углубление передней камеры, расширение ее угла, трансформация капсульного мешка хрусталика и др.) хорошо изучены [1–5]. Особенности витреолентикулярного интерфейса (ВЛИ) из-за трудностей визуализации были исследованы недостаточно. Появление технологии оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило дополнить наши представления о ретролентальном пространстве [6, 7].

В последние годы повысился интерес к изучению ВЛИ в связи с расширением показаний для первичного заднего капсулорексиса и возможностью фемтолазерной задней капсулотомии [6–9].

ЦЕЛЬ

Изучение особенностей витреолентикулярного интерфейса после стандартной хирургии хрусталика с имплантацией ИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа базировалась на ОКТ-исследовании 66 пациентов (86 глаз) в возрасте от 22 до 94 лет (68,01±11,8) с артифакцией после стандартной фактоэмульсификации

возрастной катаракты (81 случай) или рефракционной замены хрусталика (5 случаев) с внутрикапсульной имплантацией различных моделей гибких гидрофобных ИОЛ. Диапазон значений передне-заднего размера глаза составлял от 20,77 до 30,94 мм (24,1±2,26 мм). Миопия высокой степени была отмечена у 9 пациентов (9 глаз). В 54 случаях катаракте сопутствовал псевдоэкзофолиативный синдром I–II степени (по классификации Нестерова А.П., 2008), было выполнено 25 имплантаций внутрикапсульного кольца в связи с выраженной несостоятельностью связочно-капсульного аппарата хрусталика (СКАХ) [10]. Интраоперационных осложнений с нарушением целостности задней капсулы хрусталика (ЗКХ) и передней гиалоидной мембраны (ПГМ) не было. Сроки послеоперационного наблюдения составляли от 1 суток до 5 лет.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) витреолентикулярного интерфейса проводилась с помощью аппарата RTVue XR Avanti («Ortovue», США) с модулем для исследования переднего отрезка глаза по протоколам Cornea Line и Cornea Cross Line. Технические характеристики системы: скорость получения ОКТ изображений 70,000 А-сканов/сек, продольное разрешение (в ткани) – 5 мкм, максимальный размер линейных сканов – 8 мм, пределы сканирования в аксиальном направлении – от 2 до 3 мм (в зависимости от режима), длина волны сканирующего луча – 1310±10 нм. Глубина сканирования позволяет получить на одном скане весь срез оптической части ИОЛ, передней и задней листки капсулы хрусталика, ре-

тролентальное пространство и передние слои стекловидного тела. Одним из ограничений метода является возможность визуализации структур ВЛИ только в пределах апертуры зрачка, в связи с чем исследование проводили в условиях медикаментозного мидриаза.

ОКТ-сканирование (RTVue XR Avanti, «Ortovue») позволяет оценить различные параметры: профиль ЗКХ и площадь ее адгезии к ИОЛ, профиль передней гиалоидной мембраны, дистанцию ИОЛ–ЗКХ и ЗКХ–ПГМ, наличие включений в пространстве ЗКХ–ПГМ и др. Особенности ВЛИ определяли, оценивая взаимоотношения ИОЛ, задней капсулы хрусталика и передней гиалоидной мембраны.

Для количественной оценки послеоперационного смещения витреолентикулярного интерфейса 33 пациентам группы (возраст – 39–88 лет) проводили биометрию на приборе IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec, Германия) до хирургического лечения и после него в сроки от 1 мес. до 3 лет. Технологической основой оптического биометра IOL Master 700 является методика Swept Source OCT, позволяющая измерять (с точностью до 0,01 мм) и визуализировать измеряемые структуры: роговицу, хрусталик, макулу. При сканировании переднего отрезка глаза (IOL Master 700, Carl Zeiss) оценива-

Для корреспонденции:

Егорова Елена Владиленовна, канд. мед. наук, зам. директора по лечебной работе
ORCID ID: 0000-0002-2901-0902
E-mail: nauka@mntk.nsk.ru

Таблица

Изменение параметров переднего отрезка глаза после хирургии хрусталика

Table

Changing of the anterior segment parameters after lens surgery

| | До операции Pre-op | | | После операции Post-op | | | Различие Difference абс./abs (%) | P |
|---|-----------------------|------|-----------|---------------------------|------|-----------|--|----------|
| | min | max | M±m | min | max | M±m | | |
| «Глубина передней камеры» «Anterior camera depth» (ACD) | 2,39 | 3,98 | 3,24±0,42 | 3,83 | 5,16 | 4,73±0,33 | +1,49 (31,5) | P<0,0001 |
| «Толщина хрусталика» «Lens thickness» (TX) | 3,30 | 5,88 | 4,46±0,53 | 0,45 | 1,12 | 0,71±0,18 | -3,75 (84,1) | P<0,0001 |
| Положение ЗКХ Posterior capsule (PC) position (ACD+TX) | 6,99 | 8,45 | 7,70±0,36 | 5,1 | 5,9 | 5,44±0,28 | -2,26 (29,4) | P<0,0001 |
| Разница положений ЗКХ Difference of PC positions (ЗКХ до - ЗКХ после) (PC pre-op - PC post-op) | - | - | - | 1,32 | 3,02 | 2,26±0,34 | | |

Различия достоверно при $p < 0,05$, оценивались по критерию Mann-Whitney.
The difference is significant from $p < 0.05$. It was evaluated by the Mann-Whitney criterion.

ли стандартные данные: расстояние от передней поверхности роговицы до передней поверхности нативного хрусталика или ИОЛ (ACD) и расстояние от передней поверхности хрусталика или ИОЛ до ЗКХ – «толщину хрусталика» (TX). Сумму этих параметров расценивали как биометрическое положение задней капсулы хрусталика, которое приняли в качестве ориентира для оценки послеоперационного смещения ВЛИ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При количественной оценке смещения задней капсулы хрусталика (IOL Master 700, Carl Zeiss) выявлено, что диапазон значений ее положения (ACD+TX) до хирургического лечения составлял от 6,99 до 8,45 мм (7,70±0,36 мм), а после него – от 5,1 до 5,9 мм (5,44±0,28 мм). Такой разброс данных вызван вариабельностью влияющих параметров: толщины хрусталика и различных мо-

делей ИОЛ, длины глаза и глубины передней камеры. Величина статистически достоверного послеоперационного сдвига положения ЗКХ вперед по оптической оси у различных пациентов находилась в пределах от 1,32 до 3,02 мм, в среднем составляя 2,26±0,34 мм (табл.).

ОКТ-анализ (RTVue XR Avanti, «Ортоvue») особенностей ВЛИ артификачных глаз проводили в раннем и позднем послеоперационном периоде, т.е. в процессе активной трансформации структур переднего отрезка глаза и после ее завершения. Во все сроки наблюдения была выявлена значительная вариабельность состояния заинтересованных структур.

В раннем послеоперационном периоде (от 1 суток до 6 недель) было обследовано 37 пациентов (43 глаза). Диапазон состояния задней капсулы хрусталика включал тотальную адгезию к ИОЛ; единичные или множественные складки различной глубины (15-130 мкм); «провисание» капсулы (до 350 мкм) с формированием куполообразного, волнистого или складчатого профиля.

Передняя гиалоидная мембрана в

ряде случаев имела четкий и ровный контур. При ее инволюции отмечали снижение рефлексивности и деформацию профиля.

Ретролентальное пространство либо отсутствовало, так как ЗКХ контактировала с ПГМ, либо имело различную конфигурацию, обусловленную профилем задней капсулы и переднего гиалоида. В большинстве случаев ретролентальное пространство было оптически пустым, в 4 случаях исходной выраженной несостоятельности СКАХ содержало включения (хрусталиковый детрит) (рис. 1).

Содержимое передних слоев витреальной полости также могло быть оптически пустым («витреальная пустота») или меняло свою рефлексивность в связи с послеоперационной гидратацией, а в большинстве случаев имело структурные изменения, отражающие процессы возрастной деструкции.

Оценка особенностей взаимоотношений ИОЛ, ЗКХ и передней гиалоидной мембраны (ПГМ) позволила выделить несколько сценариев трансформации ВЛИ в раннем послеоперационном периоде.

При относительной сохранности структур ВЛИ с первых дней послеоперационного периода наблюдались тотальная или субтотальная (с единичными складками глубиной от 15 до 130 мкм) адгезия ЗКХ к оптической части ИОЛ и тесное прилегание ПГМ к капсуле хрусталика (рис. 2). В дальнейшем отмечалась стабильность этих взаимоотношений с исчезновением складок ЗКХ и формированием капсульного перегиба вокруг края оптической части ИОЛ.

При умеренных инволюционных изменениях в первые дни наблюдали «провисание» задней капсулы с формированием волнообразного профиля (глубиной до 350 мкм), лежащей на передней гиалоидной мембране. Детализация ПГМ была затруднена из-за контакта с ЗКХ (рис. 3). В последующие несколько недель задняя капсула сокращалась с выравниванием ее профиля, пространство ЗКХ-ИОЛ уменьшалось в разной степени, формировался капсульный перегиб вокруг края ИОЛ. Проявлялось ретролентальное пространство, визуализировалась ПГМ.

При выраженной несостоятельности СКАХ отмечали субтотальное отсутствие контакта ЗКХ и ИОЛ, складчатый профиль капсулы (глубиной до 400 мкм), фестончатый профиль ПГМ. Ретролентальное пространство имело различный объем и конфигурацию с возможными включениями в виде точек с высокой рефлексивностью (хрусталиковый детрит) (рис. 1, 5). Дистанция ЗКХ-ПГМ достигала 450 мкм. Самые поверхностные слои стекловидного тела могли иметь измененную структуру с повышенной рефлексивностью (гидратация) (рис. 1, 4). В последующие недели происходило уменьшение высоты складок ЗКХ, сглаживание контура ПГМ и относительное восстановление структуры стекловидного тела (СТ), резорбция хрусталикового детрита из ретролентального пространства. Капсульный перегиб вокруг края ИОЛ формировался несмотря на то, что в не-

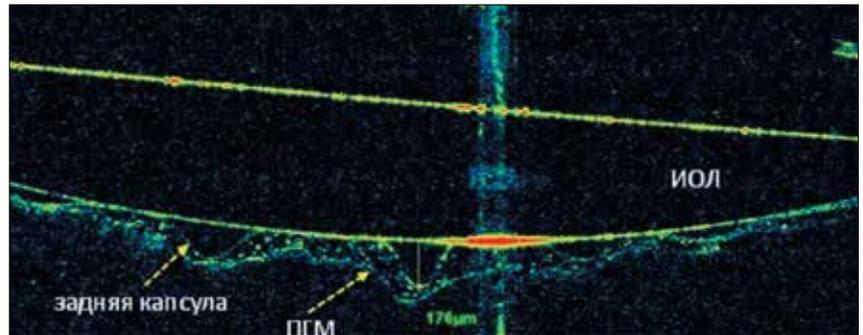


Рис. 1. Артифакция. ПЭС. 7 дней после факэмульсификации с имплантацией ИОЛ (Acrysof SA60AT, 15 D) и внутрикапсульного кольца. Витреолентикулярный интерфейс: складчатый профиль ЗКХ, хрусталиковый детрит в пространстве Бергера. Оптическая когерентная томография

Fig. 1. Pseudophakia. PEX. 7 days post-op (phacoemulsification with the CTR and IOL implantation (Acrysof SA60AT, 15 D). Vitreolenticular interface: a folded profile of posterior capsule, lens detritus in Berger's space. Optical coherence tomography

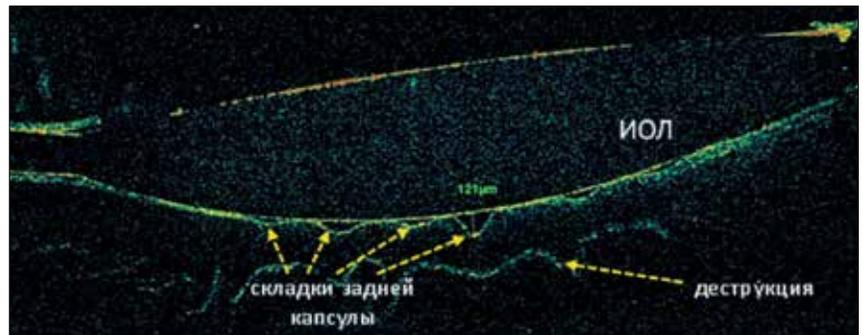


Рис. 2. Артифакция. 1 день после факэмульсификации с имплантацией ИОЛ (МИОЛ-2, 25 D). Витреолентикулярный интерфейс: ЗКХ образует единичные складки и контактирует с ПГМ. Оптическая когерентная томография

Fig. 2. Pseudophakia. 1 days post-op (phacoemulsification with IOL implantation (MIOL-2, 25 D). Vitreolenticular interface: posterior capsule forms single folds and contacts with PHM

которых случаях сохранялось пространство ЗКХ-ИОЛ в центральной зоне оптической части ИОЛ (рис. 5).

Известно, что период послеоперационной трансформации переднего отрезка глаза при адаптации к новому содержимому капсульного мешка хрусталика (КМХ) составляет не менее 1 мес., поэтому изучение стабильных взаимоотношений структур ВЛИ в артификачных глазах проводили в сроки от 1 мес. до 5 лет после лечения у 45 пациентов (61 глаз) в возрасте от 24 до 94 лет. В результате анализа различных параметров: дистанций ИОЛ-ЗКХ и ЗКХ-ПГМ, профиля ЗКХ и ПГМ, были определены три типа исходов витреолентикулярных взаимоотношений в артификачных глазах.

Первый тип витреолентикулярного интерфейса – адгезия задней капсулы к ИОЛ, сохранность структуры ПГМ и ее тесное прилегание к капсульному мешку хрусталика – отражал сохранность исследуемых структур, расценивался нами как нормальный ВЛИ артификачного глаза и был отмечен у 9 чел. в возрасте от 22 до 82 лет (рис. 6).

При втором типе ВЛИ в артификачных глазах отмечали наличие ретролентального пространства глубиной от 15 до 300 мкм, сохранность ПГМ (ровный контур, хорошая рефлексивность). Задняя капсула хрусталика могла иметь различную конфигурацию: единичные складки, щелевидное пространство ЗКХ-ИОЛ, адгезия к ИОЛ. Такой витреолентикулярный

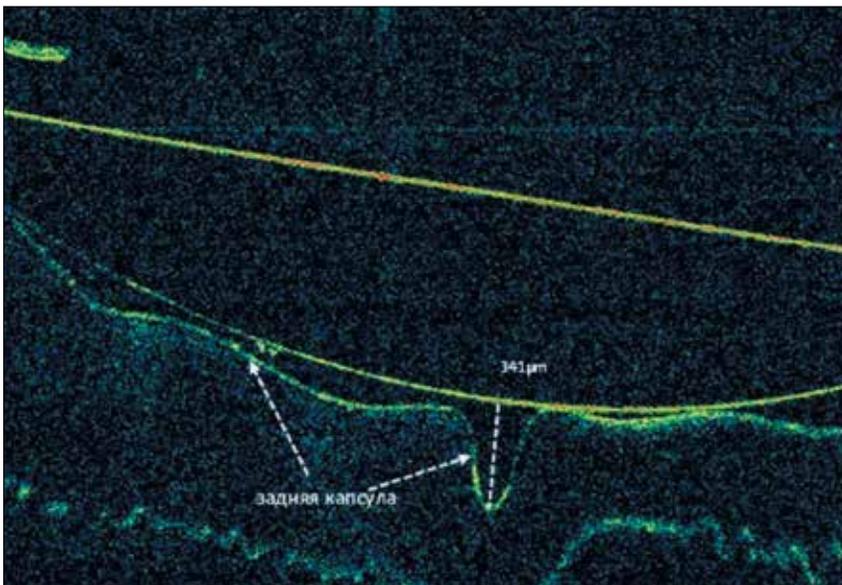


Рис. 3. Артефакция. ПЭС. 3 дня после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ (Acrysof Restor, 21 D) и внутрикапсульного кольца. Витреолентикулярный интерфейс: ЗКХ имеет волнообразный профиль и лежит на ПГМ. Оптическая когерентная томография

Fig. 3. Pseudophakia. PEX. 3 days post-op (phacoemulsification with the CTR and IOL implantation (Acrysof Restor, 21 D). Vitreolenticular interface: a wavy profile of posterior capsule (PC), PC lies on ANM. Optical coherence tomography

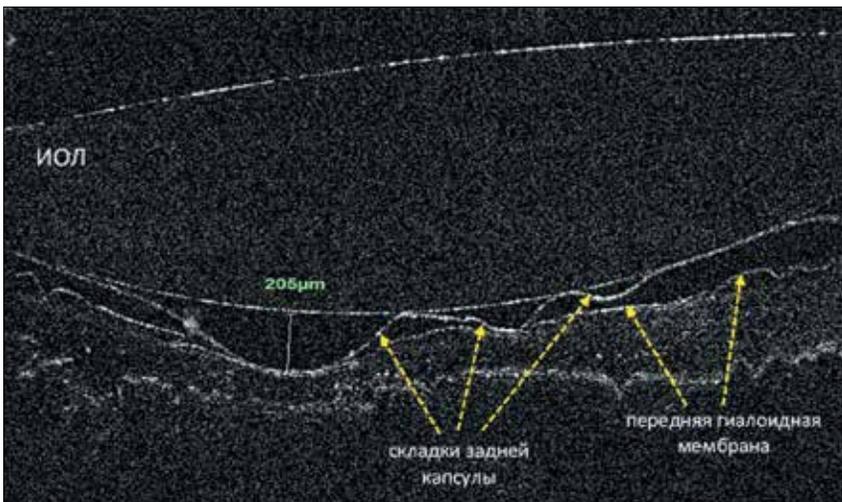


Рис. 4. Артефакция. ПЭС. 7 дней после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ (МИОЛ-2, 23 D) и внутрикапсульного кольца. Витреолентикулярный интерфейс: складчатый профиль ЗКХ, пространство Бергера, неровный контур ПГМ, признаки гидратации СТ. Оптическая когерентная томография

Fig. 4. Pseudophakia. PEX. 7 days post-op (phacoemulsification with the CTR and IOL implantation (MIOL-2, 23D). Vitreolenticular interface: a folded profile of posterior capsule, Berger's space, uneven contour of ANM, signs of vitreous hydration. Optical coherence tomography

интерфейс был выявлен в 22 случаях у пациентов в возрасте от 50 до 82 лет при умеренно выраженном ПЭС, а также при высокой миопии (рис. б).

При третьем типе ВЛИ артефакционного глаза наблюдали различ-

ную конфигурацию ретролентального пространства с увеличением глубины (до 500 мкм), различную степень деструкции ПГМ (неровность и асимметричность профиля, снижение рефлективности конту-

ра). Состояние задней капсулы отличалось значительной вариабельностью: адгезия к ИОЛ, «провисание», широкие складки или «закрытые» складки в виде дубликатуры (рис. б). Еще одной характеристикой данного типа ВЛИ, хорошо определяемой на вертикальных сканах, была подвижность контуров ретролентального пространства с асимметричным бухтообразным профилем, обусловленным гравитационным перераспределением жидкости в нижний сектор на фоне нестабильности ПГМ и снижения упруго-эластичных свойств стекловидного тела. Данный тип ВЛИ был характерен для пациентов с выраженными проявлениями псевдоэкзофлиативного синдрома и выявлен в 30 случаях у пациентов в возрасте от 58 до 94 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Витреолентикулярный интерфейс представляет собой соприкосновение и динамическое взаимодействие сложноорганизованных структур: связочно-капсульного аппарата хрусталика и передней гиалоидной мембраны. ПГМ, как известно, является не истинной мембраной, а плоскостным переплетением уплотненных коллагеновых волокон. Мембрана имеет кольцевидный контакт с задней капсулой хрусталика в виде гиалоидо-капсулярной связки Вигера. Внутри кольца витреолентикулярной адгезии между хрусталиком и стекловидным телом имеется капиллярная щель – ретролентальное пространство (пространство Бергера) [8, 12]. Кнаружи от связки Вигера в ПГМ вплетаются цилио-витреальные, или задние, волокна круговой цинновой связки [13]. Таким образом, ВЛИ отражает особенности формирования гиалоидо-капсуло-зонулярного комплекса, а связочный аппарат является его ключевой структурой.

Существенное влияние на состояние ВЛИ оказывают инволюционные изменения: прогрессирующая несостоятельность связочного аппа-

рата с различной степенью деструкции, истончение задней капсулы хрусталика со снижением эластических и прочностных характеристик; синхизис и синерезис стекловидного тела, деструкция передней гиалоидной мембраны, передняя отслойка стекловидного тела [14-17]. Данные процессы деградации структур витреолентикулярного интерфейса, с одной стороны, изменяют его базовую конфигурацию в факичном глазу, с другой стороны, определяют потенциальные возможности в формировании новых послеоперационных анатомо-топографических взаимоотношений, а также толерантность к хирургической травме.

После хирургии хрусталика с имплантацией ИОЛ значительно уменьшается содержимое капсульного мешка – в нашем исследовании с $4,46 \pm 0,53$ мм (нативный хрусталик) до $0,71 \pm 0,18$ (ИОЛ) (табл.), что индуцирует его сокращение, сближение переднего и заднего капсульных листков, а также точек фиксации волокон цинновой связки с уплощением ее трехмерной структуры [1, 2]. В результате такой трансформации КМХ происходит сдвиг положения задней капсулы вперед по оптической оси, в нашем исследовании это смещение составило $2,26 \pm 0,34$ мм, в подобном исследовании Ortiz S. с соавт. (2013) – 2,51 мм [18]. Передняя гиалоидная мембрана также перемещается кпереди с последующим изменением объема и, вероятно, структуры и подвижности стекловидного тела [12, 19]. Очевидно, что вариабельность проявлений и динамика процесса послеоперационной трансформации ВЛИ во многом определяется исходным состоянием его структур и особенностями хирургической процедуры.

Объем, форма, содержимое ретролентального пространства, являясь основными критериями в оценке состояния ВЛИ артификачного глаза, обусловлены наличием жидкости, сохранностью и конфигурацией горизонтальных и вертикальных барьеров – связки Вигера, ЗКХ, ПГМ, а также упруго-эластичными

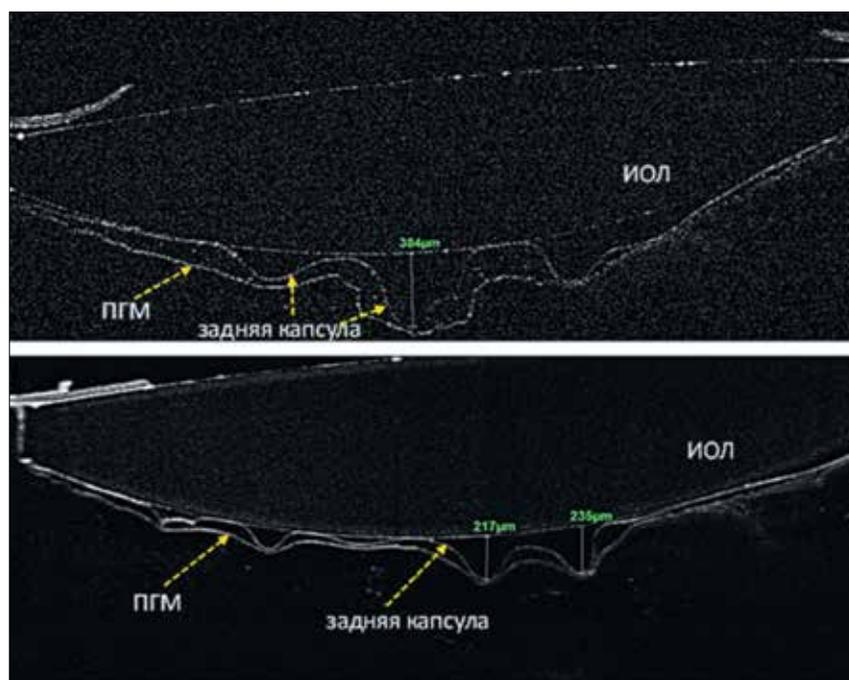


Рис. 5. Артифакция. ПЭС. Оптическая когерентная томография. Вверху: 3 дня после факэмульсификации с имплантацией ИОЛ (МИОЛ-2, 25 D) и внутрикапсульного кольца. Витреолентикулярный интерфейс: складчатый профиль ЗКХ, хрусталиковый детрит в пространстве Бергера. Внизу: 2 мес. спустя: уменьшение глубины складок ЗКХ

Fig. 5. Pseudophakia. PEX. Optical coherence tomography. Up: 3 days post-op (phacoemulsification with the CTR and IOL implantation (MIOL-2, 25 D). Vitreolenticular interface: a folded profile of posterior capsule, lens detritus in Berger's space. Down: 2 months later: reduction in the depth of the PC folds

свойствами стекловидного тела. Это подтверждают результаты нашего исследования. Так у пациентов с выраженными проявлениями псевдоэкфолиативного синдрома был выявлен увеличенный объем и подвижная конфигурация ретролентального пространства, в некоторых случаях – наличие включений в виде микрофрагментов хрусталика (хрусталиковый детрит) (рис. 1, 4, 5).

Гидратация передних слоев стекловидного тела, наблюдаемая в раннем послеоперационном периоде у нескольких пациентов в нашем исследовании, по-видимому, является индикатором отсутствия толерантности ПГМ и связочного аппарата к хирургической травме (рис. 4). Нельзя исключить и ятрогенное интраоперационное повреждение ПГМ. Такая возможность была исследована Kawasaki S. с соавт. (2009, 2011). Было описано два варианта повреждения витреального барьера во время стандартной фа-

коэмульсификации без повреждения задней капсулы хрусталика: индуцированная избыточной ирригацией тотальная отслойка передней гиалоидной мембраны и разрыв передней гиалоидной мембраны вблизи связки Вигера вследствие форсированной гидродиссекции [20, 21].

Выявленная нами вариативность послеоперационного профиля задней капсулы хрусталика перекликается с данными других исследований и определяется особенностями формирования комплекса КМХ-ИОЛ. В различных работах взаимоотношения ЗКХ-ИОЛ были предметом ОКТ-анализа, что позволило оценить частоту отсутствия полного контакта задней капсулы и ИОЛ по окончании хирургии катаракты – до 99,02%, в первый послеоперационный день – до 41,5%, в более поздние сроки – 7,1-26,8% и определить периоды формирования капсульного перегиба через край оптической части ИОЛ, которые варьировали от 10

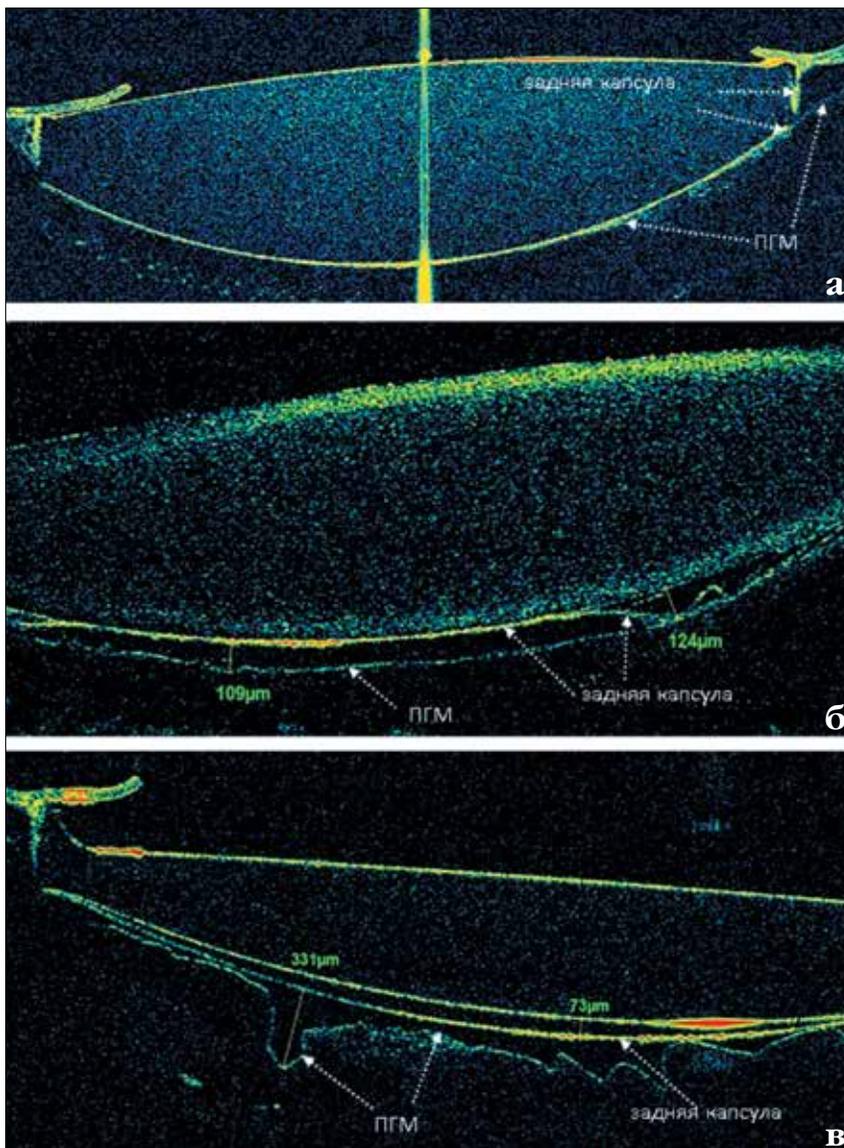


Рис. 6. Артефакция, отдаленный период. Оптическая когерентная томография. Три типа витреолентикулярного интерфейса искусственного глаза: а) 1 тип – адгезия ЗКХ-ИОЛ, тесное прилегание ПГМ к ЗКХ; б) 2 тип – наличие ретролентального пространства, ровный контур ПГМ, складки задней капсулы; в) 3 тип – наличие ретролентального пространства, деструкция ПГМ, отсутствие полного контакта ЗКХ-ИОЛ

Fig. 6. Pseudophakia. Late post-op period. Optical coherence tomography. Three types of vitreolenticular interface: а) 1 type – PC-IOL adhesion, PC-AHM adhesion; б) 2 type – the retroretrolental space, a smooth contour of AHM, folds of the posterior capsule; в) 3 type – the retroretrolental space, the destruction of AHM, PC-IOL inadhesion

дней до 1 мес. и более [22-25]. Сравнительные исследования выявили более слабую динамику трансформации КМХ при высокой миопии и ПЭС, а также различия взаимоотношений ЗКХ-ИОЛ при имплантации различных моделей линз [23-27].

В данной работе мы столкнулись с большой вариабельностью конфи-

гурации ВЛИ в искусственных глазах, которая, по-видимому, определяется несколькими факторами: исходной степенью инволюции капсульного мешка хрусталика, ПГМ и стекловидного тела, а также состоянием гиалоидо-капсулярной и цинновой связок. Кроме того, нельзя исключить, что особенности хирурги-

ческой процедуры – гидродинамический режим, имплантация внутрикапсульного кольца, остаточный вискоэластичный раствор в капсульном мешке, механический зонулярный стресс, а также толерантность связочного аппарата и ПГМ к хирургической травме – оказывают значимое влияние на процессы послеоперационной трансформации ВЛИ. Данное исследование не позволяет детально оценить воздействие каждого из данных факторов, однако дает представление об их совокупном влиянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология оптической когерентной томографии позволила визуализировать и изучить особенности витреолентикулярного интерфейса в искусственных глазах, а также дать количественную оценку анатомо-топографических изменений после хирургии хрусталика (углубление передней камеры, уменьшение «толщины хрусталика», смещение вперед положения задней капсулы хрусталика).

Выявлена значительная вариабельность состояния витреолентикулярного интерфейса после хирургии хрусталика. Выделено несколько вариантов его динамической трансформации в раннем послеоперационном периоде с последующими исходами в три типа конфигурации ВЛИ, отражающих степень инволюции заинтересованных структур и их толерантность к хирургической травме.

Полученные данные дополняют существующие представления об анатомо-топографических изменениях и отдаленных последствиях после хирургии хрусталика и могут быть полезными для оптимизации хирургических манипуляций на задней капсуле хрусталика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринев А.Г., Антонов К.Л., Полищук Е.Г. Способ определения степени сжатия капсульного мешка после экстракции катаракты. Офтальмохирур-

гия. 2008;4: 24–27. [Grinev AG, Antonov KL, Polishchuk EG. Sposob opredeleniya stepeni szhatiya kapsul'nogo meshka posle ekstraktsii katarakt. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2008;4: 24–27 (In Russ.)]

2. Егорова Э.В., Полянская Е.Г., Морозова Т.А. и др. Оценка состояния капсульного мешка и положения ИОЛ после факэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ методом ультразвуковой биомикроскопии. Офтальмохирургия. 2011;2: 54–58. [Egorova EV, Polyanskaya EG, Morozova TA, Uzunyan DG. Evaluation of capsular bag status and IOL position after cataract phacoemulsification with IOL implantation using ultrasound biomicroscopy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2011;2: 54–58 (In Russ.)]

3. Школяренко Н.Ю., Юсеф Ю.Н. Изменения капсульного мешка хрусталика после экстракции катаракты. Вестник офтальмологии. 2005;3: 40–43. [Shkoliarenko Niu., Iusef Iusef Naim. Cataract extraction-induced changes in the capsular sac of the lens

4. The Russian Annals of Ophthalmology. 2005;3: 40–43 (In Russ.)]

5. Югай М.П., Рябцева А.А., Широнова У.А. Особенности анатомо-топографических и гидродинамических параметров глаза после факэмульсификации катаракты. Альманах клинической медицины. 2015;36: 9–12. [Yugay MP, Ryabtseva AA, Shirinova UA. Anatomical-topographic and hydrodynamic parameters of the eye after cataract phacoemulsification. Almanah klinicheskoy meditsiny. 2015;36: 9–12 (In Russ.)]

6. Pereira FA, Cronemberger S. Ultrasound biomicroscopic study of anterior segment changes after phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. Ophthalmology. 2003;110(9): 1799–806.

7. Dick HB, Schultz T. Primary posterior laser-assisted capsulotomy. J Refract Surg. 2014;30(2): 128–33. doi:10.3928/1081597X-20140120-09.

8. Tassignon MJ, Ni DS. Real-Time Intraoperative Optical Coherence Tomography Imaging Confirms Older Concepts About the Berger Space. Ophthalmic Res. 2016;56(4): 222–6. doi:10.1159/000446242.

9. Corredor-Ortega C, Gonzalez-Salinas R, Montero MJ, González-Flores R. et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in pediatric patients. J. AAPOS. 2018;22: 148–9. doi:10.1016/B978-0-323-47778-9.50108-2.

10. Kohnen T. Evolution of femtosecond-laser technology for lens-based surgery – continued. J Refract Surg. 2013;39: 1285.

11. Нестеров А.П. Глаукома. 2-е изд. М.: МИА; 2008. [Nesterov AP. Glaukoma. M.: MIA; 2008 (In Russ.)]

12. Kleiman NJ, Worgul BV. Lens. In: Duane's Foundations of Clin. Ophthalmol / W. Tasman and E.A. Jaeger, eds. 2007;1,Ch. 15: 1–39.

13. Sebag J. The Vitreous – Structure, Function, and Pathology. N.Y.: Springer; 1989.

14. Bernal A, Parel JM, Manns F. Evidence for posterior zonular fiber attachment on the anterior hyaloids membrane. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2006;47(11): 4708–13.

15. Тахчиди Х.П., Баринов Э.Ф., Агафонова В.В. Патология глаза при псевдоэкзофалиативном синдроме. М.: Офтальмология; 2010. [Takhchidi KHP, Barinov EHF, Agafonova VV. Patologiya glaza pri psevdoksfaliativnom sindrome. M.: Oftal'mologiya; 2010 (In Russ.)]

16. Assia EI, Apple DJ, Morgan RC, Legler UF, Brown SJ. The relationship between the stretching capability of the anterior capsule and zonules. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32: 2835–9.

17. Framme C, Wolf S. Retinal complications after damaging the vitreolenticular barrier. Ophthalmologica. 2012;227(1): 20–33. doi:10.1159/000330421.

18. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol. 1987;25: 89–93.

19. Ortiz S, Perez-Merino P, Duran S, Velasco-Ocana M, Birkenfeld J, de Castro A, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Full OCT anterior segment biometry: an application in cataract surgery. Biomed Opt Express. 2013;4(3): 387–96. doi:10.1364/BOE.4.000387.

20. Binkhorst C.D. Corneal and retinal complications after cataract extraction; the mechanical aspect of endophthalmodonesis. Ophthalmology. 1980;87: 609–17.

21. Kawasaki S, Suzuki T, Yamaguchi M, Tasaka Y, Shiraishi A, Uno T, Sadamoto M, Minami N, Naganobu K, Ohashi Y. Disruption of the posterior chamber-anterior hyaloid membrane barrier during phacoemulsification and aspiration as revealed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Arch Ophthalmol. 2009;127(4): 465–70. doi:10.1001/archophthalmol.2008.594.

22. Kawasaki S, Tasaka Y, Suzuki T, Zheng X, Shiraishi A, Uno T, Ohashi Y. Influence of elevated intraocular pressure on the posterior chamber–anterior hyaloid membrane barrier during cataract operations. Arch. Ophthalmol. 2011;129(6): 751–7. doi:10.1001/archophthalmol.2011.115.

23. Sacu S, Findl O, Linnola RJ. Optical coherence tomography assessment of capsule closure after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2005;31: 330–6. doi:10.1016/j.jcrs.2004.04.057.

24. Tao A, Lu P, Li J, Shao Y, Wang J, Shen M, Zhao Y, Lu F. High resolution OCT quantitative analysis of the space between the IOL and the posterior capsule during the early cataract postoperative period. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(10): 6991–7. doi:10.1167/iovs.13-12849.

25. Zhao Y, Li J, Lu W, Chang P, Lu P, Yu F, Xing X, Ding X, Lu F, Zhao Y. Capsular adhesion to intraocular lens in highly myopic eyes evaluated in vivo using ultralong-scan-depth optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2013;155: 484–91. doi:10.1016/j.ajo.2012.08.019.

26. Zhu X, He W, Yang J, Hooi M, Dai J, Lu Y. Adhesion of the posterior capsule to different intraocular lenses following cataract surgery. Acta. Ophthalmol. 2016;94: e16–e25. doi:10.1111/aos.12739.

27. Егорова Е.В. Анатомо-топографические взаимоотношения задней капсулы хрусталика и интраокулярной линзы при псевдоэкзофалиативном синдроме. Офтальмология. 2018;15(25): 134–9. [Egorova EV. Anatomical and Topographical Relations between the Posterior Lens Capsule and the Intraocular Lens in Pseudoexfoliation Syndrome. Ophthalmology in Russia. 2018;15(25): 134–9 (In Russ.)]

28. Moreno-Montañes J, Alvarez A, Bes-Rastrollo M, et al. Optical coherence tomography evaluation of posterior capsule opacification related to intraocular lens design. J. Cataract. Refract. Surg. 2008;34(4): 643–50. doi:10.1016/j.jcrs.2007.11.035.

Поступила 10.12.2018

КНИГИ



Шпак А.А.

«Оптическая когерентная томография: проблемы и решения»

Оптическая когерентная томография: проблемы и решения / Шпак А.А. – М.: Офтальмология, 2019. – 148 с.: ил.

В книге рассмотрены основные проблемы, возникающие при оценке количественных результатов измерений, выполняемых методом оптической когерентной томографии. Освещены вопросы точности, повторяемости и воспроизводимости измерений. Изложены принципы сопоставления с нормативными базами данных и дан сравнительный анализ нормативных баз на приборах для оптической когерентной томографии разных производителей. Выработаны рекомендации по оценке изменений оптической когерентной томографии у детей и подростков и у пациентов с аномалиями рефракции. Изучена роль артефактов оптической когерентной томографии и предложена их рабочая классификация.

Книга предназначена для врачей-офтальмологов, специалистов в области оптической когерентной томографии.

Адрес издательства «Офтальмология»: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А. Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09. E-mail: publish_mntk@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-56-62>
 УДК 617.735-005.98-06:616.145.154-005.6]-036.8(045)

Клинико-функциональная оценка эффективности лечения макулярного отека на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей

Т.Г. Каменских, Ю.С. Батищева, Е.В. Гилева, И.О. Колбенева

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности пролонгированной кортикостероидной и анти-VEGF-терапии в лечении макулярного отека на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Материал и методы. Проведено обследование 77 пациентов – 38 женщин и 39 мужчин (77 глаз) – с последствиями тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимого лечения: I группа (25 больных, 25 глаз) – интравитреальное введение ранибизумаба (препарат Лувентис), II группа (26 больных, 26 глаз) – интравитреальное введение афлиберцепта (препарат Эйлеа), III группа (26 больных, 26 глаз) – интравитреальное введение Озурдекса. Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, оптическую когерентную томографию (ОКТ), оптическую когерентную ангио-томографию, мультифокальную ЭРГ.

Результаты. Эффект от интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и имплантата дексаметазона был значимым во всех группах. Более выраженный положительный эффект оказал препарат Озурдекс.

Оценивалась длительность терапевтического эффекта в данных группах пациентов. В I и II группах толщина сетчатки начинала увеличиваться к концу первого месяца после третьей инъекции у 78,1 и 71,4% пациентов соответственно. В III группе к концу третьего месяца – у 11,8%, к концу четвертого месяца – у 35,3%, т.е. положительный эффект был более длительным у пациентов, получивших Озурдекс. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона не оказывает отрицательного воздействия на параметры плотности поверхностного ретинального сосудистого сплетения.

Заключение. Применение анти-VEGF-терапии и интравитреального имплантата дексаметазона эффективно у пациентов с макулярным отеком при окклюзии тромбозом ретинальных вен. Более длительный положительный эффект от проведенной терапии наблюдался у пациентов, которым проводилось интравитреальное введение имплантата дексаметазона.

Ключевые слова: тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ангио-ОКТ, плотность сосудов, плотность перфузии. ■

Офтальмохирургия. 2019;3:56–62.

ABSTRACT

Clinical and functional evaluation of efficiency in the treatment of macular edema associated with thrombosis of the central retinal vein and its branches

T.G. Kamenskikh, Y.S. Batishcheva, E.V. Gileva, I.O. Kolbeneva

The V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Health Ministry of Russia, Saratov

Purpose. An assessment of the efficacy of a prolonged corticosteroid and anti-VEGF therapy in the treatment of macular edema with thrombosis of the central retinal vein and its branches.

Material and methods. In the study there were examined 77 patients: 38 females and 39 males (77 eyes) with the aftereffects of thrombosis of the central retinal vein and its branches. Patients were divided into three groups, depending on the performed treatment: the group I (25 eyes) – intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis), the group II (26 eyes) – intravitreal injections of aflibercept (Eilea), the group III (26 eyes) – intravitreal injections of Ozurdex. Patients underwent the

standard ophthalmologic examination, optical coherence tomography (OCT), optical coherent angiography, and multifocal ERG.

Results. The effect of intravitreal injections of angiogenesis inhibitors and a dexamethasone implant was significant in all groups. A more pronounced positive effect had the drug Ozurdex.

The duration of the therapeutic effect was evaluated in these groups of patients. In the groups I and II, the thickness of the retina began to increase by the end of the first month after the third injection in 78.1 and 71.4% of patients, respectively. In the group III this effect was by the end of the third month – in 11.8%, by the end of the fourth month – in



35.3%, that is, the positive effect was longer in patients receiving Ozurdex. Intravitreal injection of dexamethasone implant has no negative impact on the density parameters of the superficial retinal vascular plexus.

Conclusion. The use of anti-VEGF therapy and an intravitreal dexamethasone implant are effective in patients with macular edema in

case of retinal vein thrombosis occlusion. A longer positive effect of the performed therapy was observed in patients who underwent intravitreal administration of a dexamethasone implant.

Key words: *thrombosis of the central retinal vein and its branches, angio-OCT, vascular density, perfusion density.* ■

Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:56–62.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди сосудистых заболеваний сетчатки ретинальные венозные окклюзии (РВО) занимают второе место по распространенности после диабетической ретинопатии [1]. Согласно исследованию «The Blue Mountains Eye Study» среди лиц старше 49 лет распространенность РВО составляет 1,6% [2]. Около 16,4 млн взрослого населения во всем мире имеют РВО, из них у 13,9 млн окклюзия ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС), у 2,5 млн – окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) [3]. Острая социальная значимость проблемы обусловлена риском инвалидизации пациентов вследствие ОЦВС и ОВЦВС. В Российской Федерации инвалидизация вследствие острых нарушений в магистральных сосудах глазного дна происходит в 51,5% случаев, среди которых РВО составляют около 60% [4].

По данным некоторых авторов, развитие РВО происходит на фоне увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно исследованиям Sugati S. и соавт. [5], среди пациентов, перенесших окклюзирующие заболевания вен сетчатки, в течение ближайших 12 лет каждый пятый (26%) умирает от острого инфаркта миокарда, а каждый восемнадцатый (5,3%) – от цереброваскулярных заболеваний.

Современными методами лечения макулярного отека являются использование кортикостероидов, блокаторов эндотелиального фактора роста (анти-VEGF) и лазерная фотокоагуляция по типу «решетки» (grid laser photocoagulation) [6–8].

Для достижения наибольшей эффективности терапии необходим комплексный патогенетический подход.

Согласно данным последних лет, патогенез ОЦВС или ОВЦВС включает в себя как увеличение проницаемости капилляров на фоне гипоксии и нарушения гематоретинального барьера, так и воспаление, которое признано значимым аспектом развития макулярного отека (МО). Эти процессы опосредованы VEGF фактором и другими провоспалительными цитокинами [9]. Показано, что уровень VEGF при ОЦВС/ОВЦВС может быть как повышен, так и оставаться в нормальном диапазоне, несмотря на наличие макулярного отека. Этот вывод указывает на существование VEGF-независимого пути, ведущего к макулярному отеку, что может быть причиной недостаточного ответа на анти-VEGF-терапию у части пациентов [10–12]. Стероиды ингибируют экспрессию не только VEGF, но и другие провоспалительные цитокины, могут также оказывать нейропротективное действие, что является дополнительным преимуществом терапии [12, 13].

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности пролонгированной кортикостероидной и анти-VEGF-терапии в лечении макулярного отека на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 77 пациентов: 38 женщин и 39 мужчин (77 глаз). Критериями включения были:

наличие ишемического и неишемического типа тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, продолжительность заболевания от 4 до 6 мес. Критериями исключения были: онкозаболевание, эпилепсия, клинически значимое помутнение роговицы, хрусталика и стекловидного тела, отслойка сетчатки, витреоретинальный тракционный синдром.

Больные были разделены на три группы в зависимости от проводимого лечения: I группа (25 больных, 25 глаз) – пациенты, которым проводилось интравитреальное введение ранибизумаба (препарат Луцентис), II группа (26 больных, 26 глаз) – пациенты, которым проводилось интравитреальное введение афлиберцепта (препарат Эйлеа), III группа (26 больных, 26 глаз) – пациенты, которым проводилось интравитреальное введение Озурдекса. Приоритетом для включения пациентов в III группу был высокий риск кардиоваскулярных заболеваний: перенесенный инфаркт, инсульт, тяжелые формы гипертонической болезни, так как проведение антиангиогенной терапии данной группе пациентов противопоказано. Внутри каждой группы пациенты были разделены на две подгруппы: а – пациенты с ишемическим типом тромбоза, б – с неишемическим типом тромбоза. Ia группа включала 7 глаз, Ib – 18 глаз; IIa группа – 11 глаз, IIb – 15 глаз; IIIa группа – 17 глаз, IIIb – 9 глаз.

Для корреспонденции:

Каменских Татьяна Григорьевна,
зав. кафедрой глазных болезней,
докт. мед. наук
ORCID ID: 0000-0001-8709-5599
E-mail: kamtanvan@mail.ru

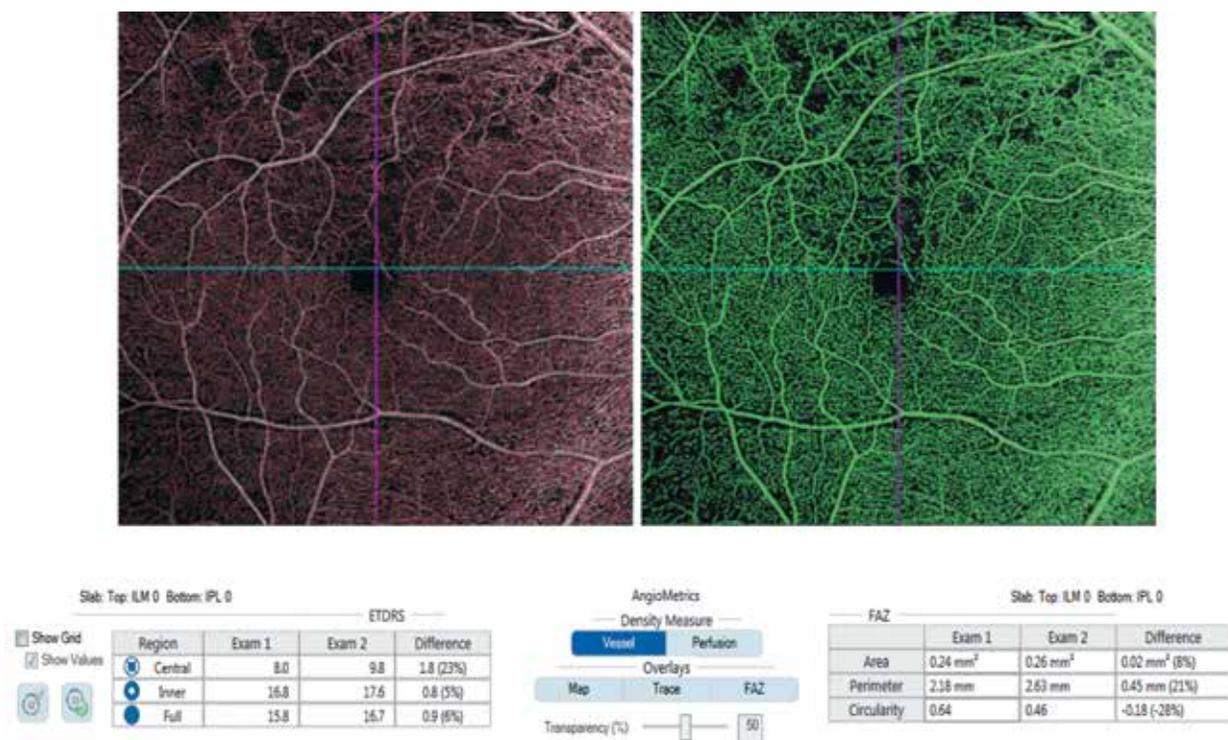


Рис. 1. Рабочий интерфейс прибора Cirrus HD-OCT 5000 с модулем «Ангио-плекс»

Fig. 1. Operational interface of the Cirrus HD-OCT 5000 device with the Angio-Plex module

Пациентам проводился комплекс обследований: наряду со стандартными офтальмологическими методами использовались оптическая когерентная томография (ОКТ) на аппарате Spectralis® OCT (Heidelberg engineering, Германия), с помощью которого определялась толщина сетчатки. С помощью ОКТ был диагностирован макулярный отек сетчатки ($483,85 \pm 106,26$ мкм). Также исследовалась биоэлектрическая активность сетчатки с помощью проведения мультифокальной электроретинографии (мф-ЭРГ) (Retiscan, Roland Consult, Германия). Мультифокальную ЭРГ регистрировали соответственно рекомендациям ISCEV. Использовали стандартный протокол с 61 гексагональным сегментом. Мф-ЭРГ регистрировали монокулярно с помощью активного электрода DTL Electrode. Перед исследованием зрачки расширяли инстилляциями капель Мидриацил (1% тропикамид). Проводили инстилляцию капель Инокаин 0,4% и коррекцию аномалий рефракции пациентам. Для изучения характера на-

рушений в сетчатке биопотенциалы оценивались в 1, 2, 3, 4 и 5 кольцах стимулируемого поля зрения с радиусами соответственно 0–1,9°; 1,9–6,3°; 6,3–11,5°; 11,5–17,8°; 17,8–25° поля зрения (амплитуда и латентность N1 и P1). В каждой группе вычислялась относительная величина – среднее снижение амплитуды P1 волн по сравнению с возрастной нормой (согласно нормативной базе данных прибора), выраженная в процентах. У всех пациентов регистрировалось отклонение амплитуды негативного и позитивного компонентов мф-ЭРГ от значений нормы. На приборе Cirrus HD-OCT 5000 с модулем «Ангио-плекс» производства Carl Zeiss Meditec (Германия) проводилась ОКТ-ангиография с целью определения сосудистой плотности и плотности перфузии. Следует отметить, что плотность сосудов (ПС, мм-1) определяет общую длину кровеносных сосудов на единицу площади. Плотность перфузии (ПП, без ед. измерения) – это измерение общей площади, покрытой кровеносными сосудами, на единицу времени. Абсолют-

ное и процентное изменение всех параметров с течением времени отображается на экране прибора (рис. 1).

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Применяли методы статистического анализа: определение среднего значения, ошибку среднего, доверительный интервал, стандартное отклонение. Определение характера распределения данных проводилось с помощью графического метода и метода Шапиро–Уилка. Было выявлено нормальное распределение данных. Значимость различия средних величин оценивалась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Пациентам I группы проводилось интравитреальное введение ранибизумаба (препарат Луцентис) 0,5 мг по общепринятой схеме: три внутривитреальные инъекции с интервалом в 1 мес. и далее по необходимости. Пациентам II группы проводилось интравитреальное введение афли-

Таблица 1

Динамика средних клинико-функциональных показателей толщины сетчатки и остроты зрения

Table 1

Dynamics of average clinical and functional indicators of retinal thickness and visual acuity

| | | Толщина сетчатки в макулярной зоне, мкм Retinal thickness in the macular area, microns | | Острота зрения (по таблице Головина-Сивцева) Visual acuity (according to the Golovin-Sivtsev Table) | |
|-------------------------|---|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| | | до лечения before treatment | после лечения after treatment | до лечения before treatment | после лечения after treatment |
| I группа Group I | a | 502,9±113,9* | 322,1±94,3* | 0,10±0,1* | 0,45±0,18* |
| | b | 342,1±110,7* | 287,1±76,9* | 0,42±0,2* | 0,74±0,22* |
| II группа Group II | a | 504,1±110,4* | 278,9±103,9* | 0,18±0,12* | 0,43±0,24* |
| | b | 365,7±119,5* | 271,6±107,8* | 0,38±0,13* | 0,67±0,21* |
| III группа Group III | a | 519,2±120,6* | 291,5±100,4* | 0,09±0,11* | 0,61±0,23* |
| | b | 354,9±122,3* | 280,1±106,7* | 0,37±0,12* | 0,80±0,24* |

Примечание: * различия показателей до и после лечения значимы, $p < 0,05$.

Note: * differences of indicators before and after treatment are significant, $p < 0,05$.

берцепта (препарат Эйлеа) 2 мг по общепринятой схеме: три загрузочных инъекции с интервалом в 1 мес. и далее по необходимости. Пациентам III группы проводилось введение интравитреального имплантата дексаметазона 0,7 мг (Озурдекс).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность антиангиогенно-го и противовоспалительного лечения оценивалась по данным ОКТ и визометрии через 1 мес. после последовательных загрузочных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта и через 1 мес. после введения Озурдекса (табл. 1).

Анализ данных, представленных в табл. 1, свидетельствует о том, что эффект от интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза и имплантата дексаметазона был значимым во всех группах. Более выраженный положительный эффект оказал препарат Озурдекс в обеих подгруппах.

Также оценивалась длительность терапевтического эффекта в данных группах пациентов. Отмечено, что в I и II группах толщина сетчатки начинала увеличиваться к концу первого месяца после третьей инъекции

у 78,1 и 71,4% пациентов соответственно. В III группе к концу третьего месяца – у 11,8%, к концу четвертого месяца – у 35,3%, т.е. положительный эффект был более длительным у пациентов данной группы.

Также оценивались данные мф-ЭРГ. Положительная динамика мф-ЭРГ заключалась в улучшении ее конфигурации, увеличение амплитуды пика P1 (или уменьшение в случае изначального гиперэргического ответа) и приближение ее к нормальным значениям.

Клинический случай: пациент Р, 65 лет, тромбоз ЦВС, неишемический тип (III группа, подгруппа b). Оценивали результаты ОКТ и мф-ЭРГ непосредственно перед введением препарата Озурдекс и через месяц от начала лечения (рис. 2).

С помощью ОКТ-ангиографии оценивалась сосудистая плотность и плотность перфузии в трех группах пациентов до и после лечения (табл. 2).

Отмечено, что в I и II группах имело место снижение данных показателей на фоне лечения, что продемонстрировано на рисунках (рис. 3, 4).

У пациентов третьей группы снижения данных показателей отмечено не было (рис. 5).

Осложнений в ходе операций и в послеоперационном периоде у пациентов не зафиксировано ни в одной рассматриваемой группе.

Результаты нашего наблюдения согласуются с данными по терапии кортикостероидами МО при ретинальных окклюзиях, представленными в обновленных рекомендациях Европейского общества офтальмологов: интравитреальный имплантат дексаметазона может быть препаратом первого выбора у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений; пациентов, не имеющих возможности приезжать в лечебное учреждение для ежемесячных интравитреальных инъекций в течение первых 6 мес. терапии; пациентов с псевдофакией [12].

ВЫВОДЫ

1. Применение анти-VEGF-терапии и введение интравитреального имплантата дексаметазона (Озурдекс) показало эффективность у пациентов с макулярным отеком при окклюзии ретинальных вен.

2. Значимых различий в эффективности лечения у пациентов Ранибизумабом и Афлиберцептом не отмечено.

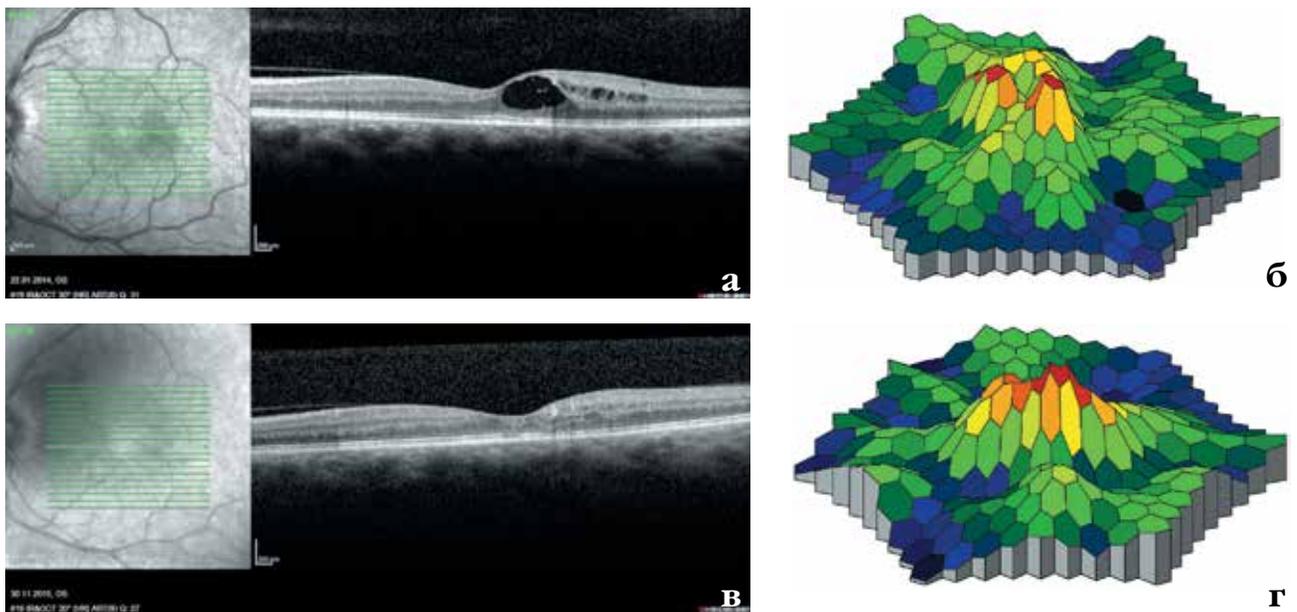


Рис. 2. Больной Р., 65 лет, тромбоз ЦВС, III группа, подгруппа б: а) ОСТ-сетчатка утолщена до 380 мкм. Интравитреальный отек с формированием крупной кисты в области центральной ямки макулы; б) данные мф-ЭРГ до лечения: снижение амплитуды P1-волн во всех кольцах и квадрантах; в) ОСТ – отмечено снижение толщины сетчатки до 248 мкм. Фовеолярная ямка контурирует. Кистозный отек не определяется, участки деструкции на уровне НС/ВС ФР и РПЭ. Парафовеолярно с темпоральной стороны – мелкие интравитреальные гиперрефлективные включения на уровне внутреннего плексиформного слоя; г) данные мф-ЭРГ после лечения: снижение амплитуды P1-волн в 3–5 кольцах; амплитуда P1-волн от центрального гексагона достигла нормы

Fig. 2. Patient R., male, 65 years, thrombosis of the central retinal vein, group III, subgroup b. A – OCT – the retina is thickened up to 380µm. Intraretinal edema with the formation of a large cyst in the central fovea of the macula. B – mf-ERG data before treatment: a reduced amplitude of P1 waves in all rings and quadrants. C – OCT: there is noted a retinal thickness decrease up to 248µm. The foveolar fossa contours. Cystic edema is not defined, destruction sites at the level of NS\VS FR and RPE. Parafoveolarly, the temporal side – small intraretinal hyperreflective inclusions on the level of the inner plexiform layer. D – mf-ERG data after treatment: a reduced amplitude of P1 waves in 3-5 rings; amplitude of P1 waves from the central hexagon reached the norm

Гемодинамические показатели макулярной области у пациентов различных групп (M±m)

Таблица 2

Table 2

Hemodynamics of macular area in patients of different groups (M±m)

| | | ПП б/о | | ПС б/о, мм-1 | |
|-------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | | до лечения before treatment | после лечения after treatment | до лечения before treatment | после лечения after treatment |
| I группа Group I | a | 13,2±0,4* | 17,4±0,5*а | 0,378±0,03* | 0,232±0,02* |
| | b | 18,1±0,4*b | 14,2±0,5* | 0,412±0,01* | 0,267±0,03* |
| II группа Group II | a | 13,4±0,3* | 0,411±0,02* | 0,288±0,02* | 17,2±0,4*а |
| | b | 18,0±0,4*b | 13,6±0,4* | 0,428±0,03* | 0,301±0,01* |
| III группа Group III | a | 16,9±0,5а | 17,1±0,4 | 0,407±0,04 | 0,412±0,04 |
| | b | 17,1±0,3b | 17,2±0,3 | 0,410±0,03 | 0,418±0,02 |

Примечание: * различия показателей до и после лечения значимы, p<0,05.
Note: * differences of indicators before and after treatment are significant, p<0.05.

3. Более длительный положительный эффект от проведенной терапии наблюдался у пациентов, кото-

рым проводилось интравитреальное введение имплантата дексаметазона.

4. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона не оказывает отрицательного воздействия



ВЗГЛЯД БЕЗ ШАБЛОНОВ

ОЗУРДЕКС имеет
разнонаправленный
механизм действия¹⁻³
и контролируемый профиль
безопасности⁴⁻⁸

ПОПРОБУЙ ПЕРЕСМОТРЕТЬ РУТИННУЮ ПРАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА

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

ДМО – диабетический макулярный отек. 1. Neuhä A and Edelman J. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(5):2030–2038. 2. Heikamp 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. Comochiaro PA et al. Am J Ophthalmol 2016;168:13–23. 4. Malclès A et al. Retina 2017;37(4):753–760. 5. Matonti F et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(5):454–459. 6. Aknin I and Malki L. Ophthalmologica 2016;235:187–188. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Озурдекс. В. Boyer SB et al. Ophthalmology 2014;121(10):1904–1914.

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачей.
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 Фармасьютикалз Айрланд, 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/0193/2019
Март 2019

 Allergan

| Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница | Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница |
|----------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Центр. | 10,5 mm ⁻¹ | 4,4 mm ⁻¹ | -6,1 mm ⁻¹ (-58%) | Центр. | 4,4 mm ⁻¹ | 4,0 mm ⁻¹ | -0,4 mm ⁻¹ (-9%) |
| Внутр. | 18,1 mm ⁻¹ | 15,5 mm ⁻¹ | -2,6 mm ⁻¹ (-14%) | Внутр. | 15,5 mm ⁻¹ | 11,2 mm ⁻¹ | -4,3 mm ⁻¹ (-28%) |
| Внешн. | 18,8 mm ⁻¹ | 14,3 mm ⁻¹ | -4,5 mm ⁻¹ (-24%) | Внешн. | 14,3 mm ⁻¹ | 10,4 mm ⁻¹ | -3,9 mm ⁻¹ (-27%) |
| Без огр. | 18,4 mm ⁻¹ | 14,3 mm ⁻¹ | -4,1 mm ⁻¹ (-22%) | Без огр. | 14,3 mm ⁻¹ | 10,4 mm ⁻¹ | -3,9 mm ⁻¹ (-27%) |

Рис. 3. Сосудистая плотность: а) больной С, 58 лет, тромбоз ЦВС, I группа – снижение сосудистой плотности во всех областях макулы; б) больной К, 63 года, тромбоз ЦВС, II группа – снижение сосудистой плотности во всех областях макулы

Fig. 3. Vascular density. A – Patient S, male, 58 years old, CRV thrombosis, group I – a decreased vascular density in all macular areas. B – Patient K, male, 63 years old, CRV thrombosis, group II – a decrease in vascular density in all areas of the macula

| Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница | Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница |
|----------|---------|---------|---------------|----------|---------|---------|---------------|
| Центр. | 0,227 | 0,099 | -0,128 (-56%) | Центр. | 0,099 | 0,084 | -0,015 (-15%) |
| Внутр. | 0,434 | 0,371 | -0,063 (-15%) | Внутр. | 0,371 | 0,257 | -0,114 (-31%) |
| Внешн. | 0,458 | 0,350 | -0,108 (-24%) | Внешн. | 0,350 | 0,243 | -0,107 (-31%) |
| Без огр. | 0,446 | 0,347 | -0,099 (-22%) | Без огр. | 0,347 | 0,242 | -0,105 (-30%) |

Рис. 4. Плотность перфузии: а) больной С, 58 лет, тромбоз ЦВС, I группа – снижение плотности перфузии во всех областях макулы; б) больной К, 63 года, тромбоз ЦВС, II группа – снижение плотности перфузии во всех областях макулы

Fig. 4. Perfusion density. A – Patient S, male 58 years old, CRV thrombosis, group I – a decreased perfusion density in all areas of the macula. B – Patient K, male, 63 years old, CRV thrombosis, group II – a decrease in perfusion density in all areas of the macula

| Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница | Область | Обсл. 1 | Обсл. 2 | Разница |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------|---------|---------|--------------|
| Центр. | 12,8 mm ⁻¹ | 12,2 mm ⁻¹ | -0,6 mm ⁻¹ (-5%) | Центр. | 0,274 | 0,258 | -0,016 (-6%) |
| Внутр. | 16,7 mm ⁻¹ | 16,8 mm ⁻¹ | 0,1 mm ⁻¹ (1%) | Внутр. | 0,407 | 0,405 | -0,002 (0%) |
| Внешн. | 16,9 mm ⁻¹ | 17,6 mm ⁻¹ | 0,7 mm ⁻¹ (4%) | Внешн. | 0,425 | 0,433 | 0,008 (2%) |
| Без огр. | 16,7 mm ⁻¹ | 17,3 mm ⁻¹ | 0,6 mm ⁻¹ (4%) | Без огр. | 0,417 | 0,422 | 0,005 (1%) |

Рис. 5. Пациент Ф., 66 лет, тромбоз ЦВС, III группа: а) сосудистая плотность, б) плотность перфузии

Fig. 5. Patient F, male, 66 years old, CRV thrombosis, group III. A – vascular density. B – perfusion density

на параметры плотности поверхностного ретиального сосудисто-го сплетения.

5. Имплантат дексаметазона для интравитреального введения («Озурдекс») является препаратом выбора у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern. Med. J. 2008;38(12): 904–910. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01720.x.
2. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Arch. Ophthalmol. 2006;124(5): 726–732. doi:10.1001/archophth.124.5.726.
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowal-ski JW, Nguyen H, Wong TY. The

prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. International Eye Disease Consortium. Ophthalmology 2010;117(2): 313–319. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017.

4. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // Материалы VII съезда офтальмологов России. М.; 2000. Ч. 2: 209–214. [Libman ES, Shakhova EV. Sostoyaniye i dinamika slepoty i invalidnosti v sledstvie patologii organa zreniya v Rossii. In: Materialy VII s'ezda oftal'mologov Rossii. Tezisy dokladov. M.; 2000: 209–214 (In Russ.)]

5. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. Ophthalmology. 2007;114(3): 520–524. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.061.

6. Mehta S, Weintraub W, Junsson B, et al. Incremental Cost Effectiveness of Early and Long Term Clopidogrel in Patients undergoing PCI in the CURE trial: The PCI-CURE Economic Analysis. J. American College of Cardiology. 2003;41(6): 383.

7. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch. Ophthalmol. 1996;114: 545–554.

8. Батищева Ю.С. Оценка эффективности применения препарата Луцентис у пациентов с ишемическим типом тромбоза ретиальных вен. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012;2(2): 116.

[Batishcheva YuS. Otsenka effektivnosti primeneniya preparata Lutsentis u patsientov s ishemicheskim tipom tromboza retinal'nykh ven. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2012;2(2): 116 (In Russ.)]

9. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Vascular endothelial growth factor upregulation in macular central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1998;105(3): 412–416.

10. Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J, Schubert R, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol. 2012;90(2): e98–103.

11. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2009;116(1): 87–93.

12. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Armi J, Gerendas S, Miden E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. doi:10.1159/000502041.

13. Blumenkranz MS. New therapy for central retinal vein occlusion: are intravitreal steroids a possible answer? Arch Ophthalmol. 2005;123(2): 259–61.

Поступила 23.07.2019

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-63-71>
УДК 617.735

Состояние показателей анги-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретиальной патологии в постродовом периоде

О.В. Коленко^{1, 2}, Е.Л. Сорокин^{1, 3}, Н.С. Ходжаев⁴, Г.В. Чижова², А.А. Филь¹, Н.В. Помыткина¹, Я.Е. Пашенцев¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал;

² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края;

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск;

⁴ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Клиническая оценка состояния гемодинамики макулы у беременных с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием факторов эндотелиальной дисфункции, их значение в прогнозировании сосудистой ретиальной патологии в постродовом периоде.

Материал и методы. Основную группу составили 46 беременных женщин с преэклампсией (ПЭ) от 19 до 40 лет. У 36 женщин (78%) имела место умеренная степень ПЭ, у 10 женщин (22%) – тяжелая степень. В 1-ю группу сравнения вошли 20 беременных жен-

щин с физиологическим течением беременности от 18 до 38 лет. Во 2-ю группу сравнения были включены 16 небеременных женщин с окклюзиями ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) в возрасте от 34 до 45 лет. Группу контроля составили 20 здоровых, небеременных женщин от 19 до 38 лет.

Всем пациенткам проводилось определение уровня эндотелина-1 (Э) в слезной жидкости (СЖ), исследовалось состояние гемодинамики макулярной области с помощью оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ангио-ОКТ). ►

ABSTRACT

The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period

O.V. Kolenko^{1, 2}, E.L. Sorokin^{1, 3}, N.S. Khodzhaev⁴, G.V. Chizhova², A.A. Fil¹, N.V. Pomytkina¹, Ya.E. Pashentsev¹

¹ The Khabarovsk branch of the S.N. Fyodorov NMRC «MNTK «Eye Microsurgery», Khabarovsk;

² The Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk;

³ The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk;

⁴ The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Purpose. Clinical assessment of the hemodynamic state of the macula in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of endothelial dysfunction factors, their importance in predicting vascular retinal pathology in the postpartum period.

Material and methods. The main group consisted of 46 pregnant women with preeclampsia (PE) from 19 to 40 years. 36 women had a moderate degree of PE, and 10 women had a severe degree. The 1st comparison group included 20 pregnant women with a physiological

course of pregnancy, from 18 to 38 years. The 2nd comparison group included 16 non-pregnant women with occlusions of the branches of the central retinal vein (CRV), aged 34 to 45 years. The control group consisted of 20 healthy, non-pregnant women from 19 to 38 years.

All patients underwent determination of the level of endothelin-1 (E) in the lacrimal fluid (LF), the state of hemodynamics of the macular area was investigated using optical coherent tomography with angiography function (angio-OCT). ►



◀ **Результаты.** Наиболее высокие значения среднего уровня Э в СЖ имели место в основной группе и во 2-й группе сравнения (2.5 ± 1.1 и 2.6 ± 0.4 нг/мл соответственно). В 1-й группе сравнения в 3-м триместре беременности показатели общей средней плотности поверхностного сосудистого сплетения в макулярной области (DS), плотности поверхностного сосудистого сплетения в фовеа (DF), плотности поверхностного сосудистого сплетения в парафовеа (DP), площади аваскулярной зоны сетчатки (NFA) и субфовеальной толщины хориоидеи (CTX) имели статистически значимые отличия от контроля ($p < 0.01$), но к 6-9 мес. после родов данные различия исчезли, хотя разница значений DS, DP осталась.

Офтальмохирургия. 2019;3:63–71.

◀ **Results.** The highest values of the average level of E in LF occurred in the main group and in the 2nd comparison group (2.5 ± 1.1 and 2.6 ± 0.4 ng/ml, respectively). In the 1st comparison group in the 3rd trimester of pregnancy, the indicators of the total average density of the superficial vascular plexus in the macular region (DS), the density of the superficial vascular plexus in the fovea (DF), the density of the superficial vascular plexus in the parafova (DP), the area of the retinal avascular area (NFA) and subfoveal thickness of the choroid (CTX) had statistically significant differences from the control ($p < 0.01$), but after 6–9 months after birth,

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:63–71.

Заключение. У женщин с ПЭ в 3-м триместре беременности имело место статистически значимое повышение уровня Э в СЖ и ухудшение показателей ангио-ОКТ макулярной зоны.

Ключевые слова: *преэклампсия, послеродовой период, сосудистая ретиальная патология, ангио-ОКТ макулярной зоны, уровень эндотелина.* ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

these differences disappeared, although the difference in DS, DP values remained.

Conclusion. In women with PE in the 3rd trimester of pregnancy, there was a statistically significant increase in E level in the LF and the deterioration of the angi-OCT of the macular area.

Key words: *preeclampsia, postpartum, vascular retinal pathology, angi-OCT, macular area, level of endothelin.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является базовой причиной полиорганной дисфункции у женщин при преэклампсии (ПЭ) и после родов [1–4].

Ей принадлежит также приоритетная роль в формировании сосудистой патологии как организма в целом, так и глаза в частности [5–13].

В предыдущих наших исследованиях было выявлено повышение частоты сосудистой ретиальной патологии у женщин в различные сроки после беременности и родов, отягощенных ПЭ [1, 14–16]. Наряду с этим, мы обнаружили, что имеется тесная взаимосвязь между повы-

шением содержания факторов ЭД, свободнорадикального окисления и частотой развития сосудистой ретиальной патологии, а также объемом макулы [17].

Однако каким образом реализуется этот патогенетический механизм воздействия ЭД на формирование сосудистой ретиальной патологии, остается невыясненным.

Известно, что негативное влияние ЭД опосредуется, прежде всего, через сосудистый компонент, реализовываясь формированием ангиоспазма, снижением реологии крови, склонностью к агрегации форменных элементов, снижению тем самым тканевой перфузии [12, 18].

Подобные исследования ранее не выполнялись, но их практическая

значимость состоит в возможности прогнозирования сосудистых ретиальных расстройств у женщин после перенесенной беременности и родов, осложненных ПЭ.

ЦЕЛЬ

Клиническая оценка состояния гемодинамики макулы у беременных с ПЭ во взаимосвязи с содержанием факторов ЭД, их значение в прогнозировании сосудистой ретиальной патологии в послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 46 беременных женщин с ПЭ. Все женщины были в 3-м триместре беременности (35–36 недели). Их возраст варьировал от 19 до 40 лет, составив в среднем $27 \pm 5,2$ года. У 33 чел. (72%) это была первая беременность, у 13 (28%) – повторная. Во всех случаях

Для корреспонденции:

Коленко Олег Владимирович, канд. мед. наук, директор Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, доцент кафедры офтальмологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края
ORCID ID: 0000-0001-7501-5571
E-mail: naukakhvmtk@mail.ru

диагноз ПЭ был подтвержден акушерами-гинекологами на основании комплекса клинических и лабораторных исследований. Степени тяжести ПЭ идентифицировались по клинической классификации ПЭ согласно клиническим рекомендациям [19]. Умеренная степень ПЭ: уровень артериального давления: 140-159/90-109 мм рт.ст., отеки нижних конечностей и передней брюшной стенки; суточная протеинурия свыше 0,3 г/л либо более 0,3 г/л в сутки в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов (по величине в тест-полосках «1+»). Тяжелая степень: систолическое артериальное давление (АД) от 160 мм рт.ст. и выше, диастолическое АД: от 110 мм рт.ст. и выше; помимо отеков нижних конечностей и передней брюшной стенки наличие отеков лица, суточная протеинурия более 5 г/л либо более 3 г/л в сутки в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов (по величине в тест-полосках «3+»).

В структуре основной группы у 36 женщин (78%) имела место умеренная степень ПЭ, у 10 женщин (22%) – ее тяжелая степень.

Все беременные проходили диспансерное наблюдение в женской консультации, где им был выполнен весь необходимый комплекс лабораторных исследований, проведены консультации смежных специалистов, выполнены три ультразвуковых скрининга, проведено исследование компенсаторно-приспособительных реакций плода по данным кардиотокографии.

При наличии умеренной и тяжелой степеней ПЭ беременным проводилось стационарное лечение: гипотензивные препараты – метилдоп, нифедипин; профилактика судорожного синдрома – β-адреноблокаторы, сульфат магния, сбалансированные кристаллоиды. При угрозе развития хронического тромбогеморрагического синдрома дополнительно назначались инфузии волювена: 1,0–1,2 л, низкомолекулярных гепаринов – фраксипарин.

В 1-ю группу сравнения были подобраны 20 беременных женщин с

физиологическим течением беременности. Их возраст составил от 18 до 38 лет, в среднем – $26 \pm 5,1$ года. Среди них у 13 чел. (65%) была первая беременность, у 7 чел. (35%) – повторная. У всех также был 3-й триместр беременности (35–36 неделя).

Во 2-ю группу сравнения были включены 16 небеременных женщин с окклюзиями ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС). Их возраст составил от 34 до 45 лет, в среднем $38 \pm 3,4$ года. Окклюзии ветвей ЦВС были представлены ее верхне-височными и нижне-височными ветвями.

Группу контроля составили 20 здоровых, небеременных женщин аналогичного возраста: от 19 до 38 лет, в среднем $26 \pm 5,4$ года, без соматической и глазной патологии.

У беременных женщин 1-й группы сравнения во всех случаях роды прошли естественным путем, без осложнений.

В основной группе у 32 чел. (70%) роды прошли естественным путем, у 14 женщин (30%) – путем кесарева сечения.

Всем пациенткам, наряду с офтальмологическим обследованием (биомикроскопия, обратная офтальмоскопия), проводилось исследование гемодинамики макулярной области с помощью оптического когерентного томографа с функцией ангиографии (ангио-ОКТ) (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc, США). Использовался протокол сканирования «HD Angio Retina 6x6», оценивались следующие показатели:

- общая средняя плотность поверхностного сосудистого сплетения в макулярной области (Density Superficial – DS, %);
- плотность поверхностного сосудистого сплетения в фовеа (Density Fovea – DF, %);
- плотность поверхностного сосудистого сплетения в парафовеа (Density Parafovea – DP, %);
- площадь аваскулярной зоны сетчатки (Non Flow Area – NFA, мм²).

Субфовеальная толщина хориоидеи (СТХ, мкм) определялась с использованием протокола Retina Map:

в ручном режиме, расстояние по вертикали от пигментного эпителия до граница склера/хориоидея [20].

Исследовались оба глаза. Для анализа брались значения одного из глаз, имевших наихудшие показатели. В основной и в 1-й группе сравнения показатели ангио-ОКТ изучались в динамике: на 35–36 неделе беременности (3-й триместр) и спустя 6–9 мес. после родов.

Всей совокупности женщин проводилось также лабораторное определение уровня эндотелина-1 (Э) в слезной жидкости (СЖ). Использовался метод иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Endotelin (1–21) фирмы Biomedica (Австрия). В основной группе и в 1-й группе сравнения данное исследование выполнялось в 3-м триместре.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где: M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Нормальность распределений проверялась по критерию Шапиро–Уилка. Множественные сравнения групп производились с помощью дисперсионного анализа с последующими апостериорными тестами Тьюки и Шеффе при критическом уровне значимости, равном 0,01. Рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона r .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные отражены в *табл. 1*.

Наиболее высокие значения среднего уровня Э в СЖ имели место в основной группе и во 2-й группе сравнения ($2,5 \pm 1,1$ и $2,6 \pm 0,4$ нг/мл соответственно). Их значения оказались сопоставимыми и не имели значимых отличий между собой ($p > 0,05$). В то же время данный показатель оказался значимо ниже в контроле и 1-й группе сравнения ($0,6 \pm 0,14$ и $0,65 \pm 0,15$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$). В них он был практически сопоставим между собой ($p > 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания эндотелина-1 и показателей ангио-ОКТ макулы в группах

Table 1

Comparative characteristics of the content of endothelin-1 and indicators of angio-OCT of the macula in groups

| Группы Groups | Эндотелин-1 в слезной жидкости в 3-м триместре, нг/мл Endothelin-1 in lacrimal fluid in the 3rd trimester, ng/ml | Ангио-ОКТ / Angio-OCT | | | | |
|---|---|--|------------------|----------------------|---------------------|--|
| | | Density Superficial, % | Density Fovea, % | Density Parafovea, % | Non Flow Area, мм2 | Субфовеальная толщина хориоидеи, мкм Subfoveal thickness of the choroid, μm |
| | | 3-й триместр беременности / 3rd trimester of pregnancy | | | | |
| Основная Main | 2,5±1,1 */** | 43,1±2,3 */** | 18,1±3,4 */** | 35,0±3,8 */** | 0,531±0,170 ** | 228±16 ** |
| 1-я сравнения 1st comparison | 0,65±0,15 | 47,8±2,6 ** | 23,6±4,1 ** | 44,2±4,0 ** | 0,476±0,109 ** | 237±12 ** |
| 2-я сравнения 2nd comparison | 2,6±0,4 */** | 42,5±1,9 */** | 17,4±2,2 */** | 39,4±3,7 */** | 0,522±0,166 ** | 215±15 */** |
| Контроль Control | 0,6±0,14 | 53,6±2,4 * | 33,5±5,8 * | 55,9±4,4 * | 0,253±0,073 * | 287±16 * |
| 6–9 мес. после родов / 6–9 months after birth | | | | | | |
| Основная Main | - | 48,2±2,5 */** | 27,2±5,5 */** | 43,2±3,7 */** | 0,461±0,098 */** | 268±17 */** |
| 1-я сравнения 1st comparison | - | 51,0±2,5 | 30,5±6,0 | 48,9±3,9 | 0,354±0,113 | 278±16 |

Примечание: * статистически значимые отличия от 1-й группы сравнения; ** статистически значимые отличия от группы контроля.
Note: * statistically significant differences from the 1st comparison group; ** statistically significant differences from the control group.

В 1-й группе сравнения в 3-м триместре беременности показатели DS, DF, DP, NFA и CTX имели статистически значимые отличия от контроля ($p < 0,01$). Но через 6–9 мес. после родов различия показателей DF, NFA и CTX исчезли, хотя разница значений DS, DP осталась.

Во 2-й группе сравнения обнаружено статистически значимое снижение показателей DS, DF, DP и CTX в сравнении с контролем и показателями 1-й группы сравнения в 3-м триместре ($p < 0,01$). При этом отмечено статистически значимое превышение показателя NFA в сравнении с контролем ($p < 0,01$) и незначимое превышение данного показателя в 1-й группе сравнения ($p > 0,05$).

В основной группе в 3-м триместре средние значения DS, DF, DP имели статистически значимые отличия от контрольной группы и от 1-й группы сравнения, $p < 0,01$ (рис. 1). Не выявлено статисти-

чески значимых отличий показателя NFA и CTX между основной группой и 1-й группой сравнения ($0,531 \pm 0,170$ мм² и 228 ± 16 мкм против $0,476 \pm 0,109$ мм² и 237 ± 12 мкм, $p > 0,05$). Спустя 6–9 мес. после родов в основной группе средние значения показателей DS, DF, DP статистически значимо повысились: с $43,1 \pm 2,3$; $18,1 \pm 3,4$; $35,0 \pm 3,8$ до $48,2 \pm 2,5$; $27,2 \pm 5,5$ и $43,2 \pm 3,7$ соответственно ($p < 0,01$). Но при этом сохранялись их статистически значимые различия с контролем ($p < 0,01$). Средний показатель CTX в основной группе через 6–9 мес. после родов также значимо повысился (с 228 ± 16 до 268 ± 17 , $p < 0,01$). При этом средний показатель NFA в основной группе хотя и уменьшился, но незначимо (с $0,531 \pm 0,170$ до $0,461 \pm 0,098$ мм², $p > 0,05$).

При динамическом наблюдении женщин основной группы оказалось, что через 1,5–3 года после ро-

дов у 8 чел. (17%) развились окклюзии ветвей ЦВС (7 глаз (88%) – верхне-височной, один глаз (12%) – нижне-височной ветви). Во всех глазах это сопровождалось множественными ретинальными геморрагиями по ходу пораженных венозных ветвей и в макуле диффузным или фокальным макулярным отеком, «ватобразными» очагами по ходу пораженной сосудистой ветви (рис. 2, 3).

При сканировании макулярной зоны этих 8 глаз с помощью оптического когерентного томографа (CIRRUSHD OCT модель 4000 фирмы Carl Zeiss, протокол Macular Cube 512×128 Combo) выявлено, что объем макулы во всех глазах был повышен, составив 8,3–10,2 мм³. В глазу с ишемическим отеком, по данным ангио-ОКТ, имели место обширные зоны ретинальной неперфузии (рис. 4).

Для углубленного выяснения вероятных причин развития сосуди-

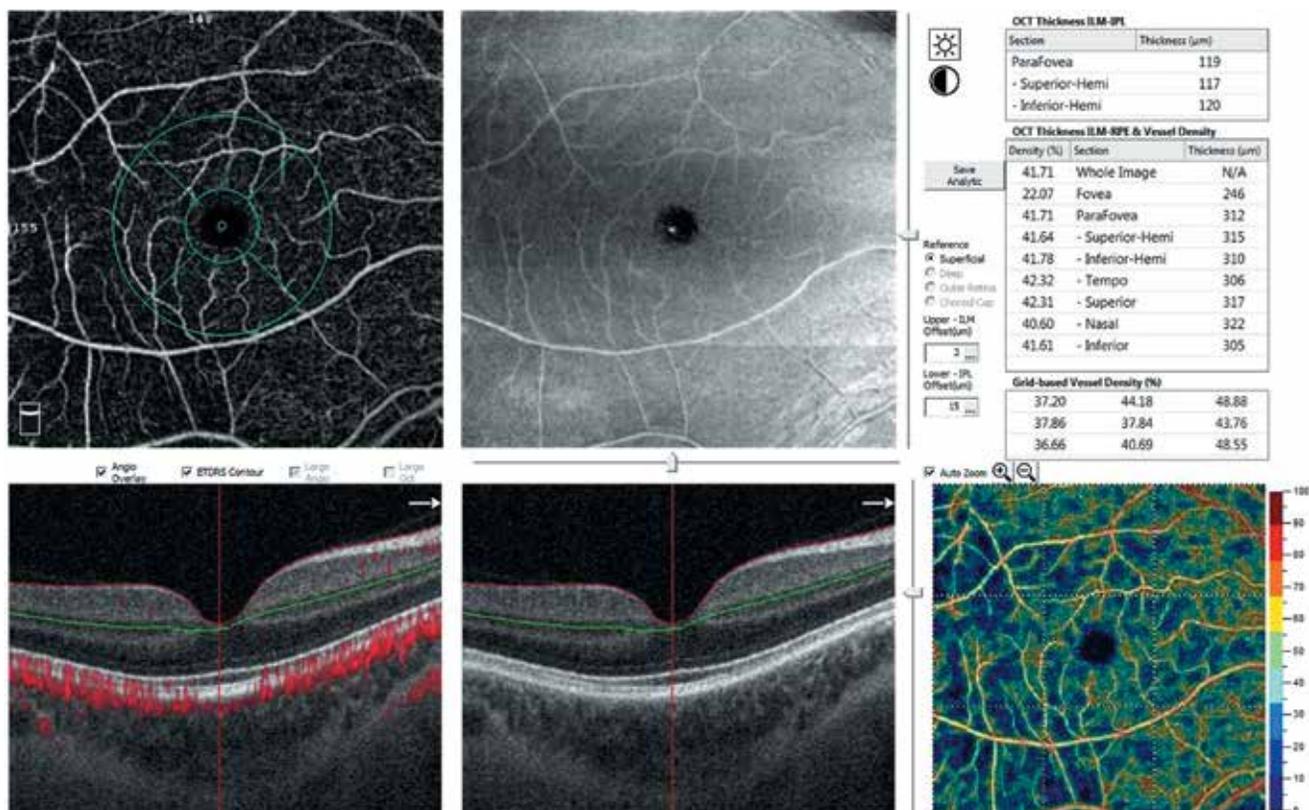


Рис. 1. Ангио-ОКТ макулярной области правого глаза пациентки С. в 3 триместре беременности. Снижение плотности поверхностного сосудисто-гетического сплетения

Fig. 1. Angio-OCT of the macular area of the right eye of the patient C., in the 3rd trimester of pregnancy. Reducing the density of the superficial vascular plexus

стой ретиальной патологии, возможно, взаимосвязанных с перенесенной ПЭ, нами был проведен ретроспективный анализ исходного состояния показателей содержания Э в СЖ и ангио-ОКТ у данных 8 женщин (17%, 1-я подгруппа основной группы).

Проведен их сравнительный анализ с аналогичными показателями остальных 38 женщин (83%) основной группы, у которых не развилась сосудистая ретиальная патология (2-я подгруппа). Данные отражены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, в 3-м триместре беременности у всех 8 женщин с развившейся сосудистой ретиальной патологией показатели уровня Э в СЖ оказались исходно высокими: от 4,0 до 5,8 нг/мл, в среднем составив $4,7 \pm 0,5$ нг/мл. У 38 женщин уровень Э в СЖ оказался статистически значимо ниже (от 1,0 до 3,8 нг/мл, в среднем $2,2 \pm 0,7$ нг/

мл, $p < 0,01$). При углубленном сравнительном изучении динамики изучаемых показателей ангио-ОКТ в обеих подгруппах после родов нами выявлена характерная закономерность. Она проявлялась отсутствием тенденции к значимому повышению показателей DS, DF, DP и СТХ через 6–9 мес., а также увеличением NFA у женщин 1-й подгруппы основной группы (*табл. 2*). В то же время у большинства женщин 2-й подгруппы основной группы все 5 исследуемых ангио-ОКТ показателей значительно улучшились к 6–9 мес. после родов ($p < 0,01$).

Выявив данные закономерности, мы затем исследовали степени взаимосвязи показателей ангио-ОКТ через 6–9 мес. после родов с уровнем Э в СЖ в 3-м триместре беременности у всех пациентов основной группы.

Получены прямые и обратные корреляционные взаимосвязи уме-

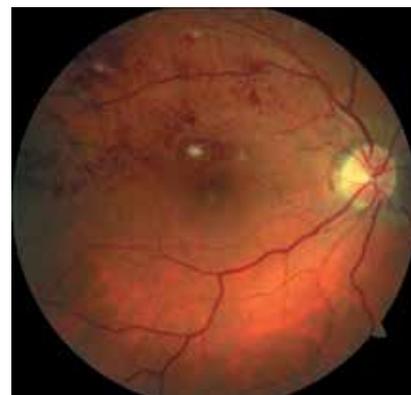


Рис. 2. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Н. Ишемическая окклюзия верхне-височной ветви центральной вены сетчатки. Множественные ретиальные геморрагии и «ватобразные» очаги по ходу верхне-височной сосудистой аркады, макулярный отек

Fig. 2. Photo of the fundus of the right eye of patient N. Ischemic occlusion of the superior temporal branch of the central retinal vein. Multiple retinal hemorrhages and foci like cotton wool along the superior temporal vascular arcade, macular edema

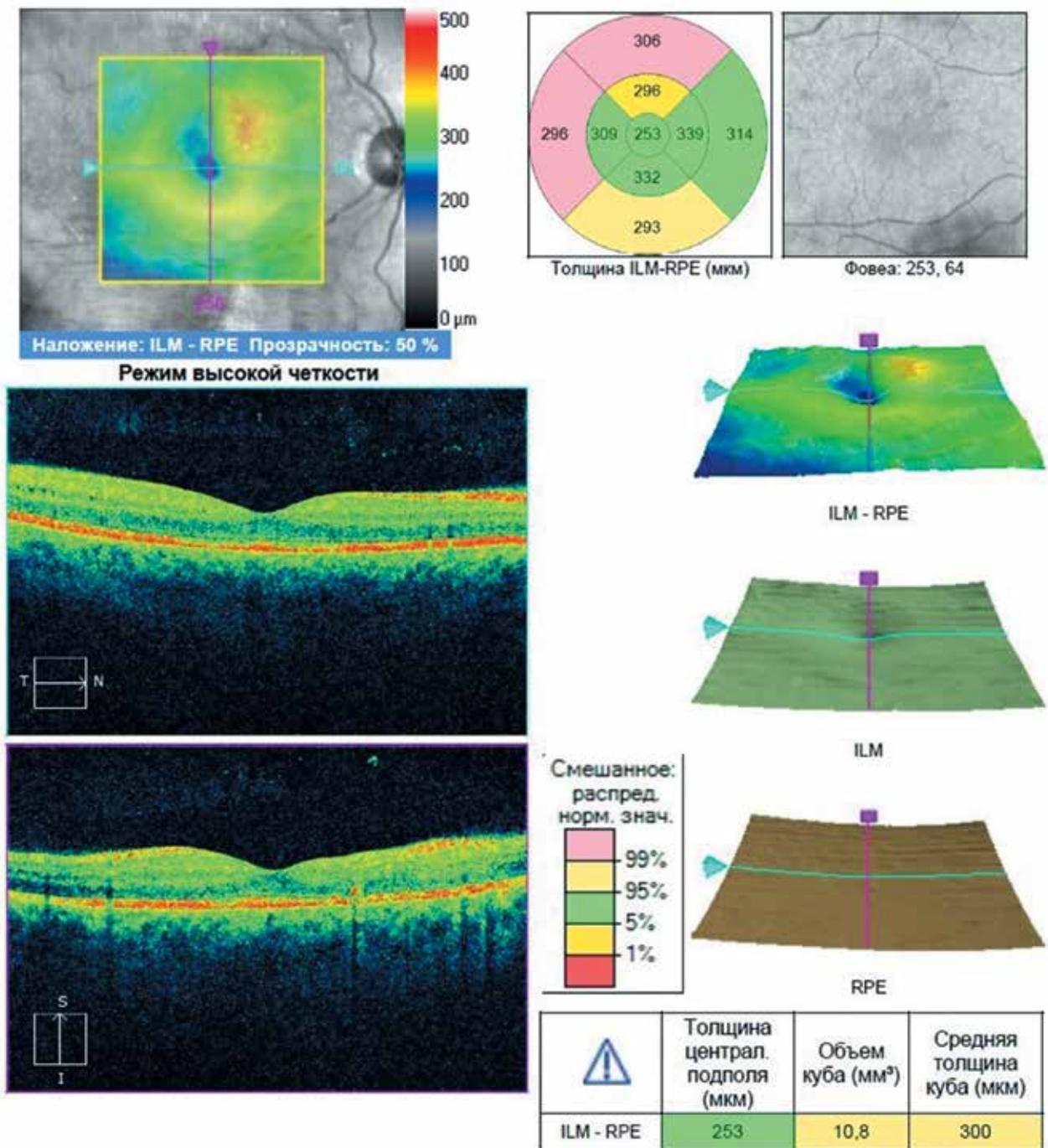


Рис. 3. ОКТ макулярной области правого глаза пациентки Н. Фокальный макулярный отек, увеличение объема макулы
Fig. 3. OCT of the macular area of the right eye of the patient N. Focal macular edema, an increase in the volume of the macula

ренной степени выраженности между содержанием Э в СЖ и следующими показателями ангио-ОКТ:

- «DS» – $r = -0,45$ ($p < 0,01$);
- «DF» – $r = -0,62$ ($p < 0,01$);
- «DP» – $r = -0,53$ ($p < 0,01$);
- «NEA» – $r = 0,69$ ($p < 0,01$);
- «CTX» – $r = -0,57$ ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие авторы утверждают, что последствия ПЭ в постродовом периоде могут создавать повышенный риск формирования сосудистой патологии [2, 21–27].

Нами выявлены различные варианты динамики содержания уровня Э в СЖ в 3-м триместре и в постродовом периоде, определена высокая степень его влияния на состояние сосудистого русла макулы и хориоидеи. Так, у большинства женщин основной группы уровень Э

в СЖ в 3-м триместре был невысок, в пределах от 1,0 до 3,8 нг/мл (38 чел., 83%). У 8 женщин с развившейся после родов сосудистой ретиальной патологией (17%) выявлены его наиболее высокие исходные значения в 3-м триместре (4,0–5,8 нг/мл). Показатели ангио-ОКТ в 3-м триместре у них оказались снижены, хотя значимо не отличались от 2-й подгруппы. Но характерным отличием 1-й подгруппы оказалось то, что через 6–9 мес. после родов в ней не произошло положительной динамики данных показателей, в отличие от 2-й подгруппы, где их значения к этому сроку приблизились к показателям контроля и 1-й группы сравнения (табл. 2).

Ввиду этого, можно утверждать, что вероятный патогенетический механизм формирования сосудистой ретиальной патологии после перенесенной ПЭ обусловлен ЭД. Данное утверждение подкрепляется выявленными умеренными корреляционными взаимосвязями между уровнем Э в СЖ и показателями ангио-ОКТ.

Патогенетический механизм ЭД реализуется ангиоспазмом, замедлением кровотока, снижением реологических свойств крови. Соответственно, высокий уровень Э повлек за собой расширение ретиальных ишемических полей, снижение толщины слоя хориоидеи, что объективно свидетельствует о снижении уровня гемодинамики в заднем отрезке глаза.

Результаты проведенных исследований показали, что повышение уровня Э в СЖ свыше 4,0 нг/мл (что имело место у всех 8 женщин 1-й подгруппы основной группы) создало высокий риск формирования сосудистой ретиальной патологии за счет вышеприведенных патогенетических механизмов (окклюзии ветвей ЦВС). Можно утверждать, что данный показатель является фактором высокого риска формирования сосудистой ретиальной патологии.

Но поскольку определение уровня Э в СЖ в клинических условиях затруднено, соответственно, объ-

ективными косвенными признаками риска сосудистых ретиальных расстройств, по нашему мнению, может являться отсутствие тенденции к нормализации через 6–9 мес. после родов сниженных в 3-м триместре показателей ангио-ОКТ.

Следует особо отметить тот факт, что у всех 8 женщин спустя 6–9 мес. после родов показатели ангио-ОКТ оказались сопоставимыми с таковыми 2-й группы сравнения, где уже сформировалась сосудистая ретиальная патология.

Полученные сведения имеют важное практическое значение, поскольку позволяют формировать группу повышенного риска формирования сосудистой ретиальной патологии среди женщин, перенесших ПЭ. Проведение их углубленного диспансерного наблюдения с проведением профилактического патогенетического лечения ЭД должно снизить риск развития сосудистой ретиальной патологии [28].

ВЫВОДЫ

1. Показатель уровня Э в СЖ отражает наличие и степень тяжести изменений изучаемых показателей ангио-ОКТ макулярной зоны.

2. У женщин с ПЭ в 3-м триместре беременности имело место статистически значимое повышение уровня Э в СЖ и ухудшение показателей ангио-ОКТ макулярной зоны. Через 6–9 мес. после родов средние значения показателей ангио-ОКТ в основной группе имели тенденцию к нормализации.

3. У женщин с венозными окклюзиями ветвей ретиальных вен выявлены статистически значимо повышенные значения уровня Э в СЖ в сравнении с контролем, сочетавшиеся со сниженными показателями ангио-ОКТ макулярной зоны.

4. У всех 8 женщин основной группы со сформированной через 1,5–3 года после родов сосудистой ретиальной патологией исходно имели место наиболее высокие значения уровня Э в СЖ (от 4,0

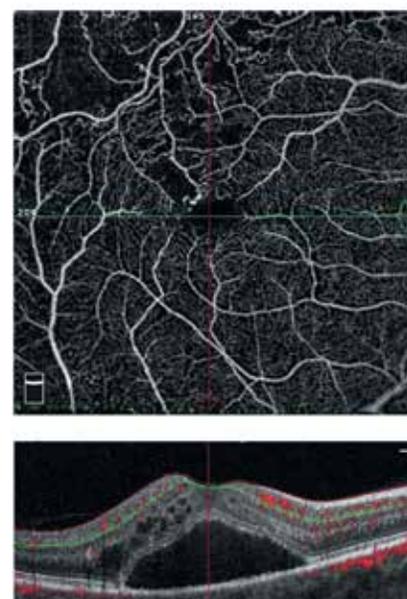


Рис. 4. Ангио-ОКТ и ОКТ макулярной области правого глаза пациентки М. Обширные зоны капиллярной неперфузии по ходу верхне-височной ветви центральной вены сетчатки, диффузный макулярный отек, субфовеальная отслойка нейроэпителия

Fig. 4. Angio-OCT and OCT of the macular area of the right eye of patient M. Extensive area of capillary non-perfusion along the superior temporal branch of the central retinal vein diffuse macular edema, subfoveal detachment of the neuroepithelium

до 5,8 нг/мл); спустя 6–9 мес. после родов сниженные показатели ангио-ОКТ отличались отсутствием значимой положительной динамики.

5. Вероятный патогенетический механизм формирования сосудистой ретиальной патологии у женщин с ПЭ в постродовом периоде реализуется через формирование и прогрессирование ЭД в регионарной сосудистой системе глаза, что выражается ангиоспазмом, формированием ишемических полей в макуле, уменьшением толщины хориоидеи.

6. Для формирования группы риска сосудистой ретиальной патологии в постродовом периоде у женщин с ПЭ необходимо выполнять ангио-ОКТ макулярной зоны в динамике: в 35–36 недель беременности и через 6–9 мес. после родов. Группой риска следует считать случаи отсутствия тенденции к нормализации через 6–9 мес. после родов показате-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей ангио-ОКТ в подгруппах со сформировавшейся сосудистой патологией заднего отрезка глаза и без нее

Table 2

Comparative characteristics of angi-OCT parameters in subgroups with a developed vascular pathology of the posterior segment of the eye and without it

| Подгруппы основной группы Subgroups of the main group | Эндотелин-1 в слезной жидкости в 3-м триместре, нг/мл/ Endothelin-1 in lacrimal fluid in the 3rd trimester, ng/ml | Ангио-ОКТ / Angio-OCT | | | | | Субфовеальная толщина хориоидеи, мкм Subfoveal thickness of the choroid, μm |
|--|--|------------------------|------------------|----------------------|--------------------|-------------|--|
| | | Density Superficial, % | Density Fovea, % | Density Parafovea, % | Non Flow Area, мм2 | | |
| 3 триместр беременности / 3rd trimester of pregnancy | | | | | | | |
| 1-я подгруппа 1st subgroup (N=8) | 4,7±0,5 (4,0-5,8) | 42,7±2,5 | 17,8±3,0 | 33,9±3,1 | 0,539±0,127 | 225±16 | |
| 2-я подгруппа 2nd subgroup (N=38) | 2,2±0,7 (1,0-3,8) | 43,2±2,2 * | 18,2±3,5 * | 35,2±3,9 * | 0,529±0,179 * | 229±15 * | |
| 6-9 мес. после родов / 6-9 months after birth | | | | | | | |
| 1-я подгруппа 1st subgroup (N=8) | - | 43,9±3,1 | 16,8±3,4 | 32,3±3,1 | 0,556±0,074 | 224±14 | |
| 2-я подгруппа 2nd subgroup (N=38) | - | 49,1±2,3 | 29,4±5,5 | 45,5±3,9 | 0,441±0,090 | 277±19 | |

Примечание: * статистически значимые отличия от соответствующей подгруппы в период 6-9 мес. после родов (p<0.01).

Note: * statistically significant differences from the corresponding subgroup in the period of 6-9 months after delivery (p<0.01).

лей ангио-ОКТ, сниженных в 3-м триместре: DS, DF, DP, CTX, а также повышенного показателя NFA. Женщинам, входящим в группу риска, необходимо проводить диспансерное наблюдение у офтальмолога, назначать курсы профилактической терапии, направленной на коррекцию ЭД (антиоксиданты, ретинопротекторы). Такой подход, вероятно, способен снизить риск развития сосудистой ретинопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Блощинская И.А., Помыткина Н.В., Коленко Л.Е. Закономерности морфометрического состояния макулы при преэклампсии, их клиническое значение Тихоокеанский медицинский журнал. 2018;2: 59-62. [Kolenko OV, Sorokin EL, Bloshchinskaya IA, Pomytkina NV, Kolenko LE. Regularities of the morphometric parameters of macula at preeclampsia and their clinical significance. Pacific Medical Journal. 2018;2: 59-62. (In Russ.)] doi: org/10.17238/pmj1609-1175.2018.2.59-62.
2. Рубахова Н.Н. Оценка функционального состояния печени и почек у женщин, перенесших позд-

ний гестоз. Медицинский журнал. 2009;2: 105-108. [Rubakhova NN. Evaluation of the functional state of the liver and kidneys in women who underwent a late gestosis. Medical journal. 2009;2: 105-108 (In Russ.)]

3. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акушерство и гинекология. 2008;5: 3-7. [Sukhikh GT, Vikhlyeva EM, Vanko LV, Khodzhaeva ZS, Shurshalina AV, Kholin AM. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology. Obstetrics and Gynecology. 2008;5: 3-7 (In Russ.)]

4. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(5): 599-603. [Sergeeva ON, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Rogozhina IE, Glukhova TN. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by preeclampsia. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015;70(5): 599-603 (In Russ.)] doi: org/10.15690/vramn.v70.i5.1448.

5. Астахова Ю.С., Тульцева С.Н., Титаренко А.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016;15(4): 5-16. [Astakhova YuS, Tultseva SN, Titarenko AI. The role of endothelium dysfunction in the pathogenesis of vascular ocular diseases. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2016;15(4): 5-16 (In Russ.)] doi: org/10.24884/1682-6655-2016-15-4-5-16.

6. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008;2: 68-70. [Astakhov YuS, Akopov

EL, Nefedova DM. Vascular risk factors in primary open angle - glaucoma. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2008;2: 68-70 (In Russ.)]

7. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;4: 26-30. [Manukhina EB, Malyshev IYu, Buvaltseva VI. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: correction mechanisms and ways. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2003;4: 26-30 (In Russ.)]

8. Маргазин В.А., Носкова А.С. Физическая реабилитация и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1): 95-99. [Margazin VA, Noskova AS. Physical rehabilitation and endothelial dysfunction in coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(1): 95-99 (In Russ.)]

9. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(6-2): 98-101. [Namakanov BA, Rasulova MM. Endothelial dysfunction in arterial hypertension - cardiovascular complication risk factor. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(6-2): 98-101 (In Russ.)]

10. Тульцева С.Н. Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2009;2(1): 4-11. [Tultseva SN. Endothelial regulators of fibrinolysis in patients with retinal vein thrombosis. Ophthalmology Journal. 2009;2(1): 4-11 (In Russ.)]

11. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клиническая фармакология и терапия. 2005;14(3): 85-88. [Yuschuk EN, Vasyuk YuA,

Khadzegova AB, Filippova PG, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kulikova KG, Dudarenko OP. Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and methods for its correction. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2005;14(3): 85–88 (In Russ.).

12. Lee NY, Park HY, Park CK, Ahn MD. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma. *Current Eye Research*. 2012;37(12): 1121–1126. doi.org/10.3109/02713683.2012.725798.

13. Polak K, Luksch A, Frank B, Jandrasits K, Polska E, Schmetterer L. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Experimental Eye Research*. 2003;76(5): 633–640. doi.org/10.1016/s0014-4835(02)00312-3.

14. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пшеничных В.В. Состояние глазного дна у беременных с ОПГ-гестозом. *Офтальмологический журнал (Украина)*. 2006;3: 206–208. [Kolenko OV, Sorokin EL, Pshenichnov MV. Condition of the fundus in pregnant women with OPG-gestosis. *Ophthalmology Journal (Ukraine)*. 2006;3: 206–208 (In Russ.).]

15. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;2: 48–52. [Kolenko OV, Sorokin EL, Egorov VV. Studying of patterns of dynamics of macular retina micromorphometric indicators in pregnant women at pathological pregnancy in interrelation with gestosis severity. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;2: 48–52 (In Russ.).]

16. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Блошинская И.А., Помыткина Н.В., Коленко Л.Е. Состояние области макулы у женщин при эклампсии и после родов. *Офтальмологический журнал*. 2015;3: 47–53. [Kolenko OV, Sorokin EL, Egorov VV, Bloshchinskaya IA, Pomytkina NV, Kolenko LE. The state of the macular area in women with preeclampsia and after delivery. *Ophthalmology Journal*. 2015;3: 47–53 (In Russ.).] doi.org/10.31288/oftalmolzh201534753.

17. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Изучение возможной причинной связи между формировани-

ем острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом. *Бюллетень СОРАМН*. 2009;4: 85–87. [Kolenko OV, Sorokin EL. Astudy of the possible causal relations hip bet ween the formation of acute vascular pathology of the eyein women and the transferred OPG-gestosis. *Byulletin SORAMN*. 2009;4: 85–87 (In Russ.).]

18. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;64(4): 7–11. [Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya S.D. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Siberian Medical Review*. 2010;64(4): 7–11 (In Russ.).]

19. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» / Под ред. Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмаковой. 2016. [Adamyany LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Clinical recommendations (protocol of treatment) «Hypertensive disorders during pregnancy, in childbirth and the postpartum period. Pre-eclampsia. Eclampsia» / Ed. Adamyany LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV. 2016.] http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnyye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode_preeklampsiya_eklampsiya.pdf.

20. Шпак А.А., Коробкова М.В., Баласанян В.О. Нормативные базы данных приборов для оптической когерентной томографии (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2017;4: 87–91. [Shpak AA, Korobkova MV, Balasanyan VO. Normative databases for optical coherence tomography (Literature review). *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2017;4: 87–91 (In Russ.).] doi.org/10.25276/0235-4160-2017-4-87-91.

21. Васильева З.В., Тягунова А.В. Отдаленные последствия и реабилитация женщин, перенесших тяжелые формы гестоза. *Российский медицинский журнал*. 2000;1: 24–26. [Vasilyeva ZV, Tyagunova AV. Long-term consequences and rehabilitation of women who underwent severe forms of gestosis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2000;1: 24–26 (In Russ.).]

22. Мериакри А.В. Предупреждение последствий ОПГ-гестоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 1995;5(4): 4–9. [Meriakri AV. Prevention of consequences of OPG-gestosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 1995;5(4): 4–9 (In Russ.).]

23. Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюренков И.Н. Последствия гестоза (преэклампсии). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(2): 13–18. [Perfilova VN, Mikhailova LI, Tyurenkov IN. Consequences of gestosis (preeclampsia). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(2): 13–18 (In Russ.).]

24. Симанов И.В., Шалина Р.И. Состояние здоровья женщин после перенесенного гестоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004;3(5): 59–63. [Simanov IV, Shalina RI. Women's level of health after endured gestosis. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2004;3(5): 59–63 (In Russ.).]

25. Valdiviezo C, Garovic VD. Preeclampsia and hypertensivedisease in pregnancy: Their contributions to cardiovascular risk. *Clinical Cardiology*. 2012;35(3): 160–165. doi.org/10.1002/clc.21965.

26. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Seminars In Nephrology*. 2011;31(1): 111–122. doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.010.

27. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians' knowledgeof future vascular disease in women with preeclampsia. *Pregnancy In Hypertension*. 2011;31(1): 50–58. doi.org/10.3109/10641955.2010.544955.

28. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Бердаков Ю.Н., Пашенцев Я.Е. Эффективность профилактического лечения женщин, входящих в группу повышенного риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза после перенесенной преэклампсии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019;2: 46–50. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzaev NS, Chizhova GV, Fil AA, Berdakov YuN, Pashentcev YaE. The effectiveness of prophylactic treatment of women in the group at increased risk of developing vascular pathology of the posterior segment of the eye after preeclampsia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019;2: 46–50 (In Russ.).]

Поступила 15.03.2019

КНИГИ



Байбородов Я.В.

Хирургия патологии витреомакулярного интерфейса

Хирургия патологии витреомакулярного интерфейса / Я.В. Байбородов, Л.И. Балашевич. – М.: Офтальмология, 2019. – 180 с.: ил.

Монография посвящена проблеме патологии витреомакулярного интерфейса, вызываемой витреальными тракциями и проявляющейся в виде эпиретинального фиброза, макулярных рывов и макулярного отека. Рассмотрены варианты течения макулярного тракционного синдрома, а также методы хирургического лечения данной патологии. Авторы излагают разработанную ими концепцию дифференцированного подхода к объему хирургических вмешательств в зоне витреомакулярного интерфейса в зависимости от типа и стадии проявления синдрома. Для офтальмологов, витреоретинальных хирургов, аспирантов и клинических ординаторов.

Адрес издательства «Офтальмология»: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А. Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09. E-mail: publish_mntk@mail.ru

Результаты нехирургического лечения витреомакулярной тракции с применением бактериальной коллагеназы

П.В. Лыскин, В.Д. Захаров, А.А. Шпак, М.И. Згоба, И.Р. Макаренко

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

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить эффективность разработанного метода нехирургического лечения витреомакулярной тракции (ВМТ) различной протяженности с применением препарата бактериальной коллагеназы отечественного производства.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 65 случаев ВМТ протяженностью от 20 до 3100 мкм. ВМТ была в 22 случаях изолированной, а в 43 случаях – осложненной макулярным отверстием (МО) (29 глаз) или эпиретинальным фиброзом (14 глаз).

Результаты. В 3 случаях (4,6%) в течении трех месяцев после установления диагноза произошло самопроизвольное разрешение тракции с восстановлением макулярного профиля. В 48 случаях (73,9%)

было достигнуто устранение ВМТ после лечения. На 14 глазах (21,5%) ВМТ устранить не удалось. В 15 случаях после лечения удалось добиться не только устранения ВМТ, но и закрытия МО. На 9 глазах удалось добиться разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза с улучшением остроты зрения.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали, что разработанная методика нехирургического лечения ВМТ может быть методом выбора в лечении как изолированной, так и осложненной ВМТ.

Ключевые слова: витреомакулярная тракция, ферментный витреолизис, бактериальная коллагеназа. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. 2019;3:72–77.

ABSTRACT

Results of vitreomacular traction non-surgical treatment using bacterial collagenase

P.V. Lyskin, V.D. Zakharov, A.A. Shpak, M.I. Zgoba, I.R. Makarenko

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Purpose. To study the efficacy of a developed method of non-surgical treatment of vitreomacular traction (VMT) using the bacterial collagenase.

Material and methods. The study group included 65 cases of VMT with a length from 20 to 3100 μm. The VMT was isolated in 22 cases, and it was complicated in 43 cases: by macular hole (29 eyes) or epiretinal fibrosis (14 eyes).

Results. In 3 cases (4.6%) within three months after the diagnosis there was a spontaneous resolution of traction with the restoration of the macular profile. In 48 cases (73.9%) an elimination of VMT after the treatment was achieved. In 14 cases (21.5%) VMT could not be eliminated.

In 15 cases it was possible to achieve not only the elimination of VMT, but also the closure of macular hole. In 9 cases, it was possible to achieve the resolution of VMT and epiretinal fibrosis with the improved visual acuity.

Conclusion. The obtained results showed that the developed method of non-surgical treatment of VMT can be the method of choice in the treatment of both isolated and complicated VMT of any length.

Key words: vitreomacular traction, enzyme vitreolysis, bacterial collagenase. ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:72–77.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения витреомакулярной тракции (ВМТ) является хирургическое вмешательство с применением

витрэктомии. Проведение витрэктомии наравне с быстрым и практически гарантированным результатом имеет и свои недостатки. Степень хирургического риска пропорциональна объему хирургического вмешательства. Результаты мета-

анализа публикаций, посвященных витрэктомии, выполненной только по поводу ВМТ, показали относительно высокую частоту осложнений [1]. Из интраоперационных ос-



ложнений зарегистрированы интра- и ретикулярные петехиальные геморрагии в 5,6%, возникновение периферических разрывов сетчатки в 1,6% случаев. В послеоперационном периоде отмечено развитие катаракты (34,7% случаев), эпиретинальной мембраны в макулярной области (5,71%), отслойки сетчатки (4,85%), рецидива эпиретинальной мембраны (1,44%), кистозного макулярного отека (1,72%), синдрома Ирвина-Гасса (1,44%), сквозного макулярного отверстия (1,44%), изменений в ретинальном пигментном эпителии (1,15%). За исключением развития катаракты, суммарная частота послеоперационных осложнений составляла 20,9%, в том числе около 5% приходилось на долю отслойки сетчатки. В современной российской хирургической практике интравитреальные вмешательства проводятся на высоком технологическом уровне, соответствующем общемировым стандартам. Тем не менее, приводимый анализ послеоперационных осложнений показывает, что частота и разнообразие осложнений, возникающих после витрэктомии, вызывает определенную настороженность и подвигает к поиску и использованию менее инвазивных методов лечения ВМТ, особенно если у пациента исходно высокая острота зрения.

Преимущества нехирургического лечения ВМТ очевидны. Несопоставимы материальные затраты на проведение хирургического лечения с затратами на амбулаторно производимую интравитреальную инъекцию. Кроме того, нельзя не отметить существенно меньший риск возникновения интра- и послеоперационных осложнений. Именно этими фактами обусловлен общемировой интерес к микроинвазивному нехирургическому лечению ВМТ. В настоящее время в зарубежной практике активно применяется технология лечения ВМТ интравитреальным введением мокриплазмона. Указанный препарат, получаемый с использованием генно-модифицирующих технологий, представляет собой усечен-

ную часть человеческого плазмона, в котором оставлена только активная протеолитическая часть белка. По мнению производителей окриплазмин за счет протеолитической активности разрушает белки, обеспечивающие связь стекловидного тела с поверхностью сетчатки (ламинин и фибронектин), кроме того, имеются упоминания о том, что окриплазмин может разрушать коллаген стекловидного тела [2]. В результате разрушения связи стекловидного тела с поверхностью сетчатки происходит задняя отслойка стекловидного тела и устранение тракционного воздействия, что и дает лечебный эффект. Однако в отечественной практике применение окриплазмона невозможно, так как отсутствует его регистрация для применения на территории РФ.

В связи с актуальностью и высоким интересом к нехирургическому лечению ВМТ, был разработан метод нехирургического лечения ВМТ с применением интравитреального введения бактериальной коллагеназы отечественного производства [3, 4].

Бактериальная коллагеназа утверждена для применения в клинической практике для лечения широкого спектра патологических состояний, в том числе для интравитреального введения в 1983 г. [5].

В 2016 г. в аспекте интравитреального применения бактериальной коллагеназы в хирургическом лечении отслойки сетчатки Письменской В.А. показана возможность безопасного интравитреального применения препарата в дозе 30 КЕ и экспозиции 10 минут [6]. Исследование цитотоксичности препарата в широком диапазоне дозы и экспозиции, проведенные в 2018 г., показали, что дозировка препарата до 15 КЕ / 100 мкл (150 КЕ / 1 мл) не несет в себе потенциальной опасности токсического воздействия на биологические ткани при максимальной экспозиции. Доза в 30 КЕ / 100 мкл (300 КЕ / 1 мл) может оказать незначительное токсическое воздействие на окружающие ткани при условии максимальной экспозиции, которая составила 24 часа [7].

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность разработанного метода нехирургического лечения ВМТ различной протяженности с применением препарата бактериальной коллагеназы отечественного производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 63 пациента (65 глаз), из них 61 – женщины, 2 – мужчины. Возраст пациентов составил от 44 до 83 лет (средний возраст 66,9±5,5 года). Длина глаза была в диапазоне от 19,90 до 24,98 мм (среднее значение 23,01±1,62 мм). В 7 случаях (10,7%) глаза были артифактными.

Всем пациентам были проведены общие и специальные методы обследования. Острота зрения была от 0,1 до 1,0 (среднее значение 0,49±0,08). Внутриглазное давление находилось в пределах нормальных значений (17,8±2,4 мм рт.ст.). Во всех случаях ВМТ была диагностирована методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Длительность существования ВМТ была от 3 до 24 мес. Протяженность ВМТ варьировала от 20 до 3100 мкм.

После предварительной пробы на переносимость препарата за 48 часов до лечения пациентам проводилась инъекция 0,1 мл раствора бактериальной коллагеназы, содержащей 5 КЕ (кlostридиальных единиц) фермента.

Предварительно раствор приготавливали с использованием сбалансированного солевого раствора BSS. Методика введения аналогична инъекции ингибиторов ангиогенеза.

Пациентам было рекомендовано применение раствора пиклоксидина в виде глазных капель в течении

Для корреспонденции:

Лыскин Павел Владимирович,
канд. мед. наук, науч. сотрудник
ORCID ID: 0000-0002-5189-322X
E-mail: pplyskin@yahoo.com

5 дней после процедуры. Контрольный осмотр выполняли в первый, третий и седьмой дни после процедуры. Оценку результатов проводили через 1 мес. после инъекции по данным максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и ОКТ.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Показатели приведены в формате $M \pm \sigma$, где: M – среднее значение показателя, σ – стандартное отклонение. Все показатели имели нормальное распределение. Количественные показатели сравнивали с использованием t -критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 65 случаев ВМТ. В 3 случаях (4,6%) произошло самопроизвольное разрешение тракции с восстановлением макулярного профиля. В 48 случаях (73,9%) было достигнуто устранение ВМТ после лечения. В 14 случаях (21,5%) ВМТ устранить не удалось.

В 22 случаях, в том числе в 3 случаях, где произошло самопроизвольное разрешение ВМТ, наблюдалась изолированная ВМТ, в 43 случаях наблюдалась осложненная ВМТ. В связи с этим нами была проведена оценка эффективности предлагаемой методики у пациентов с осложненной ВМТ для определения возможности применения бактериальной коллагеназы у таких пациентов.

В 29 случаях (44,6%) ВМТ сочеталась с МО с минимальным диаметром от 50 до 545 мкм. Из них в 15 случаях (51,7%) после лечения удалось добиться не только устранения ВМТ, но и закрытия МО (диаметр от 100 до 545 мкм), в 12 случаях (41,4%) удалось добиться устранения тракции, но без закрытия МО (диаметр от 50 до 350 мкм). В 2 случаях (6,9%) не удалось достигнуть устранения тракции

и соответственно закрытия МО (диаметр 230 и 530 мкм).

В 14 случаях (21,5%) витреомакулярная тракция сочеталась с эпиретинальным фиброзом. Из них в 9 случаях (64,3%) удалось добиться разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза с улучшением остроты зрения. После лечения пациенты не предъявляли жалоб на метаморфопсии и зрительный дискомфорт. В 5 случаях (35,7%) не отмечено разрешения ВМТ и эпиретинального фиброза.

Полученные данные показывают, что предлагаемая методика может быть использована не только в случаях изолированной ВМТ, но и в осложненных случаях, при сочетании с МО или эпиретинальным фиброзом. При этом в ряде случаев удается добиться излечения обоих патологических комбинаций, не прибегая к хирургическому лечению.

Проводили оценку МКОЗ до лечения и не ранее чем через 1 мес. после. У всех пациентов МКОЗ до лечения составила в среднем $0,48 \pm 0,23$, после лечения $0,65 \pm 0,25$. В среднем МКОЗ повысилась на $0,17 \pm 0,21$ ($p < 0,001$).

Была исследована возможная взаимосвязь между протяженностью фиксации СТ к сетчатке в макулярной области и исходом лечения. В 48 случаях, где удалось добиться разрешения ВМТ, протяженность фиксации СТ к сетчатке в макулярной области варьировала от 20 до 3100 мкм и в среднем составила $581,2 \pm 419,5$ мкм. В 14 случаях, где после лечения ВМТ сохранилась, протяженность фиксации СТ к сетчатке варьировала от 100 до 1500 мкм и в среднем составила $446,3 \pm 361,3$ мкм. Различия в протяженности фиксации между двумя группами статистически не значимы ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии влияния протяженности ВМТ на исход лечения. Был проведен регрессионный анализ влияния протяженности ВМТ на исход лечения. Корреляционная связь слабая положительная ($r = 0,04$). Статистическая значимость коэффициента корреляции низкая ($p > 0,05$), что опровергает возможное предположение о влиянии протяженности

фиксации СТ в макулярной области на исход лечения.

В некоторых случаях наблюдались побочные эффекты. В 19 случаях (27,7%) наблюдалось помутнение стекловидного тела, которое полностью проходило к моменту контрольного осмотра без дополнительного лечения. В 17 случаях (26,2%) были отмечены петехиальные кровоизлияния в сетчатке, которые также рассасывались в течение месяца после проведенного лечения и не требовали специальной терапии. В 4 (6,2%) случаях развилась асептическая воспалительная реакция, приведшая к образованию иридохрусталиковых синехий. Этим пациентам дополнительно назначали инстилляцию мидриатика и противовоспалительную терапию, что приводило к купированию побочного эффекта.

В 3 случаях (4,6%) после успешного разрешения витреомакулярной тракции произошло смещение стекловидного тела кпереди с развитием вторичной внутриглазной гипертензии. Этим пациентам было проведено хирургическое лечение: витрэктомия с ленсаэктомией и имплантацией интраокулярной линзы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с отсутствием аналогичных методик лечения ВМТ в отечественной практике возможным было сравнение эффективности лечения с аналогичной зарубежной методикой. По данным различных исследователей эффективность лечения ВМТ с применением окриплазмона колеблется в довольно широких пределах от 26,5% [8] до 71% [9]. Рандомизированные мультицентровые исследования демонстрируют следующую результативность: MIVI-TRUST – 26,5% [8], OASIS – 41,7% [10, 13]; ORBIT – 45,8% [11, 13]; нерандомизированное исследование OVID-1 – 47,4% [12, 13]. Разброс показателей результативности объясняется различными критериями отбора пациентов [13]. Рекомендации по отбору пациентов с ВМТ для получения максимальной

результативности лечения предложены William E. Smiddy [14]: «для достижения максимальной результативности, в случае наличия макулярного отверстия, оно должно быть минимального размера, ВМТ короткой протяженности, желательное отсутствие сопутствующей эпиретинальной мембраны, желательное факичный пациент женского пола. Пациенты с большими макулярными отверстиями, обширной ВМТ, сопутствующими эпиретинальными мембранами больше подходят для проведения им витрэктомии». Противопоказанием к применению окриплазмана является сочетание ВМТ с эпиретинальным фиброзом, при котором, по мнению производителей, применение препарата мало или неэффективно. К настоящему времени в Европе и Америке произведено более 25000 лечебных процедур, на основании анализа которых показана ограниченная эффективность препарата в лечении ВМТ. В России применение препарата невозможно из-за отсутствия регистрации к применению.

Применение бактериальной коллагеназы показало более высокую эффективность (73,9%) по сравнению с окриплазмином. При этом препарат возможно применять при любой протяженности ВМТ, сопутствующих эпиретинальном фиброзе или макулярном отверстии диаметром до 550 мкм. Таким образом, применение бактериальной коллагеназы может быть методом выбора в лечении ВМТ, в том числе в случаях сочетания с эпиретинальным фиброзом или макулярным отверстием.

Полученные результаты иллюстрируются клиническими примерами.

Клинический пример 1. Пациентка Н., 68 лет, обратилась с жалобами на появление искажений при рассмотрении предметов правым глазом около 18 мес. назад. МКОЗ 0,8. Длина передне-задней оси глаза 22,69 мм. Центральное и периферическое поле зрения без особенностей. При биомикроскопии изменений не обнаружено. По данным ОКТ выявлено

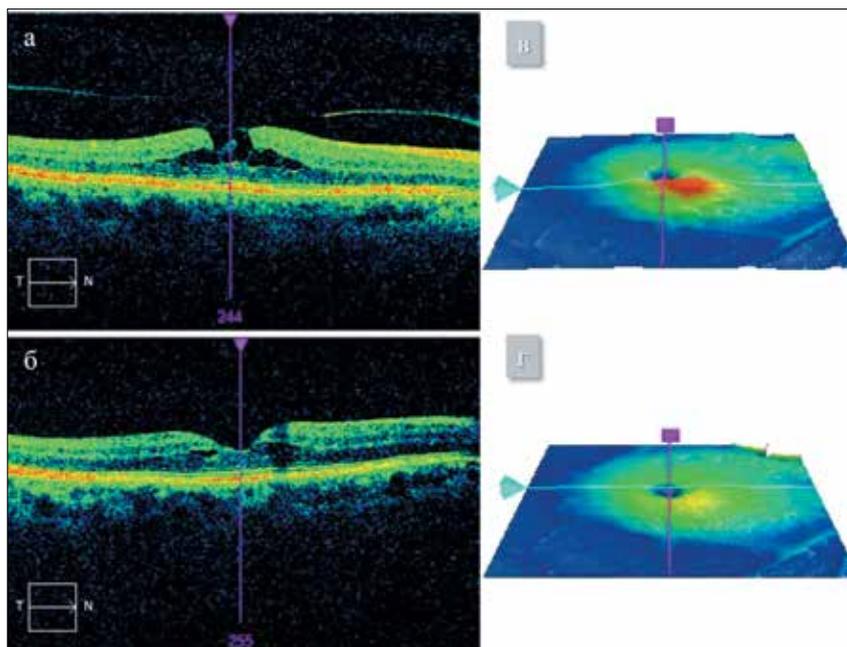


Рис. 1. ОКТ сетчатки пациентки Н. до (а, в) и после лечения (б, г). Слева – горизонтальные сканы сетчатки (а, б), справа – карты толщины сетчатки (в, г)

Fig. 1. Patient N., female, OCT of the retina before (a, b) and after treatment (b, d). Left – horizontal retinal scans (a, b), right – retinal thickness maps (b, d)

на ВМТ протяженностью 1603 мкм с формированием ламеллярного МО (рис. 1а, в). Проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. При осмотре на 1, 3, 5 и 7 дни после лечения жалоб не предъявляла, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ и сетчатка без особенностей. Через 1 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения, исчезновение искажений предметов. МКОЗ 0,9. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ, макулярный профиль практически полностью восстановлен, сохраняются 2 небольшие интравитреальные кисты (рис. 1б, г).

Клинический пример 2. Пациентка Т., 70 лет. Жалобы на искажения букв и контуров предметов, снижение остроты зрения на правый глаз. МКОЗ 0,3. Глаз артефакичный, длина оси 22,34 мм. Офтальмоскопически особенностей не выявлено. По данным ОКТ обнаружена ВМТ протяженностью около 3000 мкм, фик-

сация многофокусная, вызывающая обширную деформацию сетчатки в фoveальной области (рис. 2а). Было проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. В ранние сроки наблюдения осложнений или побочных явлений не выявлено. Пациентка жалоб не предъявляла. Через 1 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения, исчезновение метаморфопсии. МКОЗ 0,6. Офтальмоскопически патологических изменений не выявлено. По данным ОКТ: устранение ВМТ с сохранением интравитреальной кисты в макулярной области сетчатки (рис. 2б). При динамическом наблюдении через 2 мес. отмечено уменьшение интравитреальной кисты и улучшение МКОЗ до 0,7 (рис. 2в). При осмотре через 11 мес. жалоб нет, офтальмоскопически глаз без особенностей. МКОЗ 0,8. По данным ОКТ макулярный профиль полностью восстановился (рис. 2г).

Клинический пример 3. Пациент Н., 72 лет, обратился с жалобами на ухудшение зрения на правый глаз. Глаз фа-

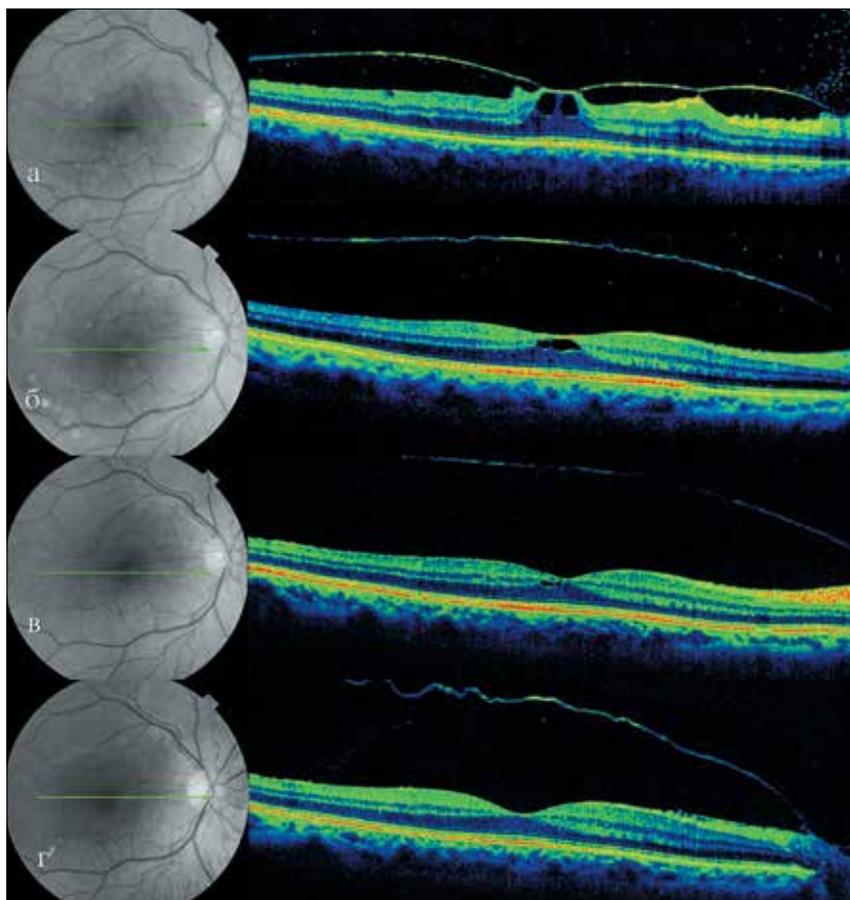


Рис. 2. Пациентка Т. ОКТ макулярной области правого глаза в динамике: а) до лечения: ВМТ с многофокусной фиксацией; б) через 1 мес. от начала лечения; в) через 2 мес.; г) через 11 мес.

Fig. 2. Patient T, female, OCT of the right eye's macular area in dynamics: а) before treatment: VMT with multifocus fixation; б) 1 month from the beginning of treatment; в) 2 months; д) 11 months

кичный. МКОЗ 0,3. Передние отделы без особенностей. Начальная сенильная катаракта. Среды прозрачны. При офтальмоскопии глазного дна определяется атрофия пигментного листка, множественные друзы. По данным ОКТ диагностирована витреомакулярная тракция протяженностью 411 мкм, деформация макулы, отек сетчатки и формирование микрокист сетчатки в зоне патологической фиксации СТ. Наравне с изменениями в сетчатке зарегистрирована отслойка хориоидеи в проекции макулы, характерная для субретинальной неоваскулярной мембраны (рис. 3а). Наравне с ВМТ у пациента выявлена сопутствующая СНМ. Произведена интравитреальная инъекция бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. На следующий день жалоб не предъ-

являет. При осмотре среды прозрачны, петехиальные кровоизлияния в макулярной области и у ДЗН. Через семь дней на ОКТ-сканограмме зарегистрированы положительные изменения. Уменьшилась протяженность и плотность фиксации ВМТ, степень тракционной деформации макулы. Микрокровоизлияния без отрицательной динамики (рис. 3б). При осмотре через 2 мес. от начала лечения пациент отметил улучшение остроты зрения. МКОЗ 0,4. Офтальмоскопически кровоизлияния резорбировались. По данным ОКТ ВМТ устранена, макулярный профиль близок к нормальному, интравитреальные кисты отсутствуют, полость в субхориоидальном пространстве существенно уменьшилась (рис. 1в). При осмотре через 5 мес. от начала лечения паци-

ент отмечает дальнейшее улучшение зрения. МКОЗ 0,6. Офтальмоскопически дополнительных патологических изменений не выявлено. По данным ОКТ профиль макулярной области соответствует норме, за исключением ОКТ признаков имеющихся друз (рис. 3г). За время наблюдения лечение антивазопролиферативными препаратами не проводилось. Признаков прогрессирования СНМ нет.

Клинический пример 4. Пациентка У., 64 года. Предъявляла жалобы на ухудшение зрения левого глаза около полугода. МКОЗ 0,2. Глаз факичный, ось 23,14 мм. Периферическое поле зрения соответствует норме. Офтальмоскопически в макулярной области выявлено отверстие. По данным ОКТ выявлена ВМТ протяженностью 267 мкм и макулярное отверстие диаметром 233 мкм (рис. 4а). Проведено интравитреальное введение раствора бактериальной коллагеназы в дозе 5 КЕ. На протяжении недели после лечения жалоб нет, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. Через 1,5 мес. после лечения пациентка отметила улучшение зрения. МКОЗ 0,75. ВГД 18 мм рт.ст. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ с восстановлением макулярного профиля сетчатки и закрытием макулярного отверстия (рис. 4б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интравитреальное введение бактериальной коллагеназы – эффективный нехирургический способ лечения ВМТ, позволяющий более чем в 70% случаев обеспечить устранение ВМТ с улучшением зрительных функций. Помимо устранения ВМТ, удается добиться закрытия МО, ассоциированных с ВМТ в 50% случаев и разрешения эпиретинального фиброза в 64% случаев. Предлагаемая методика может быть использована как метод выбора или методика первого этапа в лечении ВМТ.

ЛИТЕРАТУРА

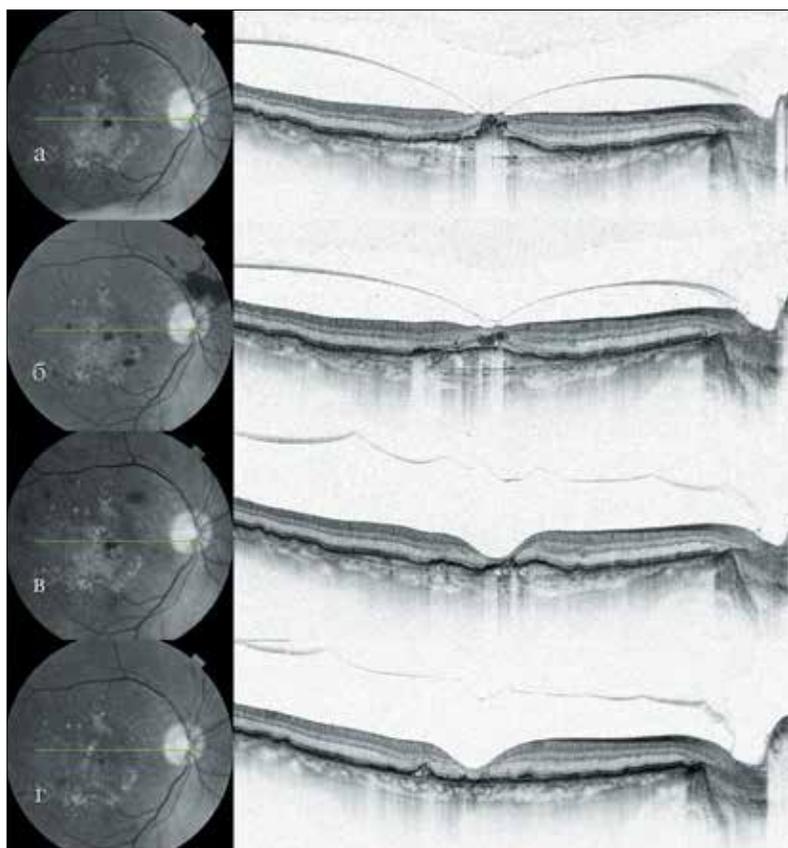


Рис. 3. ОКТ-сканогаммы пациента Н. до и после лечения: а) ОКТ макулярной области до лечения; б) через 7 дней после лечения; в) через 2 мес. от начала лечения; ВМТ устранена, макулярный профиль приблизился к нормальному; г) через 5 мес. от начала лечения, произошло восстановление профиля макулы, ОКТ признаки наличия друз

Fig. 3. OCT scans of patient N., male, before and after treatment: a) OCT of the macular area before treatment; b) 7 days after the treatment; c) 2 months after the treatment; VMT is eliminated, the macular profile is close to a normal one; d) 5 months after the treatment, there was a restoration of the macular profile, drusen

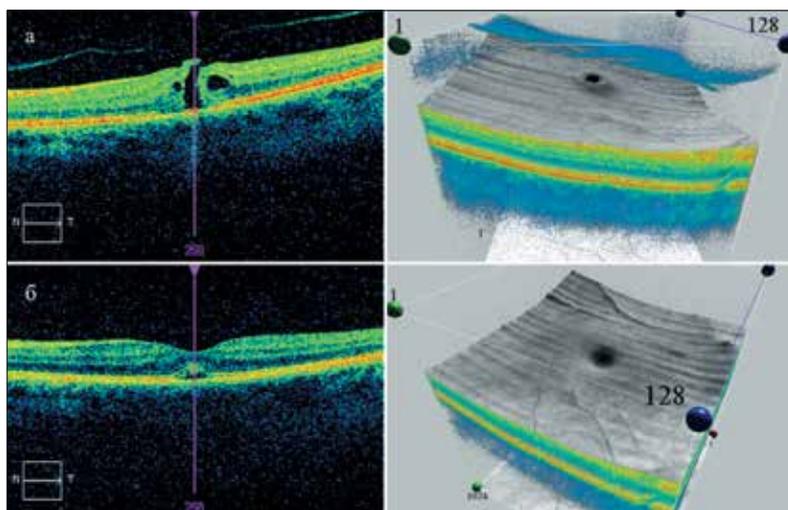


Рис. 4. ОКТ-сканогамма (слева) и 3D-реконструкция поверхности макулярной области сетчатки (справа) до (а) и после (б) лечения

Fig. 4. OCT-scan (left) and 3D reconstruction of the macular retina surface (right) before (a) and after (b) treatment

1. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Prevost AT, Simpson AR, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for vitreomacular traction syndrome: A systematic review and metaanalysis of safety and efficacy. *Retina*. 2013;33(10): 2012–2017. doi:10.1097/IAE.0b013e3182a6b3e2.
2. Highlights of Prescribing Information – FDA. <http://jetrea.com/JETREAPrescribingInformation.pdf>. Ссылка активна на 14.08.2019 (Accessed August, 14.2019).
3. Патент РФ № 2619991. Бюл. 2017; 15. Лыскин П.В. Способ лечения витреомакулярного тракционного синдрома. Доступно по: <http://www1.fips.ru/registers-doc-view/fipservlet>. Ссылка активна на 14.08.2019. [Patent RUS № 2619991. Byul. 2017;15. Lyskin PV. Sposob lecheniya vitreomakulyarnogo traktsionnogo sindroma. Accessed August, 14.2019 (In Russ.)]
4. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Микроинвазивное нехирургическое лечение витреомакулярной тракции. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4): 846–849. [Lyskin PV, Zakharov VD, Shpak AA, Zgoba MI. Mikroinvazivnoe nekhirurgicheskoe lechenie vitreomakulyarnoi traktsii. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2018;14(4): 846–849 (In Russ.)]
5. Приказ Минздрава СССР от 04.08.1983 г. № 914 «О разрешении к медицинскому применению новых лекарственных средств и стандартов, применяемых при анализе лекарственных средств». Ссылка активна на 14.08.2019. [Prikaz Minzdruva SSSR ot 04.08.1983 № 914 «O razreshenii k meditsinskomu primeniyu novykh lekarstvennykh sredstv, i standartov, primenyaemykh pri analize lekarstvennykh sredstv. Accessed August, 14.2019. (In Russ.)] <http://base.garant.ru/4174662>.
6. Письменная В.А. Применение коллагеназы в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016. [Pis'menskaya VA. Primenenie kollagenazy v khirurgicheskom lechenii otsoiarki setchatki, oslozhnennoi proliferativnoi vitreoretinopatiei (dissertation). M.; 2016 (In Russ.)]
7. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Перова Н.В., Лозинская О.Л., Згоба М.И. Моделирование цитотоксического воздействия препарата «Коллизин» в различных концентрациях на культуре фибробластов мыши линии nih 3T3 в условиях in vitro. *Российская детская офтальмология*. 2018;4: 33–37. [Lyskin PV, Zakharov VD, Perova NV, Lozinskaya OL, Zgoba MI. Simulation of the cytotoxic effect of the «Collalysin»-medicine in different concentrations on the culture of mouse fibroblasts of the NIH 3T3 line in vitro. *Russian ophthalmology of children*. 2018;4: 33–37 (In Russ.)]
8. Stalmans P, Benz M.S., Gandorfer A, and MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N. Engl. J. Med*. 2012;367(7):606–615. doi:10.1056/NEJMoa1110823.
9. Maier M, Abraham S, Frank C, Feucht N, Lohmann CP. Ocriplasmin as a treatment option for symptomatic vitreomacular traction with and without macular hole. First clinical experiences. *Ophthalmologie* 2015;112(12): 990–994. doi:10.1007/s00347-015-0073-z.
10. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A. Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology* 2016;123(10): 2232–47. doi:10.1016/j.optha.2016.06.043.
11. Joondeph BC. The Jetrea Landscape at 6 Years. A cost-effective treatment option with good outcomes in select patient populations. *Retinal Physician*. 2018;15: 50–2, 54–8.
12. Tadayoni R, Carr DC, Zhao Z. The ocriplasmin for vitreomacular traction intravitreal injection decisions (OVID-I) trial: full study results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57: 40–45. doi:10.1167/iows.16-19210.
13. Joondeph BC. The Jetrea Landscape at 6 Years. A cost-effective treatment option with good outcomes in select patient populations. *Retinal Physician*. 2018;15: 50–2, 54–8.
14. Smiddy William E. Patient Selection for Ocriplasmin Treatment of Patients with VMT. The honeymoon is over, but the marriage is stable. *Retinal Physician*. 2015;12: 19, 20, 22.

Поступила 29.03.2019

DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-78-91>
УДК 617.7-007.681

Нейропротекторные свойства бримонидина

Т.Н. Михайлова^{1, 2}

¹Prime Clinic, Москва;

²Медлайн Сервис, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ данных, полученных при обзоре рецензируемой научной литературы за период с 1991 г. по настоящее время, о механизмах нейродегенеративных изменений при глаукоме и возможностях нейропротекции; в частности анализ результатов лабораторных и клинических исследований, посвященных нейропротекторным свойствам Бримонидина.

Нейродегенеративные процессы при глаукоме происходят вследствие ишемии и нарушения глазного кровотока, эксайтотоксичности, оксидативного стресса, нейровоспаления, а также уменьшения уровня нейротрофических факторов, дисфункции митохондрий, активации сигнальных путей апоптоза, нарушения функции белков и генетических причин. У пациентов с глаукомой эти процессы продолжают развиваться несмотря на оптимизацию уровня внутриглазного давления.

В исследованиях на животных доказано, что Бримонидин увеличивает способность ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) выживать в неблагоприятных условиях. Механизм нейропротекторного действия Бримонидина многогранен. Препарат имеет мишени в сетчатке (альфа-2-адренорецепторы) и при использовании клинических дозировок

Офтальмохирургия. 2019;3:78–91.

достигает заднего сегмента глаза в достаточной для нейропротекции концентрации. Бримонидин оказывает влияние практически на все известные причины, приводящие к апоптозу клеток и нейродегенерации при глаукоме. Бримонидин снижает выраженность ишемии сетчатки, уменьшает влияние эксайтотоксичных аминокислот на ГКС, блокирует последствия оксидативного стресса, увеличивает продукцию нейротрофических факторов, регулирует функцию глиальных клеток и митохондрий. Его нейропротекторная эффективность доказана в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях на людях. Бримонидин – единственный антиглаукомный препарат, прямое нейропротекторное действие которого доказано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

Бримонидин можно рекомендовать пациентам с глаукомой и диабетической ретинопатией для профилактики ухудшения зрительных функций, связанных с гибелью ГКС. Применение Бримонидина способствует сохранению, а в некоторых случаях улучшению поля зрения, контрастной чувствительности и зрительных функций в целом.

Ключевые слова: нейродегенерация при глаукоме, нейропротекция при глаукоме, Бримонидин. ■

ABSTRACT

Neuroprotective properties of Brimonidine

T.N. Mikhailova^{1, 2}

¹Prime Clinic, Moscow;

²Medline Service, Moscow

Purpose. To summarize relevant data from publications appearing in the peer-reviewed scientific literature since 1991 about mechanisms of neurodegeneration in glaucoma and the possibilities of neuroprotection; in particular, analysis of the results of laboratory and clinical studies on the neuroprotective properties of Brimonidine.

Neurodegenerative processes in glaucoma occur due to ischemia and ocular blood flow disturbance, excitotoxicity, oxidative stress, neuroinflammation, as well as decrease in the level of neurotrophic factors, mitochondrial dysfunction, activation of apoptosis signaling pathways, protein dysfunction and genetic causes. In patients with glaucoma, these processes continue despite the optimization of intraocular pressure.

In animal studies, Brimonidine has been shown to increase the ability of retinal ganglion cells (RGC) to survive in stress conditions. The mechanism of neuroprotective action of Brimonidine is multifaceted. The effects of brimonidine are mediated by its interaction with alpha-2 adrenergic receptors that are present in the retina. Clinical dosing of the topical formulation of brimonidine results in brimonidine concentrations in the posterior segment that are sufficient for both pharmacological activity at alpha-2 adrenergic receptors and neuroprotection. Brimonidine inhibits almost all known causes of cell apoptosis and neurodegeneration in glaucoma. Brimonidine reduces the severity of retinal ischemia, reduces the effect of excitotoxic amino



acids on RGC, blocks the effects of oxidative stress, increases the production of neurotrophic factors, and regulates the function of glial cells and mitochondria. Its neuroprotective efficacy has been proven in animal studies and in human clinical studies. Brimonidine is the only antiglaucoma drug whose direct neuroprotective effect has been proven in large randomized clinical trials.

Brimonidine can be used in glaucoma and diabetic retinopathy to prevent visual impairment associated with RGC death. Brimonidine helps to preserve, and in some cases to improve the visual field, contrast sensitivity and visual functions in general.

Key words: *neurodegeneration in glaucoma, neuroprotection in glaucoma, Brimonidine.* ■

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:78–91.

ВВЕДЕНИЕ

По современному определению глаукома – это нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), утратой их аксонов и соответствующими необратимыми дефектами поля зрения [1]. Глаукома является наиболее распространенной в мире причиной необратимой слепоты.

Известно, что внутриглазное давление (ВГД) при глаукоме может быть как повышенным, так и нормальным [2]. По данным Levene R. et al. в европейских странах диагноз глаукомы нормального давления имеют от 11 до 30% всех пациентов с глаукомой [3]. В Японии у лиц в возрасте старше 40 лет число случаев глаукомы нормального давления в 4 раза превышает число случаев глаукомы с высоким давлением.

Хотя уровень ВГД в настоящее время не является диагностическим критерием глаукомы, большинство существующих методов лечения (фармакотерапия, лазерное и хирургическое лечение) до сих пор фокусируются на снижении внутриглазного давления. Однако цель терапии глаукомы – сохранение зрения, а несмотря на, казалось бы, адекватную гипотензивную терапию у значительной части пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, ухудшение остроты зрения, поля зрения и снижение качества жизни [4].

Глаукома – это оптиконейропатия, которая требует комплексного лечения, включающего не только снижение ВГД, но и защиту ГКС – нейропротекцию [5]. Оптимальными средствами для лечения глаукомы могли бы быть препараты, которые не только нормализуют ВГД, но и блокируют или даже дают обратный ход апоптотическому повреждению зрительного нерва и ГКС, замедляя прогрессирование болезни.

Цель данного обзора – анализ релевантных данных, полученных при обзоре рецензируемой научной литературы за период с 1991 г. по настоящее время, о механизмах нейродегенеративных изменений при глаукоме и возможностях нейропротекции; в частности анализ результатов лабораторных и клинических исследований, посвященных нейропротекторным свойствам Бримонидина.

Для оценки современных данных о патогенезе глаукомы и методах нейропротекции при этом заболевании мы провели обзор доступной литературы, используя базу данных PubMed.gov. Поисковыми терминами были «нейродегенерация при глаукоме», «нейропротекция при глаукоме», «Бримонидин».

Механизмы нейродегенерации при глаукоме

Нейродегенерация характеризуется прогрессирующей гибелью нервных клеток и приводит к нарушению функции нервной ткани. К нейродегенеративным болезням относятся такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркин-

сона, деменция, боковой амиотрофический склероз, диабетическая ретинопатия и глаукома [6].

Нейродегенеративные процессы при глаукоме изучаются с 1972 г. С тех пор было получено много новых данных о механизме гибели ретинальных нейронов [7]. В экспериментальной модели глаукомы, при сдавлении зрительного нерва у животных и при глаукоме у людей гибель ГКС происходит по механизму апоптоза. Апоптоз – это базовый механизм гибели клеток, характерный для ряда нейродегенеративных заболеваний. В результате апоптоза клетки распадаются на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибших клеток быстро фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками. Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (поврежденных, мутантных, инфицированных) клеток.

Очевидно, что повышение ВГД может быть возможной первопричиной запуска апоптоза ГКС при глаукоме. При увеличении ВГД происходит деформация перегородок решетчатой пластинки и компрессия аксонов ГКС. В результате нарушается аксоплазматический ток, ретроградный транспорт веществ по аксонам и снижается поступление нейротрофических факторов к телу ГКС [8]. Кроме того, при повышении ВГД возникает компрессия сосудов глазного яблока, что ухудшает его кровоснабжение и усугубляет течение патологического процесса.

Однако апоптоз ГКС при глаукоме происходит даже при низком ВГД. Независимые от ВГД механизмы, приводящие к апоптозу и нейродегенерации при глаукоме, включают ишемию и нарушение глазного кровотока, эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нейровоспаление, а также уменьшение уровня нейротрофических факторов, дисфункцию митохондрий, активацию сигнальных путей апоптоза, нарушение функции белков и генетические факторы [9]. У пациентов с глаукомой эти процессы продолжают развиваться несмотря на оптимизацию уровня ВГД.

Ишемия и нарушение глазного кровотока

В основе сосудистой теории патогенеза глаукомы лежат нарушения гемодинамики глаз. Микроциркуляторные расстройства заключаются в сужении приводящих артериол, развитии капиллярного стаза на фоне измененных реологических свойств крови и возникновении гипоксии [10]. У больных глаукомой часто нарушен процесс ауторегуляции кровотока при физической нагрузке и даже при перемене положения тела. В результате длительной ишемии в сетчатке значительно повышается уровень супероксид-дисмутазы-2 и гемоксигеназы-1, которые также способствуют запуску апоптоза клеток. Нормализация ВГД необходима для того, чтобы уменьшить сдавление сосудов сетчатки и сохранить нормальное кровообращение, а также для того, чтобы уменьшить компрессию аксонов ГКС.

Ишемия и нарушение кровоснабжения глазного яблока могут сохраняться даже при нормальном ВГД, особенно у пожилых пациентов с сосудистой патологией. Ишемия усугубляет действие других причин, запу-

скающих апоптоз ГКС: дисфункцию митохондрий, оксидативный стресс, эксайтотоксичность и др.

Эксайтотоксичность

Эксайтотоксичность в нейронах обусловлена накоплением в синапсах и во внесинаптических локациях возбуждающих аминокислот, таких как глутамат. Глутамат – это нейротрансмиттер, который обеспечивает передачу нервных импульсов путем воздействия на NMDA-рецепторы. Однако при чрезмерной нефизиологической активации глутаматом NMDA-рецепторов происходит избыточный захват ионов кальция клетками через ионные каналы, в результате чего запускается нейротоксический каскад, который ведет к дегенерации сетчатки [11].

Концентрация глутамата в стекловидном теле пациентов с глаукомой, действительно, повышена. Vorwerk С.К. et al. в 1999 г. обнаружили, что уровень глутамата в стекловидном теле пациентов с глаукомой намного выше, чем его уровень у здоровых людей (27 мкМоль vs 11 мкМоль) [12]. Такой концентрации глутамата достаточно для того, чтобы вызвать апоптоз нейронов и гибель ГКС.

Повышенный уровень глутамата вызывает гибель клеток даже при нормальном ВГД. Поэтому, если не блокировать токсический эффект глутамата, потеря ГКС продолжится после нормализации ВГД и будет сопровождаться дальнейшим ухудшением зрения [12].

Оксидативный стресс

Свободные радикалы, накапливающиеся во внутриглазной жидкости (ВГЖ) и в стекловидном теле, могут вызывать нарушение структуры и функций аксонов, составляющих зрительный нерв. Это приводит к апоптозу, некрозу или аутофагии ГКС, а также к дегенерации клеток трабекулярной сети [13].

Дисфункция митохондрий

Аксоны ГКС богато снабжены митохондриями. Митохондрии выра-

батывают большое количество энергии, необходимой для работы высокоспециализированных клеток. При отсутствии необходимого количества энергии клетка погибает. Именно митохондрии ответственны за энергетические процессы в клетке и апоптоз [14].

Ограничение кровоснабжения глазного яблока и зрительного нерва нарушает возможности выработки энергии в митохондриях, и ГКС становится предрасположенным к воздействию дополнительных стрессовых нагрузок. К стрессовой нагрузке относится, например, воздействие света на сетчатку. Другими стрессовыми нагрузками являются воздействия веществ, вырабатываемых астроцитами, в том числе глутамата, оксида азота, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Неспособность митохондрий выполнять свои функции приводит к гибели ГКС независимо от уровня ВГД [15]. Дисфункция митохондрий является одной из ведущих причин возрастных заболеваний, в том числе ВМД и глаукомы [28].

Нехватка нейротрофических факторов

Нейротрофические факторы – это регуляторные белки, которые синтезируются в клетках нервной ткани (нейронах и глии). Они оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, обуславливают пластичность нейрональной ткани и участвуют в восстановлении нарушенных функций. У больных глаукомой уровень BDNF, TrkB и других факторов роста значительно снижен [16].

Нарушение функции глиальных клеток

При глаукоме происходит активация глиальных клеток в головке зрительного нерва. При воздействии стрессовых факторов, например, при ишемии или повышении гидростатического давления глиальные клетки начинают секретировать оксид азота и TNF- α , которые способствуют гибели ГКС [17].

Для корреспонденции:

Михайлова Татьяна Николаевна,
канд. мед. наук, врач-офтальмохирург
ORCID ID: 0000-0003-2470-3694
E-mail: sid_tn@mail.ru

Генетические факторы

У некоторых пациентов развитие глаукомы может быть напрямую связано с мутациями генетического материала. Например, мутация гена, отвечающего за синтез белка миоцилина в трабекулярной сети, ассоциирована с аутосомно-доминантной ювенильной глаукомой.

Таким образом, патогенез глаукомы очень многообразен и, помимо повышения ВГД, включает большое количество звеньев, на каждое из которых требует внимания при терапии этого заболевания.

Нейропротекция при глаукоме

Исторически патогенез глаукомы был связан с повышенным ВГД. Однако, как было показано выше, дегенеративный процесс может продолжаться вне зависимости от нормализации ВГД, приводить к дальнейшему ухудшению зрительных функций и потере нейронов. Концепция того, что зрительный нерв следует защищать от потери нервных волокон независимо от снижения ВГД, появилась в середине 1990-х гг. [18]. Такой подход к лечению глаукомы получил название «нейропротекция».

Нейропротекция при глаукоме – это замедление потери зрительных функций независимо от снижения ВГД. Анатомической целью нейропротекции являются ГКС, глиальные клетки, особенно клетки Мюллера и астроциты, и сосудистая сеть [19].

Практически все антиглаукомные препараты обладают непрямым нейропротекторным действием, которое связано со снижением ВГД. Симпатолитики, ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов, парасимпатомиметики, симпатомиметики и гиперосмотические вещества снижают ВГД, что ведет к увеличению глазного кровотока в сосудах сетчатки и зрительного нерва. В то же время прямым нейропротекторным действием, не зависящим от снижения ВГД, обладают лишь некоторые антиглаукомные препараты. К ним относятся Бримонидин, бетаксолол, метипранолол и клонидин [20].

Нейропротекторные свойства приписывают также другим веществам, не снижающим ВГД: антиоксидантам, антагонистам NMDA-рецепторов, ингибиторам выброса глутамата, блокаторам кальциевых каналов, антагонистам полиаминов, ингибиторам NO-синтазы, а также стволовым клеткам, каннабиноидам, аспирину, мелатонину и витамину B12 [21]. Нейропротекторное действие этих веществ изучалось в лабораторных условиях, однако, несмотря на обнадеживающие результаты лабораторных исследований, почти все клинические исследования по нейропротекции при неврологических и офтальмологических заболеваниях провалились [22]. Единственным средством, нейропротекторная эффективность которого при глазной патологии была доказана в рандомизированных клинических исследованиях, является Бримонидин [21, 23, 24].

Бримонидин представляет собой высокоселективный агонист альфа-2-адренорецепторов. Альфа-агонисты применяются в офтальмологии довольно давно. Местное применение Клонидина с целью снижения ВГД впервые было предложено в 1966 г., Бримонидина – в 1966 г., Апраклонидина – в 1978 г. Бримонидин отличается меньшей частотой развития глазных побочных эффектов по сравнению с Клонидином и Апраклонидином, что связано с высокой альфа-2 селективностью этого препарата. Помимо гипотензивного эффекта препарат оказывает прямое нейропротекторное действие.

Нейропротекторная эффективность бримонидина доказана в исследованиях на животных

Нейропротекторный эффект Бримонидина доказан большим количеством исследований, проведенных с участием лабораторных животных. Для лучшего понимания хода лабораторных исследований ниже описаны основные животные модели нейродегенеративных изменений зрительного нерва и сетчатки, наблюдающихся при глаукоме,

использованные в проанализированных сообщениях.

Модели нейродегенеративных процессов при глаукоме

Для создания модели острой глаукомы в переднюю камеру лабораторных крыс или мышей вводят микрошарики (microbead) или в течение нескольких недель в переднюю камеру выполняют инъекции гиалуроновой кислоты.

Модель хронической глаукомы у крыс или мышей создают путем фотокоагуляции эписклеральных вен, каутеризации эписклеральных вен, инъекции гипертонического раствора в эписклеральные вены с их последующим рубцеванием. Перевязка эписклеральных вен приводит к увеличению ВГД на следующий день до $30,1 \pm 4,4$ мм рт.ст., которое сохраняется в течение нескольких месяцев. Модель хронической глаукомы также формируют путем каутеризации трабекулы и эписклеральных вен или фотокоагуляции трабекулы.

Кроме того, в экспериментах используется генетические модели хронической глаукомы. У мышей с дефектом генов DBA/2J глаукома развивается к 6 мес. жизни. Мыши с отсутствием гена транспортировки глутамата/аспартата (GLASTKO_{mice}) или excitatory amino acid carrier 1 deletion (EAAC1 knockout [KO] mice) служат генетической моделью нормотензивной глаукомы.

Апоптоз ГКС в отсутствие повышения ВГД может быть вызван механическим сдавлением зрительного нерва (optic nerve crush). После сдавления зрительного нерва у крыс в течение 14 дней погибает до 80% ГКС.

Эксайтотоксичность в сетчатке крыс может быть индуцирована интравитреальным введением NMDA или глутамата, вследствие чего происходит апоптоз ГКС.

Модель ишемии-реперфузии сетчатки была впервые описана Yoshimura N. в 2001 г. и также может быть использована в качестве модели апоптоза ретинальных нейронов [25].

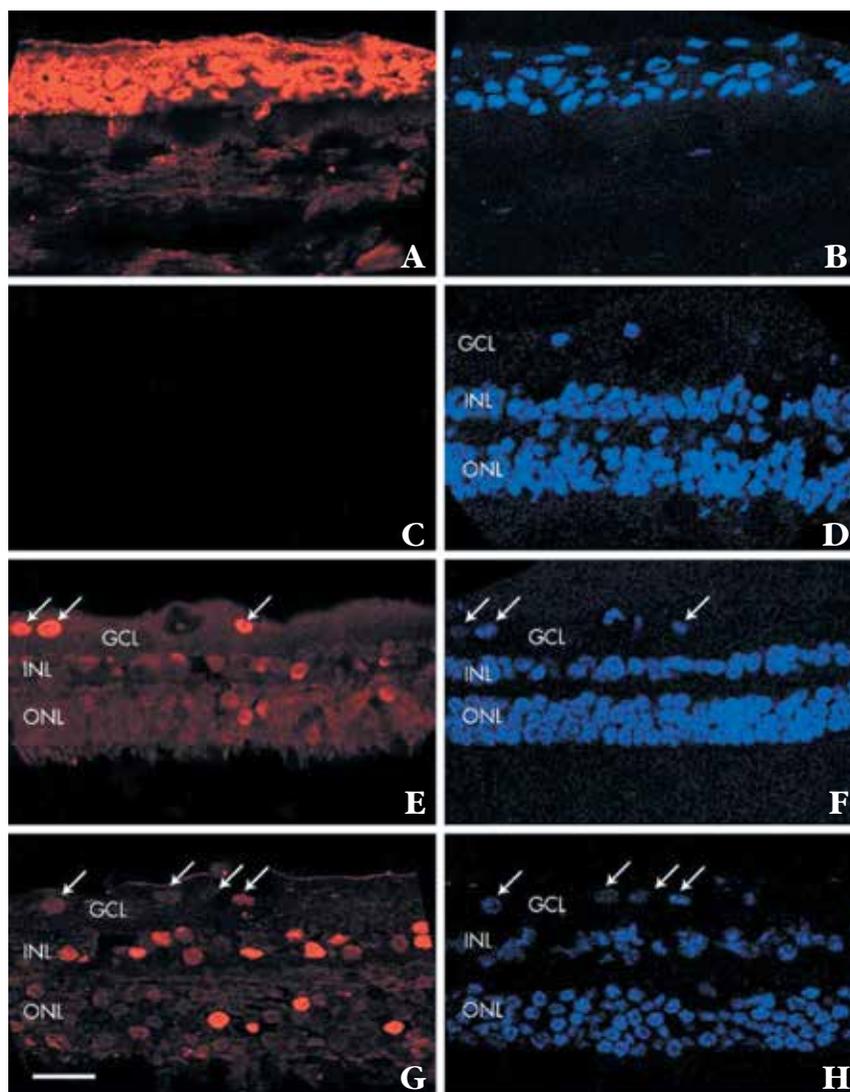


Рис. 1. Экспрессия альфа-2-адренорецепторов в роговице и сетчатке человека. Изображения конфокальной микроскопии глаз человека после маркировки слоев роговицы и сетчатки антителами к альфа-2-адренорецепторам. (А), (Е), и (G). Иммуноокрашивание антителами к альфа-2-адренорецепторам и (С) только куриным IgY. (В), (F), (H), и (D) Соответствующее обратное окрашивание Hoechst. (А) Положительный контроль – эпителий роговицы человека, демонстрирующий выраженное положительное специфическое окрашивание клеток с альфа-2-адренорецепторами. (С) Контроль сетчатки с обработкой только куриным IgY, демонстрирующий отсутствие специфического окрашивания. (Е) и (G) Две различные сетчатки человека с положительным окрашиванием ГКС (отмечены стрелками) и переменным окрашиванием внутреннего (INL) и наружного ядерных слоев (ONL). Между разными сетчатками имеется некоторая переменность, но наблюдается сходный паттерн окрашивания. GCL – слой ГКС (Kalapesi F.B. et al., 2005)

Fig. 1. $\alpha 2A$ -AR expression in the human cornea and retina. Confocal images of human eye labelled with $\alpha 2A$ -AR antibody in cornea and retinal layers. (A), (E), and (G) Immunostained with $\alpha 2A$ -AR antibody and (C) with chicken IgY alone. (B), (F), (H), and (D) Corresponding Hoechst nuclear counterstaining. (A) The positive control, is human corneal epithelium showing specific strong staining for the 2AR. (C) A retina control with chicken IgY alone showing no non-specific staining. (E) and (G) Staining of two different human retinas with positive retinal ganglion cells (arrows) and variable staining in inner (INL) and outer nuclear layers (ONL). Between different retinas, there was some variability in overall intensity but a similar pattern of staining. All images are taken with the $\times 63$ objective. (G) Shows 25 μm scale bar. GCL, ganglion cell layer. (Kalapesi FB et al, 2005)

Бримонидин имеет мишени в сетчатке и способен накапливаться в заднем сегменте глаза

Для того чтобы агент имел возможность действовать на ГКС, он должен, во-первых, иметь мишень в сетчатке, а во-вторых, при использовании клинических дозировок он должен достигать заднего сегмента глаза в достаточной для нейропротекции концентрации [26].

Специфические мишени для Бримонидина – альфа-2-адренорецепторы, действительно, были обнаружены во внутренних слоях сетчатки крыс и людей [27] (рис. 1).

Кроме того, при исследовании эксплантатов сетчатки крыс Prokosch V.

et al. обнаружили, что после сдавления зрительного нерва количество альфа-2 адренорецепторов в сетчатке значительно увеличивается. Авторы предположили, что альфа-2 адренорецепторы играют важную роль в метаболизме сетчатки [28].

При местном применении офтальмологического раствора Бримонидина он накапливается в стекловидном теле и сетчатке.

По данным Shinno K. et al. после однократной инстилляцией Бримонидин быстро распределялся в тканях глаз пигментированных кроликов. При двукратных инстилляциях в день накопление Бримонидина в заднем сегменте сетчатки и хориоидеи значительно увеличивалось.

Концентрация Бримонидина в стекловидном теле практически совпала с концентрацией в сетчатке и хориоидее [29].

Wheeler L. et al. подтвердили, что при местном применении Бримонидина в клинической дозировке происходит его накопление в заднем сегменте в концентрации, достаточной для активации альфа-2-адренорецепторов [26].

Таким образом, агонисты альфа-2-адренорецепторов, помимо их способности уменьшать ВГД, могут напрямую воздействовать на ретинальные нейроны, включая ГКС [27].

Выживаемость ГКС

В рецензируемой научной литературе мы обнаружили более двух

десятков публикаций, подтверждающих тот факт, что Бримонидин увеличивает способность ГКС выживать в неблагоприятных условиях.

Одним из первых лабораторных исследований по нейропротекторным свойствам Бримонидина было исследование, проведенное Yoles E. et al. в 1999 г. ГКС лабораторных животных окрашивали *in vivo* путем ретроградной маркировки флуоресцеином и выполняли интраперитонеальное введение Тимолола, Бримонидина и Клонидина. После сдавления зрительного нерва проводили электрофизиологическое исследование и гистологическое исследование сетчатки с подсчетом ГКС. Оказалось, что агонисты альфа-2 адренорецепторов действительно оказывали нейропротекторный эффект и способствовали сохранению количества ГКС, а Тимолол такими свойствами не обладал. Более того, после интраперитонеального введения Бримонидина в дозировке 100 мкг/кг потеря ГКС была в 3 раза меньше, чем в контрольной группе после введения физиологического раствора [30].

Ahmed F.A. et al., 2001, провели следующее исследование. ГКС крыс были мечены путем инъекции Fluoro-gold в область верхнего двухолмия. Через 2 дня выполнялась каутеризация трех эписклеральных вен. Бримонидин или физиологический раствор (контроль) вводили интраперитонеально один раз в неделю. Бримонидин при интраперитонеальном введении не снижает ВГД у крыс, поэтому повышение ВГД отмечалось в обеих группах. В контрольной группе на фоне повышения ВГД каждую неделю происходила гибель ГКС на 5–6%. Бримонидин несмотря на повышение ВГД значительно защищал ГКС. Через три недели повышения ВГД практически все ГКС оставались сохранены. Через 4 недели гибель ГКС составила 4,5–6,5% от исходного уровня, что свидетельствует о независимых от снижения ВГД нейропротекторных свойствах Бримонидина [31].

Hernandez M. et al. представили результаты, схожие с данными

Ahmed F.A. et al. Они провели исследование, в котором крысам после каутеризации эписклеральных вен либо вводили Бримонидин интраперитонеально, либо лечили местными инстилляциями латанопроста. В контрольной группе крыс (без лечения) через 12 недель количество живых ГКС составило 78,9±3,2%. В группе интраперитонеального введения Бримонидина ВГД оставалось высоким, но выживаемость ГКС была полной: количество ГКС составило 103±2,7%. В группе латанопроста ВГД снизилось на 25%, но выживаемость ГКС составила лишь 94,4±2,2%. Авторы сделали вывод о том, что Бримонидин обладает нейропротективным действием, механизм которого не связан со снижением ВГД [32].

По данным Wheeler L.A. et al., в модели хронической глаукомы у крыс при интраперитонеальном введении Бримонидина за 24 часа до сдавления зрительного нерва выживаемость ГКС оказалась выше, чем при отсутствии лечения или на фоне лечения тимололом. При интраперитонеальном введении Бримонидина 0,1 мг в день концентрация в сетчатке, достаточная для стимуляции альфа-адренорецепторов, достигалась в течение 30 минут [33].

Lambert W.S. et al. продемонстрировали, что Бримонидин защищает не только ГКС от повреждения при повышении ВГД, но и зрительные пути в целом. Крысам после каутеризации эписклеральных вен интравитреально вводили fluorescent cholera toxin subunit β (СТВ) для антероградной маркировки. Повышение ВГД у крыс привело к уменьшению количества ГКС, потере аксонов ГКС на 33% и снижению транспорта СТВ в верхнее двухолмие. Системное применение Бримонидина (подкожные инъекции) уменьшало перечисленные явления. Бримонидин способствовал сохранению морфологии аксонов, сохранению их плотности и сохранению общего числа аксонов в зрительном нерве при повышении ВГД. Бримонидин поддерживал транспорт веществ по аксонам в

верхнее двухолмие. Таким образом, Бримонидин оказывал влияние не только на сами ГКС, но и на всю оптическую систему [34].

Морфологические изменения, возникающие в ГКС на фоне применения Бримонидина, подробно описали Pinar-Suiero S. et al. и Lindsey J.D. et al. Они отметили, что при глаукоме, индуцированной каутеризацией эписклеральных вен, у животных происходило набухание и увеличение размера ГКС, что предшествовало их гибели. Бримонидин предотвращал набухание клеток, что свидетельствует о его нейропротекторных свойствах [35]. Как описали Lindsey J.D. et al., Бримонидин значительно замедлял полную потерю дендритов ГКС, замедлял уменьшение тотальной длины дендритов и уменьшал сложность ветвления дендритов в модели сдавления зрительного нерва. Бримонидин защищал ГКС от сокращения дендритов и их потери [36]. Prokosch V. et al. подтвердили, что Бримонидин способствовал росту аксонов как в нормальной сетчатке, так и при глаукоме, и при сдавлении зрительного нерва. Немедленное лечение Бримонидином давало лучшие результаты, чем отсроченная терапия [28].

В моделях гибели ГКС у животных результаты по нейропротекции были лучше, если Бримонидин вводили до поражения тканей или сразу после их повреждения. Чем позже вводили Бримонидин, тем слабее было выражено его протекторное действие [37].

В опытах на животных были получены достоверные и очень наглядные данные о нейропротекторной эффективности Бримонидина. В то же время в экспериментах практически всегда принимали участие здоровые животные с исходно здоровыми ГКС. В клинической практике к моменту начала терапии глаукомы ГКС пациентов уже длительно находятся в условиях компрессии, гипоксии, окислительного стресса, воспаления и т.д. Поэтому для оценки нейропротекторной эффективности препарата в клинических исследо-

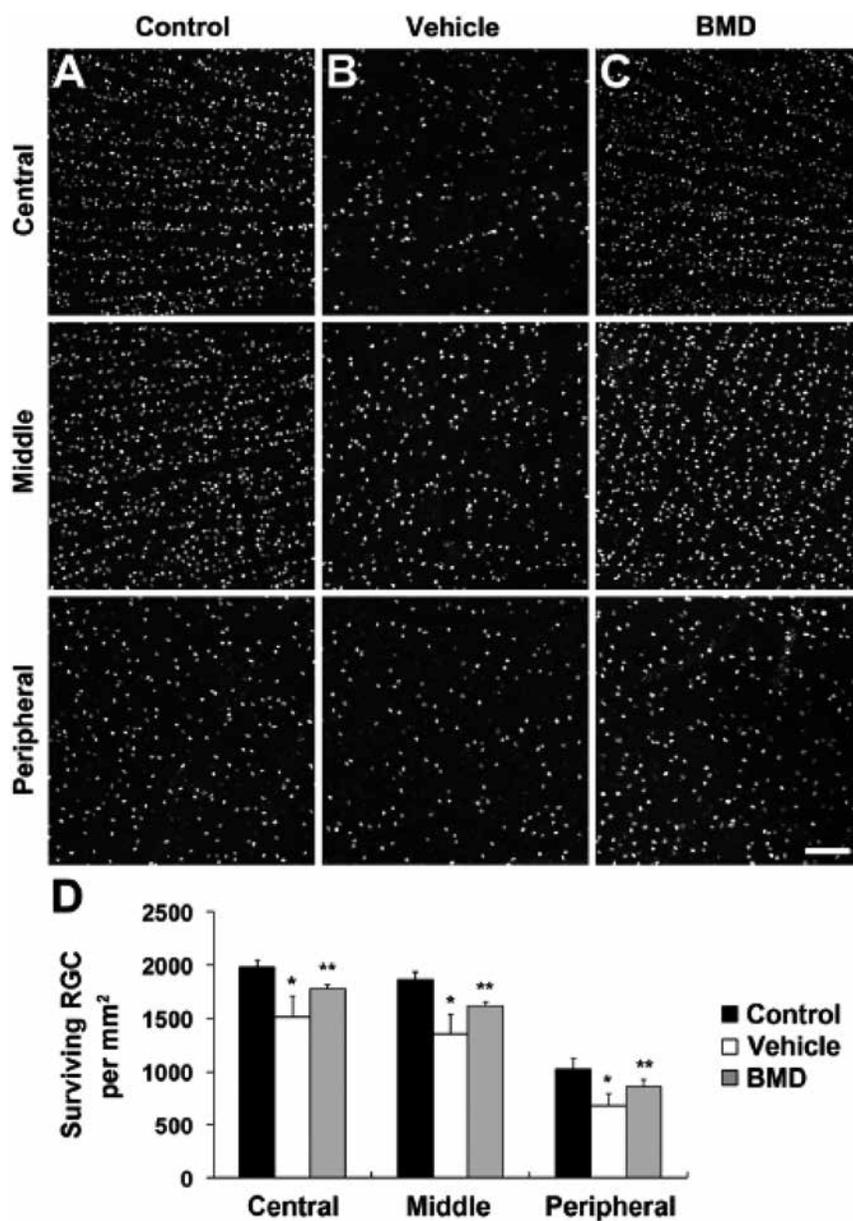


Рис. 2. Бримонидин увеличивает выживаемость ГКС при ишемии сетчатки. Бримонидин (BMD) или 0,9% солевой раствор (vehicle) вводили крысам системно в течение 4 недель с использованием осмотической помпы. (A–C) Brn3a иммуногистохимический анализ. На большом увеличении продемонстрированы соответствующие изображения центральной зоны сетчатки. В сравнении с нормальной сетчаткой контроля (A), в сетчатке после лечения 0,9% солевым раствором отмечается более выраженная потеря ГКС в результате ишемии. (B) Напротив, Бримонидин значительно увеличил выживаемость ГКС при ишемии сетчатки. (C). (D) Количественный анализ потери ГКС. Значения представлены в виде Среднее ± SD (n=6 сетчаток/групп). * Статистически значимо при p<0,05 по сравнению с контролем сетчатки без ишемии или сетчатки с ишемией после лечения 0,9% солевым раствором. Шаг линейки – 100 мкм (Lee D. et al., 2012)

Fig. 2. BMD-mediated protection of RGC survival in ischemic injury. BMD or vehicle were administrated systemically for 4 weeks using osmotic pumps. (A–C) Brn3a whole-mount immunohistochemistry. High magnification showed representative images from the middle area of retinas. In comparison with normal control retina (A), vehicle-treated ischemic retina showed greater RGC loss (B). In contrast, BMD significantly increased RGC survival in ischemic retina (C). (D) The quantitative analysis of RGC loss. Values are mean±SD (n=6 retinas/group). * Significant at p<0.05 compared with non-ischemic contralateral control retina or vehicle-treated ischemic retina. BMD, brimonidine. Scale bar = 100 μm. (Lee D et al., 2012)

ваниях требуется более длительный период наблюдения.

Механизм нейропротекторного действия Бримонидина

Каким же образом Бримонидин обеспечивает выживание ГКС в неблагоприятных условиях? Мы обнаружили, что Бримонидин может оказывать влияние практически на все известные причины, приводящие к апоптозу клеток и нейродегенерации при глаукоме. Как описано ниже, Бримонидин снижает выраженность последствий ишемии, уменьшает влия-

ние на ГКС эксайтотоксичных аминокислот, блокирует последствия оксидативного стресса, увеличивает продукцию нейротрофических факторов, регулирует функцию глиальных клеток и митохондрий.

Снижение влияния ишемии на ГКС

Бримонидин может оказывать непосредственное влияние на глазной кровоток. Rosa R.H. et al. исследовали влияние Бримонидина на состояние артериол сетчатки свиней in vitro. Артериолы 1-го и 2-го порядка были

изолированы, произведено их канюлирование и создание давления. При помощи видеомикроскопической техники проводилась запись изменений диаметра сосудов при воздействии Бримонидина. Оказалось, что путем активации альфа-2-адренорецепторов Бримонидин вызывал существенное расширение артериол сетчатки первого порядка и гетерогенный ответ со стороны артериол второго порядка [38].

Бримонидин увеличивает выживаемость ГКС даже в условиях сохраняющейся ишемии сетчатки. Для из-

учения нейропротекторных свойств Бримонидина 0,2% Aktas Z. et al. имплантировали кроликам помпу, постоянно высвобождающую эндотелин-1, который вызывает ишемию зрительного нерва. Введение эндотелина-1 приводило к значительному уменьшению количества клеток в слое ГКС и внутреннем ядерном слое. В то же время при местном применении Бримонидина 0,2% количество клеток, подвергшихся апоптозу, было сопоставимо с контролем – животными, не подвергавшимися введению эндотелина-1. Авторы сделали вывод о том, что Бримонидин 0,2% при местном применении оказывает нейропротекторный и антиапоптотический эффект в модели ишемии сетчатки [39].

Vidal-Sanz M. et al. оценивали влияние Бримонидина на краткосрочную и длительную выживаемость ГКС после транзиторной ишемии сетчатки у крыс. Через 7 дней после транзиторной ишемии без лечения отмечалась потеря примерно 50% ГКС. Местное предлечение Бримонидином значительно замедляло гибель ГКС [40].

Lee D. et al. заключили, что Бримонидин блокирует оксидативный стресс, вызванный эксайтотоксичностью глутамата, и уменьшает выраженность гибели ГКС при ишемии (рис. 2). Он сохраняет экспрессию митохондриального фактора транскрипции А (Tfam) и комплекс оксидативной фосфорилиции (oxidative phosphorylation (OXPHOS) complex) при ишемии сетчатки [41].

Снижение эксайтотоксичности

Способность альфа-2-агониста Бримонидина блокировать эксайтотоксичность была доказана Dong C.J. et al. на модели глаукомы на животных. Сначала они исследовали возможное взаимодействие между альфа-2- и NMDA-рецепторами в ГКС изолированной сетчатки крыс. Затем данные, полученные *in vitro*, были верифицированы в исследовании *in vivo* на модели глаукомы у крыс или модели NMDA-эксайтотоксичности

у кроликов. При взаимодействии NMDA-рецепторов с глутаматом – эксайтотоксичной аминокислотой – поток ионов кальция внутрь клетки значительно усиливается, что в итоге приводит к апоптозу. По результатам исследования Dong C.J. et al. предлечение Бримонидином значительно уменьшало поток ионов кальция внутрь клеток, индуцированный активацией NMDA-рецепторов. Это означает, что нейропротекторный эффект Бримонидина связан с модуляцией функции NMDA-рецепторов и блокированием эксайтотоксичности [42].

Jung K.I. et al. также считают, что применение Бримонидина помогает блокировать один из главных механизмов нейродегенерации – эксайтотоксичность. Авторы разделили животных с хронической экспериментальной глаукомой на две группы: контрольную – без лечения, и основную – с инстилляциями Бримонидина дважды в день. У животных с экспериментальной индуцированной глаукомой отмечалось увеличение маркера ретикулярного стресса – глиального фибриллярного кислого протеина (glialfibrillaryacidicprotein – GFAP). На фоне лечения Бримонидином уровень GFAP уменьшался, а уровень транспортера возбуждающих аминокислот (excitatoryaminoacidtransporter 1) увеличивался ($p < 0,05$). Кроме того, при хроническом повышении ВГД у животных без лечения отмечалось увеличение экспрессии NMDA-рецепторов (GluN1), а Бримонидин уменьшал уровень GluN1 ($p < 0,05$). То есть Бримонидин уменьшает эксайтотоксичность глутамата и апоптоз ГКС посредством увеличения экспрессии транспортера возбуждающих аминокислот и уменьшения экспрессии NMDA-рецепторов [43].

Уменьшение оксидативного стресса

По данным Ozdemir G. et al. введение гиалуроната натрия в переднюю камеру крыс вызывало подъем ВГД в течение недели, усиливало

перекисное окисление в сетчатке и вызывало снижение уровня глутатион пероксидазы и каталазы. Местное применение Бримонидина 2 раза в день в течение недели нормализовало эти показатели и уменьшало проявления оксидативного стресса, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах этого препарата [44].

Препятствие дисфункции митохондрий

На моделях животных было показано, что апоптоз ГКС зависит от функции митохондрий. Процесс митохондрии-зависимого апоптоза регулируется рядом протеинов, таких как, например, BCL-2, который уменьшает проницаемость мембран митохондрий и уменьшает апоптоз. Кроме того, сигнальным механизмом апоптоза, активирующимся при глаукоме, противодействует фосфорилированная протеинкиназа В. Бримонидин предотвращает снижение уровня BCL-2 и поддерживает фосфорилирование протеинкиназы В. Таким образом, Бримонидин уменьшает митохондрии-зависимый апоптоз и поддерживает активность антиапоптотической сигнальной системы [45].

Бримонидин также вызывает активацию сигнального пути Erk 1/2, который регулирует функции митохондрий. Передача сигнала по Erk-пути в конечном итоге приводит к выживанию, пролиферации и увеличению подвижности клеток. Благодаря этому Бримонидин способствует регенерации аксонов зрительного нерва при его перерезке в животной модели. Fujita Y. et al. представили уникальные кадры регенерации зрительного нерва на фоне применения Бримонидина [46] (рис. 3).

Увеличение количества нейротрофических факторов

Гао Н. et al. выявили, что после интравитреального введения Бримонидина крысам, у них происходило увеличение экспрессии нейротрофического фактора BDNF. После интравитреального введения Бримонидина количество BDNF-по-

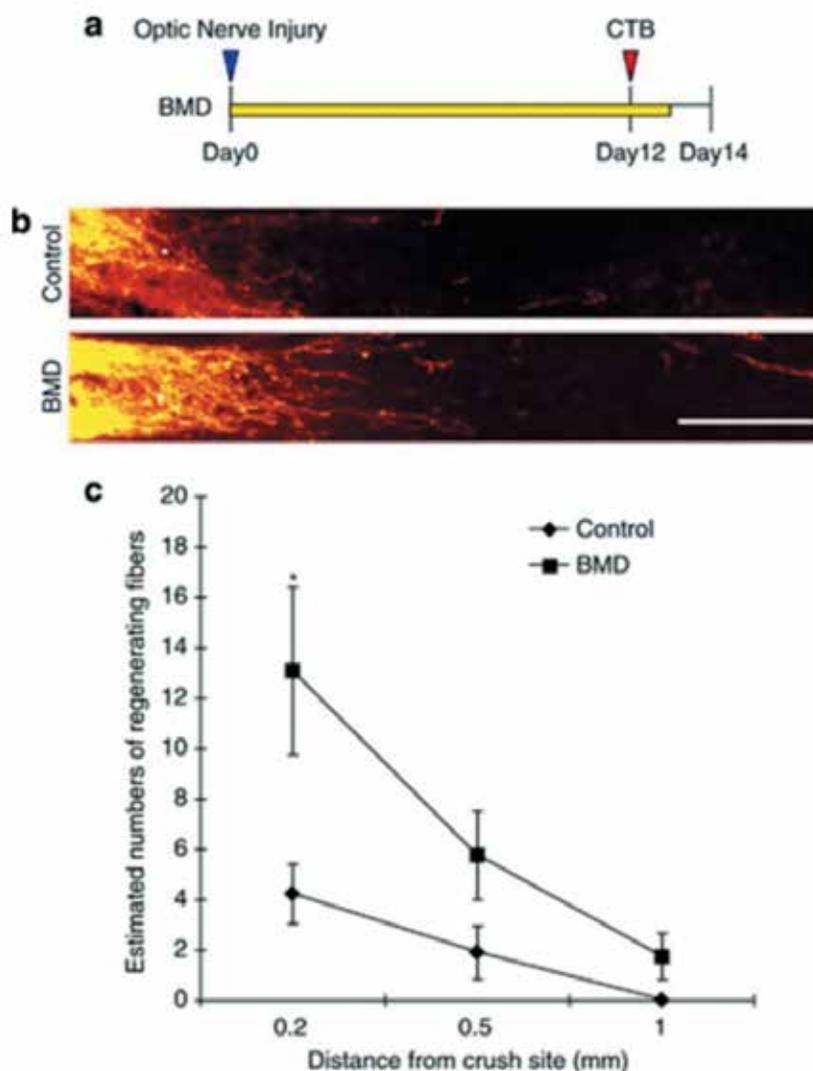


Рис. 3. Бримонидин (BMD) способствует росту аксонов ГКС после сдавления зрительного нерва. (А) Схематическая репрезентация протокола эксперимента. (В) Продольное сечение зрительного нерва, демонстрирующее меченные СТВ аксоны, расположенные дистально от места сдавления зрительного нерва у мышей, получавших лечение буферным солевым раствором (PBS) или Бримонидином. * Место сдавления зрительного нерва. Шаг линейки 200 мкм. (С) Количественный анализ регенерирующих аксонов, распространяющихся на 0,2; 0,5 и 1,0 мм от места сдавления зрительного нерва через 14 дней после сдавления. Проанализированы минимум 5 различных сечений зрительного нерва для каждого животного. Между группами PBS и BMD имелись статистически значимые различия. N=7 для каждой группы. * P<0,05; тест Стьюдента (Fujita Y. et al., 2013)

Fig. 3. Brimonidine (BMD) promotes the regrowth of RGC axons after optic nerve injury. (A) Schematic representation of the experiment protocol used for optic nerve injury. (B) Longitudinal sections through the optic nerve showing CTB-labeled axons distal to the injury site in PBS-treated control and BMD-treated mice. * Injury site. Scale bar, 200 μ m. (C) Quantitative analysis of regenerating axons extending 0.2, 0.5, and 1.0 mm from the end of the crush site at 14 days after injury. At least five different sections from each animal were quantified. Significant differences were noted between the PBS- and BMD-treated groups. N=7 for each group. * P<0.05; Student's t-test (Fujita Y. et al., 2013)

зитивных клеток повышалось на 55–166% в зависимости от концентрации введенного Бримонидина. Кроме того, после инъекции Бримонидина интенсивность BDNF-сигнала от отдельных ГКС увеличивалась

на 50%. Northern blot анализ выявил увеличение экспрессии BDNF на 28% после инъекции Бримонидина по сравнению с группой контроля. Авторы заключили, что нейропротекторный эффект Бримони-

дина может быть связан с увеличением уровня BDNF в ГКС [47].

Влияние на функцию глиальных клеток

Бримонидин модулирует функции нейроглии. В экспериментах на животных было показано, что агонисты альфа-2-адренорецепторов уменьшают дедифференциацию Мюллеровских клеток, вызванную повреждающими факторами, путем активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы $\frac{1}{2}$ [48].

По данным Guo X. et al. при неврите зрительного нерва в модели рассеянного склероза у животных Бримонидин в глазных каплях увеличивал экспрессию фактора роста фибробластов, в особенности в клетках Мюллера и ГКС, и уменьшал количество погибших ГКС [49].

Нейропротекторная эффективность бримонидина доказана в исследованиях in vitro

Лабораторные исследования in vitro также свидетельствуют о том, что Бримонидин вызывает биохимические изменения в культуре клеток, способствующие сохранению ГКС. Semba K. et al. показали, что в культуре глиальных Мюллеровских клеток мышей Бримонидин стимулировал продукцию нескольких нейротрофических факторов, способствующих выживанию ГКС. Эти данные свидетельствуют о том, что в дополнение к снижению ВГД Бримонидин предотвращает глаукомную дегенерацию сетчатки путем влияния на несколько путей, включая взаимодействие между глией и нейронами [50].

Hong S. et al. отметили, что Бримонидин уменьшает продукцию экстрацеллюлярных матричных протеинов, индуцированную воздействием трансформирующего фактора роста β -1 (TGF- β 1) на культуру человеческих фибробластов тенонозной оболочки. Кроме того, под влиянием Бримонидина уменьшается выраженность набухания клеток, индуцированного действи-

ем TGF- β 1, и клетки возвращают исходную веретеновидную форму. Эти данные свидетельствуют о том, что Бримонидин может уменьшить выраженность фиброза, вызванного длительным применением антиглаукомных капель [51].

Таким образом, благодаря плейотропному механизму действия Бримонидин способствует выживанию ГКС в неблагоприятных условиях, а также регенерации аксонов и сохранению их морфологии.

Гипотензивный эффект бримонидина

Механизм действия Бримонидина заключается в снижении секреции водянистой влаги и увеличении увеосклерального оттока. Гипотензивная эффективность Бримонидина сопоставима с эффективностью Тимолола. При этом он не оказывает влияния на сердечную и легочную функции. Бримонидин может стать препаратом первого выбора для пациентов, имеющих противопоказания к применению бета-блокаторов.

По данным различных авторов Бримонидин уменьшает ВГД примерно на 20% от исходного уровня. Vetrugno M. et al. сообщили, что Бримонидин 0,2% уменьшает ВГД на 21,5% через 12 часов после закапывания, а максимальный гипотензивный эффект наблюдается через 8 часов после закапывания – 23,5%. По данным thoe Schwartzenberg G.W. et al. Бримонидин 0,2% уменьшает ВГД на 4,6 мм рт.ст. (20%) при первичной открытоугольной глаукоме, на 4,15 мм рт.ст. (18%) при первичной закрытоугольной глаукоме, на 4,0 (16%) при смешанном механизме развития глаукомы, на 8,25 мм рт.ст. (32%) при врожденной глаукоме. В целом гипотензивный эффект Бримонидина 0,2% в группе из 99 пациентов составил 16–32%. Gandolfi S.A. et al. отметили, что при ГНД Бримонидин 0,2% снижает ВГД с $17,1 \pm 0,7$ до $13,9 \pm 2,2$ мм рт.ст. через 1 мес. применения.

Агонист альфа-2-адренорецепторов Бримонидин снижает ВГД и эф-

фективен как при монотерапии, так и в комбинированной терапии глаукомы и офтальмогипертензии, а также при замещении других препаратов. Бримонидин хорошо дополняет другие антиглаукомные препараты и сочетается с аналогами простагландинов, бета-блокаторами, ингибиторами карбоангидразы. Бримонидин 0,2% снижает ВГД на 17–20% даже при применении его в качестве четвертого лекарственного препарата [52].

Бримонидин безопасен и хорошо переносится. Возможные побочные эффекты при лечении Бримонидином – гиперемия конъюнктивы, аллергический конъюнктивит и зуд в глазах. Бримонидин – единственный антиглаукомный препарат, относящийся к категории В при беременности, т.е. предположительно безопасный, что показано в исследованиях на животных; остальные антиглаукомные препараты относятся к категории С, т.е. безопасность не исследовалась на людях, а в исследованиях на животных были получены побочные эффекты.

Нейропротекторная эффективность бримонидина доказана в клинических исследованиях

Бримонидин является единственным препаратом, нейропротекторная эффективность которого при глаукоме доказана не только в лабораторных исследованиях, но и подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях.

Kent A.R. et al. показали, что при местном применении офтальмологического раствора Бримонидина 0,2% он накапливается в стекловидном теле людей в количестве действительно достаточном для нейропротекции. Авторы определяли концентрацию Бримонидина в образцах стекловидного тела 13 пациентов, полученных при сухой витреэктомии. После двух-, трехкратного применения Бримонидина 0,2% в течение 4–14 дней его содержание в стекловидном теле находилось на уровне 2 нМоль и выше, что является

достаточным для активации нейропротекторных альфа-2-адренорецепторов в сетчатке [53].

Feke G. et al. в клиническом исследовании доказали положительное влияние Бримонидина на глазной кровоток. Известно, что при ПОУГ и нормотензивной глаукоме часто происходит нарушение ауторегуляции глазного кровотока – при физической нагрузке или при смене положения тела показатели гемодинамики глаз у больных глаукомой значительно изменяются. В то же время инстилляцией Бримонидина перед началом исследования позволили добиться существенно меньшего изменения глазного кровотока. То есть Бримонидин способствует сохранению ауторегуляции глазного кровотока, что имеет большое значение при глаукоме, особенно при глаукоме нормального давления [54].

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом клиническом исследовании по глаукоме нормального давления (ГНД), проведенном Kuriin T. et al., 99 пациентов принимали Бримонидин 0,2% и 79 – Тимолол. Период наблюдения составил $30,0 \pm 2$ мес. В группе Бримонидина 0,2% у статистически значимо меньшего количества пациентов (9,9,1%) отмечалось прогрессирование изменений в поле зрения, чем в группе тимолола (31,39,2%, $p=0,001$) (рис. 4). Среднее значение ВГД на фоне лечения было примерно одинаковым в обеих группах во все промежутки времени наблюдения. Таким образом, у тех пациентов, которые принимали Бримонидин 0,2%, ухудшение поля зрения развивалось реже, чем у тех пациентов, которые принимали Тимолол 0,5% [23].

De Moraes C.G. et al. сообщили о результатах своего исследования по глаукоме нормального давления (рис. 5). В исследовании приняли участие 127 пациентов (253 глаза) с ГНД. Период наблюдения составил $40,6 \pm 12$ мес. За период наблюдения каждому пациенту было сделано не менее 5 исследований компьютер-

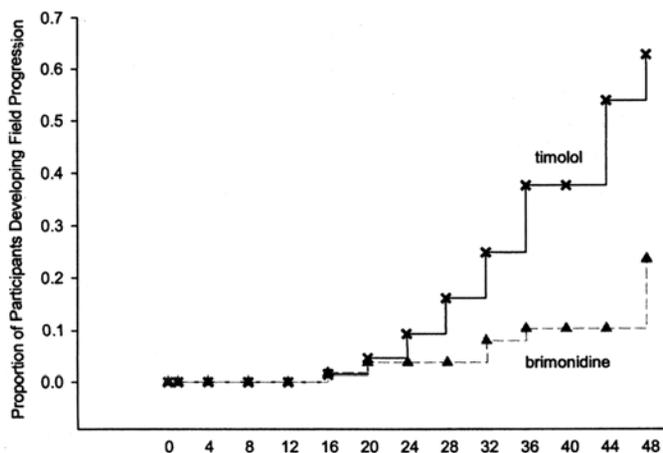


Рис. 4. Исследование по глаукоме низкого давления (Low-Pressure Glaucoma Treatment Study): график кумулятивной вероятности прогрессирования изменений в поле зрения у пациентов на фоне применения тимолола 0,5% (отмечено крестиками) и Бримонидина 0,2% (отмечено треугольниками) (Krupin T. et al., 2011)

Fig. 4. Kaplan-Meier plot of the cumulative probability of developing visual field progression by Progressor analysis for the randomization groups (timolol 0.5% – marked by X; brimonidine 0.2% – marked by ▲) in the Low-pressure Glaucoma Treatment study (Krupin T. et al., 2011)

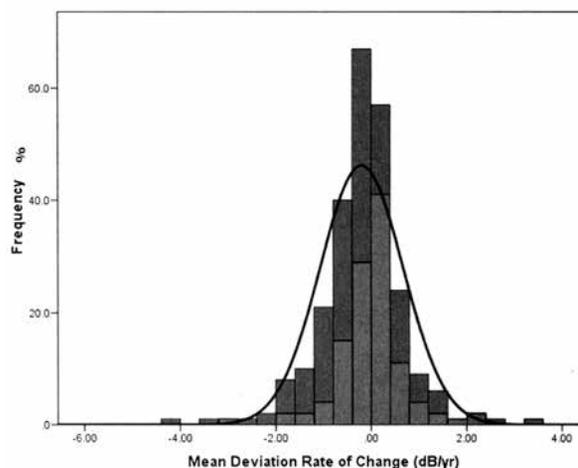


Рис. 5. Исследование по глаукоме низкого давления (Low-Pressure Glaucoma Treatment Study): сравнение динамики изменения светочувствительности (MD) (дБ/год) на фоне применения тимолола 0,5% (темно-серый цвет) и Бримонидина 0,2% (светло-серый цвет). (De Moraes C.G., 2012)

Fig. 5. Low-pressure Glaucoma Treatment study: comparison of mean deviation (MD rates) of change (dB/y) between eyes on timolol 0.5% (dark grey) and brimonidine 0.2% (light grey). The black curve corresponds to Gaussian curves based on the estimates from study patients (De Moraes C.G., 2012)

ной периметрии. В группе лечения Тимололом 0,5%, несмотря на одинаковый уровень офтальмотонуса, прогрессирование глаукомы происходило более выражено, чем в группе лечения Бримонидином 0,2% (снижение светочувствительности (MD) составило $0,38 \pm 0,9$ vs $0,02 \pm 0,7$ дБ/год, $p < 0,01$) [55].

Еще в одном мультицентровом рандомизированном исследовании по глаукоме низкого давления приняли участие 190 пациентов. Период наблюдения был достаточно длительным и составил 4 года. Первичной конечной точкой исследования было прогрессирование изменений в поле зрения при лечении Бримонидином 0,2% или тимололом 0,5%. Среднее ВГД к концу периода наблюдения в группе Бримонидина составляло $14,2 \pm 1,9$ мм рт.ст., в группе тимолола – $14,0 \pm 2,6$ мм рт.ст. При этом, несмотря на одинаковый уровень ВГД в обеих группах, у пациентов, использовавших Бримонидин 0,2%, отмечалось достоверно меньшее прогрессирование изменений в поле зрения [56].

В двух других исследованиях была продемонстрирована тенденция к улучшению и сохранению зрения пациентов на фоне применения Бримонидина, но длительность периода наблюдения и количество пациентов были меньше. В исследовании, проведенном Evans D.W. et al., 16 пациентам с впервые выявленной глаукомой было назначено лечение Тимололом 0,5% или Бримонидином 0,2%. Через 3 мес. проводилось сравнение остроты зрения, контрастной чувствительности, поля зрения, ВГД, АД и ЧСС между группами. Снижение ВГД было одинаковым в обеих группах ($p < 0,05$). В группе Бримонидина 0,2% произошло увеличение контрастной чувствительности на правом глазу на 6 и 12 цикл/град ($p = 0,043$, $p = 0,017$), а на левом глазу на 3 и 12 цикл/град ($p = 0,044$, $p = 0,046$). В группе Тимолола произошло снижение контрастной чувствительности на правом глазу на 18 цикл/град ($p = 0,041$). Таким образом, на фоне лечения Бримонидином 0,2% у пациентов с глаукомой в течение трех месяцев происходи-

ло улучшение контрастной чувствительности [57].

Ruiz Lapuente C. et al. отметили увеличение контрастной чувствительности на фоне применения Бримонидина при проверке поля зрения при помощи Octopus Tendency Oriented Perimetry G1 с промежутком в 2–4 мес. от начала терапии. В исследование было включено 70 глаз. Авторы полагают, что, возможно, именно нейротекторные свойства Бримонидина помогают предотвратить прогрессирование потери контрастной чувствительности и поля зрения при глаукоме [58].

Нейротекторный эффект Бримонидина подтверждается и морфологическими данными. По данным Tsai J.C. et al. при применении Бримонидина 0,2% в течение года отмечалось меньшее прогрессирование истончения слоя нервных волокон сетчатки, определяемое при помощи OCT, по сравнению с Тимололом. Эти данные не коррелировали с уровнем снижения ВГД [59].

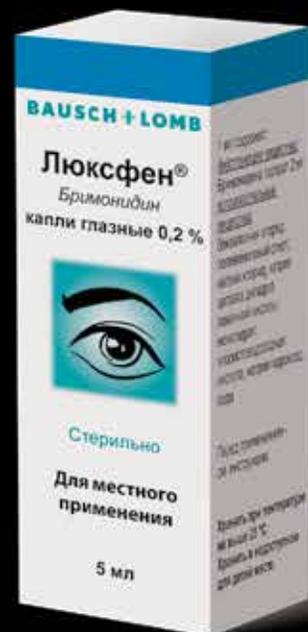
По последним данным Бримони-

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офальмотонуса^{2,3,4}
- Кратность применения – 2 раза в сутки¹
- Производится в Европейском Союзе, в соответствии со стандартами GMP*¹



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. **2.** Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. **3.** Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. Exp Neurol. 2002; 178: 243-258. **4.** Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011.

*Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика) — система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок, активных ингредиентов, контролирующая производство в Европейском Союзе и других странах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

дин оказывает нейропротекторное действие не только при глаукоме, но и при диабетической ретинопатии. Как показали Grauslund J. et al., 2019, местное применение Бримонидина способствует расширению артериол и венул у пациентов с ранними стадиями диабетической ретинопатии [60]. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании EUROCONDOR пациенты с начальной стадией диабетической ретинопатии получали Бримонидин (n=152), соматостатин (n=148) или плацебо (n=152). Период наблюдения составил 96 недель. При этом среди пациентов с исходно имевшейся нейродисфункцией сетчатки (34,7%) результаты мультифокальной электроретинографии к концу периода наблюдения ухудшились в группе плацебо (p<0,001), а в группе Бримонидина и соматостатина оставались без изменений [24]. Таким образом, авторы на большом клиническом материале доказали, что Бримонидин предотвращает усугубление нейродегенерации и нейродисфункции сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства для нейропротекции при глаукоме должны удовлетворять следующим критериям: 1) агент должен иметь мишень в сетчатке; 2) агент должен достигать заднего сегмента глаза в достаточной для нейропротекции концентрации при использовании клинических дозировок; 3) нейропротекторная эффективность должна быть доказана в экспериментах на животных моделях; 4) нейропротекторная эффективность должна быть доказана в клинических исследованиях на людях [54].

Агонист альфа-2-адренорецепторов Бримонидин соответствует всем перечисленным критериям.

Нейропротекторный эффект Бримонидина объясняется взаимодействием препарата с альфа-2-адренорецепторами, которые присутствуют в сетчатке.

При местном применении Бримонидина 0,2% в клинической дозировке происходит его накопление в заднем сегменте глаза человека в концентрации, достаточной для активации альфа-2-адренорецепторов и нейропротекции.

Активация альфа-2-адренорецепторов способствует выживанию и сохранению функций ГКС, что было показано в нескольких экспериментальных исследованиях на животных моделях повреждения зрительного нерва – модель острой и хронической глаукомы у крыс или сдавление зрительного нерва. Нейропротекторный эффект Бримонидина был также продемонстрирован на модели ишемии-реперфузии у крыс. Наилучшие результаты по выживаемости ГКС у животных были продемонстрированы при применении Бримонидина до повреждения или сразу после повреждения зрительного нерва и ГКС.

Бримонидин – единственный антиглаукомный препарат, прямое нейропротекторное действие которого доказано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

Бримонидин 0,2% можно рекомендовать пациентам с глаукомой для профилактики ухудшения зрительных функций, связанных с гибелью ГКС. При глаукоме с высоким ВГД Бримонидин обеспечивает лучший контроль давления, а также тормозит процессы нейродегенерации. Он может использоваться при лечении глаукомы как в качестве монотерапии, так и в качестве второго или третьего препарата. Особенно полезен Бримонидин может оказаться для пациентов, находящихся в группе риска по процессам нейродегенерации – при глаукоме нормального давления, при сочетании глаукомы и мигрени, при начале формирования диабетической ретинопатии и т.д. Применение Бримонидина способствует сохранению, а в ряде случаев улучшению поля зрения, контрастной чувствительности и зрительных функций в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Lond.)*. 2018;32(5): 938–45.
2. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1: CD006539. Doi: 10.1002/14651858.CD006539.pub4.
3. Levene RZ. Low tension glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(6): 621–64.
4. Guymier C, Wood JP, Chidlow G, Casson RJ. Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018.
5. Almasiesh M, Levin LA. Neuroprotection in glaucoma: animal models and clinical trials. *Annu Rev Sci*. 2017;3: 91–120. doi:10.1146/annurev-revision-102016-061422.
6. Varma R, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ. Disease progression and the need for neuroprotection in glaucoma management. *Am. J. Manag Care*. 2008;14(1 Suppl.): S15–19.
7. Levin LA, Peeples P. History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma. *Am. J. Manag Care*. 2008;14(1 Suppl.): S11–14.
8. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы на основе представлений о ее патогенезе. *Глаукома*. 2004;1: 57–67. [Volkov VV. Trekhkomponentnaya klassifikatsiya otkrytougol'noi glaukomy na osnove predstavlenii o ee patogeneze. *Glaukoma*. 2004;1: 57–67 (In Russ.).]
9. Chen SD, Wang L, Zhang XL. Neuroprotection in glaucoma: present and future. *Chin. Med. J (Engl)*. 2013;126(8): 1567–77.
10. Егоров В.В., Бачалдин И.Л., Сорокин Е.Л. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением. *Вестн. офтальмол.* 1999;1: 5–7. [Egorov VV, Bachaldin IL, Sorokin EL. Znachenie reologicheskikh narushenii krovi v progressirovanii glaukomatoznogo protsessa u bol'nykh so stoiko normalizovannym vnutriglaznym davleniem. *Vestn. oftal'mol.* 1999;1: 5–7 (In Russ.).]
11. Mittag T, Schmidt KG. Mechanisms of neuroprotection against glaucoma. *Ophthalmologe*. 2004;101(11): 1076–86.
12. Vorwerk CK, Naskar R, Dreyer EB. The excitotoxicity theory of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1999;214(1): 2–11.
13. Ciotu IM, Stoian I, Gaman L, Popescu MV, Atanasiu V. Biochemical changes and treatment in glaucoma. *J. Med. Life*. 2015;8(1): 28–31.
14. Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Глаукома*. 2011;4: 58–65. [Gazizova I.R. Mitochondrial'naya patologiya i glaukoma. *Glaukoma*. 2011;4: 58–65 (In Russ.).]
15. Osborne NN. Pathogenesis of ganglion «cell death» in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog Brain Res*. 2008;173: 339–52. doi:10.1016/S0079-6123(08)01124-2.
16. Kimura A, Namekata K, Guo X, Harada C, Harada T. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int. J. Mol Sci*. 2016;20:17(9).
17. Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J Neurosci*. 2000 1;20(23): 8693–700.
18. Bessero AC, Clarke PG. Neuroprotection for optic nerve disorders. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(1): 10–5.
19. Levin LA, Crowe ME, Quigley HA. Neuroprotection for glaucoma: Requirements for clinical translation. *Exp Eye Res*. 2017;157: 34–7. doi: 10.1016/j.exer.2016.12.005. Epub 2016 Dec 9.
20. Czepita D. Contemporary possibilities and perspectives in the treatment of glaucoma. *Ann Acad Med Stetin*. 2005;51(1): 27–31.
21. Song W, Huang P, Zhang C. Neuroprotection therapies for glaucoma. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9: 1469–79.
22. Danesh-Meyer HV, Levin LA. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2): 186–91. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.029.

23. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(6): 1108.
24. Simo R, Hernandez C, Porta M, Bandello F, Grauslund J, Harding SP, Aldington SJ, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, Garcia-Arumi J, Gibson J, Lang GE, Lattanzio R, Massin P, Midena E, Ponsati B, Ribeiro L, Scanlon P, Lobo C, Costa MA, Cunha-Vaz J, EUROCONDOR. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR clinical trial. *Diabetes.* 2019;68(2):457–63. doi: 10.2337/db18-0682.
25. Yoshimura N. Retinal neuronal cell death: molecular mechanism and neuroprotection. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2001;105(12): 884–902.
26. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(Suppl.1):S47–51.
27. Kalapesi FB, Coroneo MT, Hill MA. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(6): 758–63.
28. Prokosch V, Panagis L, Volk GF, Dermon C, Thanos S. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12): 6688–99.
29. Shinno K, Kurokawa K, Kozai S, Kawamura A, Inada K, Tokushige H. The Relationship of Brimonidine Concentration in Vitreous Body to the Free Concentration in Retina/Choroid Following Topical Administration in Pigmented Rabbits. *Curr Eye Res.* 2017;42(5): 748–53.
30. Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(1): 65–73.
31. Ahmed FA, Hegazy K, Chaudhary P, Sharma SC. Neuroprotective effect of alpha(2) agonist (brimonidine) on adult rat retinal ganglion cells after increased intraocular pressure. *Brain Res.* 2001;913(2): 133–9.
32. Hernández M, Urcola JH, Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Exp Eye Res.* 2008;86(5): 798–06.
33. Wheeler LA, Woldemussie E. Alpha-2 adrenergic receptor agonists are neuroprotective in experimental models of glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11.
34. Lambert WS, Ruiz L, Crish SD, Wheeler LA, Calkins DJ. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011;6(1): 4.
35. Pinar-Sueiro S, Urcola H, Rivas MA, Vecino E. Prevention of retinal ganglion cell swelling by systemic brimonidine in a rat experimental glaucoma model. *Clin Exp Ophthalmol.* 2011;39(8): 799–807.
36. Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, Chindasub P, Leung CK, Weinreb RN. Differential protection of injured retinal ganglion cell dendrites by brimonidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(3): 1789–804.
37. Saylor M, McLoon LK, Harrison AR, Lee MS. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent: an evidence-based review. *Arch Ophthalmol.* 2009.
38. Rosa RH Jr, Hein TW, Yuan Z, Xu W, Pechal MI, Gerats RL, Newman JM, Kuo L. Brimonidine evokes heterogeneous vasomotor response of retinal arterioles: diminished nitric oxide-mediated vasodilation when size goes small. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(1): H231–8.
39. Aktaş Z, Gürelık K, Akyürek N, Onol M, Hasanreisoglu B. Neuroprotective effect of topically applied brimonidine tartrate 0,2% in endothelin-1-induced optic nerve ischaemia model. *Clin Exp Ophthalmol.* 2007;35(6): 527–34.
40. Vidal-Sanz M, Lafuente MP, Mayor-Torroglosa S, Aguilera ME, Miralles B, Imperial J, Villegas-Pérez MP. Brimonidine's neuroprotective effects against transient ischaemia-induced retinal ganglion cell death. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(Suppl.2): S36–40.
41. Lee D, Kim KY, Noh YH, Chai S, Lindsey JD, Ellisman MH, Weinreb RN, Ju WK. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. *PLoS One.* 2012;7(10): e47098.
42. Dong CJ, Guo Y, Agey P, Wheeler L, Hare WA. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10): 4515–22.
43. Jung KI, Kim JH, Park CK. Alpha2-Adrenergic modulation of the glutamate receptor and transporter function in a chronic ocular hypertension model. *Eur J Pharmacol.* 2015;765: 274–83.
44. Ozdemir G, Tolun FI, Gul M, Imrek S. Retinal oxidative stress induced by intraocular hypertension in rats may be ameliorated by brimonidine treatment and N-acetyl cysteine supplementation. *J Glaucoma.* 2009;18(9): 662–5.
45. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Tatton NA. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11.
46. Fujita Y, Sato A, Yamashita T. Brimonidine promotes axon growth after optic nerve injury through Erk phosphorylation. *Cell Death Dis.* 2013;4: e763.
47. Gao H, Qiao X, Cantor LB, WuDunn D. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6): 797–803.
48. Harun-Or-Rashid M, Hallböök F. Alpha 2-Adrenergic Receptor Agonist Brimonidine Stimulates ERK1/2 and AKT Signaling via Transactivation of EGF Receptors in the Human MIO-M1 Müller Cell Line. *Curr Eye Res.* 2019;44(1): 34–45.
49. Guo X, Namekata K, Kimura A, Noro T, Azuchi Y, Semba K, Harada C, Yoshida H, Mitamura Y, Harada T. Brimonidine suppresses loss of retinal neurons and visual function in a murine model of optic neuritis. *Neurosci Lett.* 2015;592: 27–31.
50. Semba K, Namekata K, Kimura A, Harada C, Mitamura Y, Harada T. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis.* 2014;5: e1341.
51. Hong S, Han SH, Kim CY, Kim KY, Song YK, Seong GJ. Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol.* 2015;15: 54.
52. Bro T, Lindén C. The More, the Better? The Usefulness of Brimonidine as the Fourth Antiglaucoma Eye Drop. *J Glaucoma.* 2018;27(7): 643–6.
53. Kent AR, Nussdorf JD, David R, Tyson F, Small D, Fellows D. Vitreous concentration of topically applied brimonidine tartrate 0.2%. *Ophthalmology.* 2001;108(4): 784–7.
54. Feke GT, Hazin R, Grosskreutz CL, Pasquale LR. Effect of brimonidine on retinal blood flow autoregulation in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011;27(4): 347–52.
55. De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, Gardiner SK, Ritch R, Krupin T. Low-Pressure Glaucoma Treatment Study Group. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(4): 702–11.
56. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Rosenberg LF, Ritch R, Yang JW. Low-Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 2005;112(3): 376–85.
57. Evans DW, Hosking SL, Gherghel D, Bartlett JD. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(12): 1463–5.
58. Ruiz Lapuente C, Ruiz Lapuente A, Link B. Influence of topical brimonidine on visual field in glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11.
59. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21(6): 475–82.
60. Grauslund J, Frydkjaer-Olsen U, Peto T, Fernandez-Carneado J, Ponsati B, Hernandez C, Cunha-Vaz J, Simo R, EUROCONDOR. Topical treatment with brimonidine and somatostatin causes retinal vascular dilation in patients with early diabetic retinopathy from the EUROCONDOR. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(6): 2257–62.

Поступила 15.06.2019



DOI: <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-92-99>
УДК 617.735

Лечение цитомегаловирусного ретинита

Б.С. Першин, А.Б. Смирнова, С.Л. Благов

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва»
Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цитомегаловирусный ретинит – это воспалительно-некротическое заболевание сетчатки, которое может обладать быстро прогрессирующим течением. Наиболее подвержены этому заболеванию пациенты, страдающие синдромом приобретенного иммунодефицита и реципиенты органов или гемопоэтических стволовых клеток. В этом обзоре литературы описаны системные и местные методы противовирусно-

го лечения цитомегаловирусного ретинита, подробно даны характеристики применяемым препаратам и описаны результаты исследований, направленных на их улучшение. Также в обзоре литературы приводятся сведения об иммунотерапии цитомегаловирусного ретинита.

Ключевые слова: цитомегаловирусный ретинит, системное и местное противовирусное лечение, иммунотерапия. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении содержания настоящего обзора.

Офтальмохирургия. 2019;3:92–99.

ABSTRACT

Treatment of cytomegalovirus retinitis

B.S. Pershin, A.B. Smirnova, S.L. Blagov

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Cytomegalovirus retinitis is an inflammatory necrotic disease of the retina that can have a rapidly progressing course. Patients suffering from acquired immunodeficiency syndrome and recipients of organs or hematopoietic stem cells are most susceptible to this disease. This review of the literature describes the systemic and local methods of antiviral treatment of cytomegalovirus retinitis, describes in detail the characteristics of the drugs used and describes the results of research

aimed at their improvement. Also this review provides information about immunotherapy of cytomegalovirus retinitis.

Key words: cytomegalovirus retinitis, systemic and local antiviral treatment, immunotherapy. ■

No author has a financial or proprietary interest in the contents of the present review.

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2019;3:92–99.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) – это воспалительно-некротическое заболевание сетчатки, наиболее часто поражающее лиц с депрессивной Т-клеточного звена иммунитета [1], которое может привести к значительному снижению зрительных функций вплоть до необратимой слепоты [2]. Развитие вирус-ас-

социированного некроза сетчатки наиболее характерно для оппортунистического инфекционного процесса, развивающегося у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [3]. Люди, перенесшие трансплантацию солидных органов [4] или гемопоэтических стволовых клеток [5], также подвержены риску развития ЦМВР. Некроз сетчатки, вызываемый ЦМВ, может иметь быстро прогрессирующий характер [6] и, по данным Всемирной

организации здравоохранения, слепота, развивающаяся при ЦМВР, связана с его поздней диагностикой и отсроченным началом лечения [7].

Значительным шагом в профилактике слепоты, связанной с ЦМВР, стало внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов: ганцикловира (1984), фоскарнета (1991) и цидофовира (1996) [8]. Эти лекарственные вещества проде-



монстрировали эффективность как при системном, так и при местном применении.

В обзоре литературы описаны механизмы их взаимодействия с ЦМВ и данные о клинической эффективности в лечении и профилактике ЦМВР, сведения о побочных эффектах, связанных с применением этих препаратов, а также методы лечения, направленные на потенцирование иммунного ответа на ЦМВ.

Системное лечение ЦМВР

Ганцикловир – это нуклеозид [9], который активизируется внутри клетки, превращаясь в ганцикловиртрифосфат, конкурентно ингибирующий ДНК-полимеразу вируса за счет включения дезоксирибозинтрифосфата в удлиненную вирусную ДНК [10]. Ганцикловир был признан первым лекарственным веществом с доказанным действием против ЦМВ [10, 11]. Клиническая эффективность этого препарата в борьбе с цитомегаловирусным ретинитом продемонстрирована в 1986 г. [12, 13], что было подтверждено рандомизированном проспективном сравнительном исследовании, опубликованном Jacobson MA и O'Donnell JJ [14]. Этот препарат стал стандартом в терапии ЦМВР, развивающегося как часть оппортунистической инфекции при СПИДе [15, 10] и у реципиентов солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток [16].

Необходимо отметить, что у пациентов со СПИДом нет конечной точки лечения ЦМВР, и ретинит постоянно рецидивирует при снижении в периферической крови уровня Т-лимфоцитов CD3, CD4 и CD8 [17]. В свете вышесказанного при депрессии Т-клеточного звена иммунитета эти пациенты нуждаются в офтальмологическом мониторинге и, при обнаружении характерно выглядящих ретинальных очагов, противовирусном лечении. Учитывая постоянно рецидивирующий характер ЦМВР у ВИЧ-инфицированных пациентов, существует такое понятие, как «время прогрессии», означающее период, прошедший до

появления на глазном дне новых некротических очагов или увеличения площади старых [14]. В тех же случаях, когда речь идет о ЦМВР у пациентов, перенесших трансплантацию солидного органа или гемопоэтических стволовых клеток, понятие «время прогрессии» не используется, потому что иммуносупрессия, как правило, не является пожизненной.

Согласно данным литературы, системное применение ганцикловира позволяет контролировать ЦМВ-инфекцию, но при этом не устраняет вероятность ЦМВР. По данным Luckie AP (1995), внутривенное введение ганцикловира замедляет прогресс воспалительных очагов на глазном дне [18]. Рекомендуемая доза этого препарата для лечения активной формы ЦМВР у пациентов с нормальной функцией почек составляет 5 мг/кг массы тела два раза в сутки до купирования острой фазы воспаления и далее по 5 мг/кг один раз в сутки для профилактики прогресса ЦМВР [10]. Перспективность профилактики слепоты при ЦМВР подтверждена проведенным в 1997 г. многоцентровым проспективным рандомизированным контролируемым клиническим исследованием риска развития регматогенной отслойки сетчатки у пациентов с ЦМВР при СПИДе, в зависимости от типа парентеральной противовирусной терапии [15].

Длительная внутривенная противовирусная терапия ЦМВР связана с риском развития септических катетер-ассоциированных осложнений [19]. Актуальность этой проблемы привела к тому, что была разработана пероральная форма препарата Ганцикловир. В многоцентровом рандомизированном исследовании Martin DF и Sierra-Madero J (2002) изучались ВИЧ-инфицированные индивидумы с активным ЦМВР, которые были разделены на две группы: в одной пациенты получали внутривенную терапию препаратом Ганцикловир, и 47 из 61 дали положительный ответ (время прогрессии 125 дней), а в другой – пероральное лечение препаратом Валганцикловир,

и у 46 из 64 пациентов была достигнута ремиссия ЦМВР (время прогрессии 160 дней) [20].

Побочным эффектом системного лечения препаратом Ганцикловир является миелосупрессия. По данным Drew WL нейтропения развивается у 16% пациентов, а тромбоцитопения – у 5% [19]. Среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток этот эффект имеет особое значение [47, 48], заставляя врача снижать дозировки ганцикловира, тем самым увеличивая вероятность развития клинических проявлений ЦМВ-инфекции.

С учетом низкого распределения ганцикловира в глазное яблоко [21] для системного лечения ЦМВР требуется длительная высокодозная терапия, что может повлечь за собой развитие выраженных осложнений и затруднить лечение основного заболевания у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

При лечении ганцикловиrom возможно развитие резистентности к этому препарату, что связано с мутацией вирусного гена UL97 [22].

Фоскарнет связывается с пирозинатным локусом ДНК-полимеразы. Этот процесс не требует фосфорилирования, и поэтому резистентность к ганцикловиру не снижает клинической эффективности препарата [23]. Это лекарственное вещество является средством выбора при резистентности к ганцикловиру [5]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, направленном на определение эффективности фоскарнета в борьбе с ЦМВР среди больных СПИДом, у пациентов, получавших лечение этим препаратом, отсутствие прогрессии определялось в течении 13,3 недель. Аналогичный показатель в контрольной группе, не получавшей лечения, составил 3,2 недели [24].

Для корреспонденции:

Першин Борис Сергеевич,
канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник
ORCID ID: 0000-0002-6481-8608
E-mail: pershin1984@gmail.com

По данным многоцентрового рандомизированного не слепого исследования, проведенного на 234 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентах, получавших высококодозную антиретровирусную терапию, не было определено значительной разницы во времени прогрессии ЦМВР среди пациентов, получавших ганцикловир и фоскавир [25]. Побочными эффектами системной терапии препаратом Фоскавир являются нефротоксичность [26, 23], нарушения электролитного баланса [26] и миелосупрессия [23]. Последнее особенно актуально для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга.

Цидофовир – нуклеотидный аналог цитозина, трансформируется в активную форму внутри клетки и конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу [27, 28]. В отличие от ганцикловира, цидофовир активизируется не вирусной киназой, а клеточной, и поэтому мутация UL97 не дает защиты от цидофовира [27]. Эффективность этого препарата в борьбе с ЦМВР продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании Lalezari JP и Stagg RJ, проведенном на 48 пациентах. Двукратное внутривенное введение цидофовира в дозе 5 мг/кг один раз в неделю позволило добиться ремиссии ретинопатии, время прогрессии составило 120 дней [27]. Большой период полувыведения цидофовира позволяет избежать седативных осложнений, связанных с постоянным внутривенным катетером [27]. Рекомендуемой схемой терапии цидофовиром является 5 мг/кг один раз в неделю – трехнедельный индукционный период и далее для поддержания концентрации – 5 мг/кг один раз в две недели [28].

Цидофовир не является препаратом первой линии, потому что обладает узкими терапевтическими показателями и широким перечнем побочных эффектов [77]. К побочным эффектам цидофовира относятся нефротоксичность [27], нейтропения [27], протеинурия [29], иридо-

циклит и снижение внутриглазного давления [27], что исключает его из числа препаратов первой линии. Цидофовир находит свое применение в случаях ЦМВР, резистентных к ганцикловиру и фоскавиру [27].

Резистентность к противовирусным препаратам стала серьезной проблемой в борьбе с ЦМВР и является причиной значительного снижения результатов лечения [30]. В исследовании Jabs DA (1998) выявлено, что вероятность развития резистентности к ганцикловиру прямо пропорциональна длительности противовирусной терапии [31]. Это явление связано с мутацией гена UL97 в геноме ЦМВ [31], кодирующей вирусную киназу, которая является первым катализатором трансформации ганцикловира в активную внутриклеточную форму [28]. Анализируя публикации, посвященные устойчивости ЦМВ к ганцикловиру, необходимо отметить, что частота подобных наблюдений возрастает с каждым годом [31]. Как было описано выше, фоскарнет стал препаратом выбора при развитии резистентности к ганцикловиру, а при устойчивости к обоим препаратам клиническая эффективность была продемонстрирована цидофовиром, однако при длительной противовирусной терапии этими лекарственными веществами сопротивляемость ЦМВ возрастала [32]. Это связано с мутацией гена UL54, который кодирует вирусную ДНК-полимеразу и приводит к тому, что все указанные выше препараты теряют способность к ее конкурентному ингибированию [28]. Таким образом, можно допустить, что ЦМВ обладает способностью к адаптации, и поэтому разработка новых препаратов, направленных против этого вируса, не теряет своей актуальности.

Одним из таких препаратов стал Марибавир – бензилмедазолный рибозид, действие которого не зависит от ДНК-полимеразы вируса, и поэтому мутации в генах UL97 и UL54 не способны обеспечить резистентность к этому веществу [33]. Марибавир ингибирует сборку ДНК

ЦМВ и выход вирусных капсидов из ядра инфицированных клеток [34, 35]. Однако его клиническая эффективность уступает ганцикловиру, что было продемонстрировано в двойном слепом рандомизированном исследовании, целью которого было сравнение терапии пероральными формами этих препаратов [36]. В исследовании Jabs DA (2006) у устойчивых к ганцикловиру, фоскарнету и цидофовиру ЦМВ определялась чувствительность к Марибавиру. При этом в лабораторных условиях был получен марибавир-резистентный ЦМВ, у которого была мутация в кодоне 397 [33].

Томегловир (BAU38-4766) ингибирует сборку и упаковку генома ЦМВ [37]. Этот препарат продемонстрировал эффективность против ЦМВ инфекции в фазе I/II клинического исследования [38].

GW275175X предотвращает сборку вирусной ДНК. Продемонстрировал противовирусную эффективность в испытаниях *in vitro* и в фазе II клинического исследования этого препарата, направленного на изучение его действия против ЦМВ [38], однако дальнейших исследований не проводилось.

Латермовир (AIC246) – ингибитор вирусной терминазы, предотвращающий упаковку вирусного генома в капсид, продемонстрировал выраженную активность против ЦМВ как *in vitro*, так и *in vivo* [39]. Прошел клинические испытания фазы I [39] и фазы IIa и IIb [40]. Рекомендованной дозой этого препарата является 240 мг/сутки. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (фаза III) доказана клиническая эффективность латермовира для профилактики ЦМВ-ассоциированных осложнений у реципиентов стволовых клеток (ClinicalTrials.gov регистрационный № NCT02137772) [41].

Точкой приложения препаратов бензилмедазола (томегловир, GW275175X и латермовир) являются вирусные терминазы, которые кодируются генами UL56, UL89 и UL51.

В ходе лабораторных исследований этих препаратов выявлены формы ЦМВ, устойчивые ко всем ингибиторам терминаз, у которых были обнаружены мутации в соответствующих генах [26].

GW1263W94, ингибирующий обработку репликативной ДНК, продемонстрировал противовирусную активность в эксперименте, в том числе к ганцикловир-резистентным формам ЦМВ. Помимо прочего, GW1263W94 проявил активность по отношению к вирусам с мутацией гена UL89, обеспечивающей устойчивость к томегловиру [26].

Местное лечение ЦМВР

Согласно приведенным выше данным литературы системное применение противовирусных препаратов позволяет остановить прогрессию ЦМВР, однако миелосупрессия стала основанием для разработки альтернативного способа доставки препарата к заднему отрезку глазного яблока [42]. С учетом того, что ганцикловир был введен в клиническую практику в 1984 г., а фоскарнет – в 1991 г., наиболее эффективным способом их доставки к сетчатке стало интравитреальное введение (ИВВ). Информация о парабульбарном применении противовирусных препаратов [43], а также о транссклеральном электрофорезе [44] была опубликована, но на данный момент имеет скорее историческое значение.

Интравитреальное введение противовирусных препаратов

Ганцикловир

Первая серия ИВВ ганцикловира из 28 введений была проведена пациенту с ЦМВР при СПИДе в 1987 г. Разовая доза составляла 0,2 мг без дополнительной системной терапии. Регресс ретинонекроза был достигнут под контролем офтальмоскопии [45]. Результаты первого исследования эффективности ИВВ ганцикловира опубликованы в 1988 г. Показаниями для этой манипуляции стали: ЦМВР и развитие токсических эффектов после системной проти-

вирусной терапии. В 78% ретинонекроз регрессировал благодаря серии ИВВ и в 22% введения ганцикловира в витреальную полость не оказали существенного эффекта [42]. Эффективность ИВВ ганцикловира продемонстрирована в исследовании Geng S (2009), проведенном среди ВИЧ-инфицированных пациентов [46] и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в исследовании Miao H (2013) [47].

В работе Stephen C. Teoh (2012), проведенной на 24 пациентах, ганцикловир в дозе 1,0 мг / 0,02 мл вводился в стекловидное тело для профилактики рецидивов ретинонекроза. Среднее время прогрессии ЦМВР составило 152 дня [48]. По данным Miao H (2013) разовые введения 0,2–2,0 мг в витреальную полость продемонстрировали эффективность в 78,3% случаев. У 13% пациентов описаны такие осложнения, как отслойка сетчатки и эпиретинальное кровоизлияние. По мнению авторов, суммарная доза, превышающая 40 мг, является токсичной по отношению к сетчатке [47]. В работе, направленной на изучение эффективности ИВВ высоких доз ганцикловира (5,0 мг / 0,1 мл), не описывается ретинотоксичности, связанной с лечением ЦМВР [49].

Фоскарнет

Введение фоскарнета в витреальную полость в дозе 2,4 мг продемонстрировало клиническую эффективность в 60% случаев среди пациентов со СПИДом в исследованиях Diaz-Llopis M (1994) [50] и Tognon MS (1996) [51]. В обеих работах пациенты получали ИВВ без системной терапии из-за выраженной миелосупрессии, связанной с перенесенной внутривенной противовирусной терапией. Эффективность этой дозировки подтверждена работами Jeon S (2012) [52] и Vishnevskia-Dai V (2015) [53], проведенных на реципиентах гемопоэтических стволовых клеток. В ретроспективном исследовании Ausayakhun S (2005), проведенном на 193 пациентах с ЦМВР при СПИДе, сообщается, что ИВВ

2,4 мг фоскарнета два раза в неделю позволили добиться значительного офтальмоскопически заметного улучшения клинической картины в 61% случаев. Среди осложнений авторы описывают 15 отслоек сетчатки, 13 гемофтальмов, 3 эндофтальмита и 2 катаракты [54].

Механизмы развития резистентности ЦМВ к противовирусным препаратам, связанные с мутацией его генома, изложены выше, и выявление устойчивости вируса при интравитреальном лечении ЦМВР является закономерным явлением. Эффективность одномоментного введения ганцикловира и фоскарнета в витреальную полость описана в исследовании Guembel HO (1996) [55].

Цидофовир продемонстрировал эффективность при внутривенном лечении ЦМВР, и в 1995 г. были опубликованы результаты фазы I/II исследования возможностей ИВВ цидофовира в борьбе с ЦМВР у пациентов со СПИДом [56]. По данным Rahhal FM, ИВВ 20 мкг цидофовира является эффективным методом лечения ЦМВР, но среди побочных эффектов выявлены отслойка сетчатки (1,9%), ирит (14%), необратимая двухсторонняя гипотония (3,8%) [57]. По данным Kersten AJ (1999), ИВВ цидофовира продемонстрировали эффективность, однако в 22,2% случаев после манипуляции произошло развитие кистозного макулярного отека. Необходимо отметить, что, по данным авторов, развитие этого осложнения по времени совпадало с повышением уровня CD 4 лимфоцитов в крови [58]. Taskintuna I и Rahhal FM в 1997 г. опубликовали результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности цидофовира, вводимого в стекловидное тело в дозах 10 и 20 мкг. В группе с меньшей дозой среднее время прогрессии было достоверно более коротким, при этом было определено закономерное развитие вирусной резистентности к этому препарату, а снижение внутриглазного давления и ирит чаще определялись в группе пациентов, получивших ИВВ 20 мкг [59].

Фомиверсен (Витравен)

Был специально разработан для ИВВ и является ингибитором рецепторов ДНК, подавляя синтез вирусного белка [60]. В стекловидном теле человека при введении 330 мкг фомиверсен сохраняется на протяжении 62 дней [61]. Производители рекомендуют применение этого препарата при устойчивости вируса к остальным методам лечения ЦМВ. Ученые Vitravene Study Group в 2002 г. опубликовали результаты трех проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которые вошли пациенты с ЦМВР при СПИДе. Первое из них было посвящено срокам начала лечения и подтвердило теорию взаимосвязи своевременности терапии и благоприятности исхода ЦМВР [62]. Второе исследование было посвящено отработке режимов введения препарата в витреальную полость в дозе 330 мкг, и оптимальным было признано проведение ИВВ сразу после диагностики, повторение ИВВ через 15 дней и далее по одному введению каждые четыре недели [63]. Третье исследование было направлено на сравнение эффективности и безопасности ИВВ фомиверсена в дозах 165 и 330 мкг и не выявило между ними существенных различий. Побочные эффекты, связанные с этим методом лечения ЦМВР, представлены внутриглазным воспалением (ирит или витреит), купированного инстилляцией стероидов и повышением внутриглазного давления [64]. Из-за низкого количества продаж производители прекратили выпуск препарата Фомиверсен.

Лекарственные формы противовирусных препаратов с увеличенным периодом полувыведения из витреальной полости.

ИВВ является самым эффективным методом доставки лекарственных препаратов к заднему полюсу глазного яблока [65], и после того, как этот способ лечения ЦМВР вошел в клиническую практику, прово-

дились исследования, направленные на повышение эффективности каждой манипуляции. Использование липосомально захваченного ганцикловира было предложено Diaz-Cloris M в 1992 г. Экспериментальная часть этой работы, проведенная на кроликах, продемонстрировала значительное увеличение периода полувыведения ганцикловира из витреальной полости при использовании липосомального растворителя. В клинической части пяти пациентам с ЦМВР при СПИДе были проведены ИВВ липосомально-захваченного ганцикловира в дозе 0,5 мг. Во всех случаях ремиссия ретинонекроза была достигнута после трех введений, время прогрессии составило 60–120 дней [66]. В экспериментальной работе Duvvuri S (2007) продемонстрировано увеличение периода полувыведения ганцикловира, растворенного в специальном геле, из витреальной полости до 14 дней, в сравнении с 54 часами при растворении в физиологическом растворе [67]. Исследование, проведенное Clago C, Ruiz R в 2009 г. на 72 кроликах, было посвящено изучению эффективности ИВВ липосомально захваченного фоскарнета и продемонстрировало значительное повышение его биодоступности [68].

Витреальные импланты

Другой ветвью развития местной противовирусной терапии ЦМВР стала транспланальная имплантация устройств, высвобождающих в стекловидное тело противовирусные препараты. В 1992 г. в Техасском университете был разработан имплант для установки в витреальную полость, высвобождающий ганцикловир в течение 4–5 мес. Исследование было проведено на 8 пациентах со СПИДом и ЦМВР, и согласно данным, предоставленным авторами, ретинонекроз регрессировал во всех случаях, и ни у одного пациента не было отмечено прогрессии. Хирургическими осложнениями явились гемофтальм, астигматизм и субретинальное располо-

жение устройства. Отслойка сетчатки была выявлена в трех глазах [69]. В том же году в университете Кентуки был разработан аналогичный имплант, у которого скорость выделения ганцикловира в витреальную полость была контролируема (2 или 5 мкг/час). Эти устройства поддерживали концентрацию 9 и 16 мг/л ганцикловира в стекловидном теле в течение соответственно 80 и 42 дней [70]. В рандомизированном клиническом исследовании Martin DF (1994) определена эффективность лечения ЦМВР при помощи импланта «Vitraser», и время прогрессии при своевременном лечении составило 226 дней [71]. В другом исследовании, проведенном на ВИЧ-инфицированных пациентах, которое было направлено на сравнение эффективности разных методов лечения ЦМВР (Martin DF 1997), медиана времени прогрессии составила 221 день, в группе имплантации устройства, высвобождающего ганцикловир со скоростью 1 мкг/час, и 191 день при скорости выхода ганцикловира в витреальную полость 2 мкг/час, и 71 день при стандартной внутривенной терапии ганцикловиrom. Отслоение сетчатки в группах пациентов, перенесших установку имплантов, наблюдалось в 11,9% случаев и в 5,1% случаев у пациентов, перенесших только системную терапию ЦМВР [71]. Несмотря на эффективность транспланальной имплантации, устройств, высвобождающих ганцикловир в витреальную полость в борьбе с ЦМВР у пациентов со СПИДом [72], при этом, по данным Jeon S (2012) у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, ИВВ является более эффективным методом лечения ЦМВ-ассоциированного ретинонекроза [52].

Иммунотерапия ЦМВР

Как было описано выше, противовирусная терапия ЦМВР основана на воздействии лекарственных препаратов на внутриклеточную активность вируса. При этом вероятность развития первичных очагов ЦМВ-ас-

социированного ретинонекроза и его рецидивов связана с состоянием Т-клеточного звена иммунитета [17]. В свете вышесказанного ЦМВ-специфическая Т-клеточная терапия закономерно нашла свое место среди методов лечения ЦМВ-инфекций. Описаны данные по использованию методики адаптивного трансфера патоген-специфического иммунитета посредством *ex-vivo* стимуляции либо селекции ЦМВ-специфических донорских лимфоцитов с последующей их трансфузией реципиенту [73]. Метод является технически сложным и высоко затратным. Для потенцирования иммунореактивности у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в клинике НИИЦ ДГОИ им Д. Рогачева проводится альтернативная технология переноса вирус-специфических лимфоцитов памяти, полученных в результате иммуномагнитной деплеции CD45RA-позитивной фракции [74]. Опубликованные результаты пилотного исследования подтвердили безопасность данной технологии [75]. Тем не менее, судить об эффективности терапии CD45RA-деплецированными донорскими лимфоцитами как о лечебной либо как о профилактической методике борьбы с ЦМВ-инфекцией, в частности – ЦМВР, в монорежиме или в комплексе с лекарственной противовирусной терапией можно будет только по результатам рандомизированного исследования NCT02942173, проходящего в настоящее время в НИИЦ ДГОИ.

Одной из разработок, направленных на подавление ЦМВ, является человеческое моноклональное антитело MSL-109. Эффективность этого препарата была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном исследовании «Эффективность MSL-109 в комбинации со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией ЦМВР при СПИДе» [76], однако в плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы III его эффективность в лечении ЦМВР доказана не была [77].

Применение цитомегаловирусно-иммуноглобулина в сочетании с ганцикловиром является эффективным методом лечения ЦМВ-инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга [78].

Разработка и внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов сделала возможным эффективное лечение органических поражений при ЦМВ-инфекции, однако для борьбы с вирус-ассоциированным ретинонекрозом необходимы высокие дозы этих лекарственных средств, которые могут привести к системным осложнениям, в том числе к миелосупрессии. Аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток стала стандартным методом лечения пациентов с острыми лейкозами высокого риска, апластическими анемиями и первичными иммунодефицитами. Одним из побочных эффектов этого метода терапии является длительная иммуносупрессия, связанная с инфекционными осложнениями, к которым относится и генерализованная ЦМВ-инфекция. Системные побочные эффекты противовирусных препаратов имеют особое значение у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, и применение местной терапии для лечения ЦМВР позволяет их минимизировать.

Главным преимуществом ИВВ противовирусных препаратов является их клиническая эффективность, превосходящая таковую при системном применении. Последнее объясняется действием гемато-ретиального барьера, который ограничивает проникновение лекарственных веществ из системного кровотока в ткани глаза. Имплантация устройств, высвобождающих противовирусные препараты в витреальную полость, продемонстрировала свою клиническую эффективность, однако производство этих имплантов было прекращено по коммерческим причинам [9].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, возможность сохранения зрительных

функций при лечении ЦМВР напрямую зависит от сроков начала терапии [7], что подтверждено и другими клиническими исследованиями [64]. Рецидивирующий характер ЦМВ-ассоциированного ретинонекроза создает необходимость длительного мониторинга этих пациентов. Как это было описано выше, среди ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность реактивации внутриглазного воспалительного процесса сохраняется пожизненно. Среди реципиентов гемопоэтических стволовых клеток опасность рецидива ЦМВР сохраняется до иммунореактивности, однако после остановки прогрессии ретинонекроза офтальмоскопическая картина не позволяет быть уверенным в завершении воспалительного процесса. Отсутствие четких критериев завершения ЦМВР и постоянная опасность его рецидивов стала основанием для проведения проспективного исследования в НИИЦ ДГОИ им Д. Рогачева, в результате которого будет представлен протокол контролируемого лечения ЦМВР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Converse PJ, Fehniger TE, Ehrnst A, Strannegård O, Britton S. Immune responses to fractionated cytomegalovirus (CMV) antigens after HIV infection. Loss of cellular and humoral reactivity to antigens recognized by HIV-, CMV+ individuals. *Clin Exp Immunol.* 1990;82(3): 559–66.
2. Heiden D, Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. *BMC Infect Dis.* 2011;24(11): 327. doi: 10.1186/1471-2334-11-327.
3. Shi Y, Lu H, He T, Yang Y, Liu L, Zhang R, et al. Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in Shanghai, China. *BMC Infect Dis.* 2011;24(11): 326. doi: 10.1186/1471-2334-11-326.
4. Kim T, Lee YM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, et al. Differences of cytomegalovirus diseases between kidney and hematopoietic stem cell transplant recipients during preemptive therapy. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5): 961–70. doi: 10.3904/kjim.2015.079.
5. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;15:32(2): 214–19.
6. Voigt S, Michel D, Kershaw O, Kühn JS, Mertens T, Ebell W, Meisel H. Fatal reactivation of postnatal cytomegalovirus infection with rapid emergence of ganciclovir resistance in an infant after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol.* 2005;Jul;43(7): 3551–4.
7. Guex-Crosier Y, Telenti A. An epidemic of blindness: a consequence of improved HIV care? *Bull World Health Organ.* 2001;79(3): 181.
8. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol.* 2008;Mar;145(3): 397–408. doi: 10.1016/j.ajo.2007.12.001.
9. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;May;33(4): 224–34. doi:10.1089/jop.2016.0140.

10. Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med*. 1996;Sep;335(10): 721–9.
11. Pepose JS, Newman C, Bach MC, Quinn TC, Ambinder RF, Holland GN, et al. Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology*. 1987;94(4): 414–24.
12. D'Amico DJ, Talamo JH, Felsenstein D, Hirsch MS, Albert DM, Schooley RT. Ophthalmoscopic and histologic findings in cytomegalovirus retinitis treated with BW-B759U. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(12): 1788–93.
13. Felsenstein D, D'Amico DJ, Hirsch MS, Neumeyer DA, Cederberg DM, de Miranda P, Schooley RT. Treatment of cytomegalovirus retinitis with 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine. *Ann Intern Med*. 1985;103(3): 377–80.
14. Jacobson MA, O'Donnell JJ, Brodie HR, Wofsy C, Mills J. Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *J Med Virol*. 1988;25(3): 339–49.
15. Rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis: the Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Am J Ophthalmol*. 1997;124(1): 61–70.
16. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarat S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(1): 13–8.
17. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JJ, Murphy RL, Hubbard LD. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1): 48–61.
18. Luckie AP. Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: current status. *Med J Aust*. 1995;163(9): 489–92.
19. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(10): 615–20.
20. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, Robinson CA, Stempien MJ, Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002;346(15): 1119–26.
21. Cunha-Vaz J. The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Diseases: EURETINA Award Lecture. *Ophthalmologica*. 2017;237(1): 1–10. doi: 10.1159/000455809.
22. Baldanti F, Simoncini L, Sarasini A, Zavattoni M, Grossi P, Revello MG, Gerna G. Ganciclovir resistance as a result of oral ganciclovir in a heart transplant recipient with multiple human cytomegalovirus strains in blood. *Transplantation*. 1998;66(3): 324–9.
23. Jacobson MA, O'Donnell JJ. Approaches to the treatment of cytomegalovirus retinitis: ganciclovir and foscarnet. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(Suppl 1): S11–5.
24. Palestine AG, Polis MA, De Smet MD, Baird BF, Falloon J, Kovacs JA, Davey RT, Zurlo JJ, Zunich KM, Davis M. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 1991;115(9): 665–73.
25. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group; AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 1992;326(4): 213–20.
26. Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Feb;9(2): 207–20.
27. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer E, Ives DV, Youle M, Robinson MR, Drew WL, Jaffe HS. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(4): 257–63.
28. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71(2–3): 154–63.
29. Koike A, Naruse T, Kanemitsu T, Hibino K, Yamamoto S. Studies on metastases of papillary adenocarcinoma of the thyroid in relation to surgical treatment (author's transl). *Nihon Gan Chiryu Gakkai Shi*. 1977;12(2): 133–8.
30. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Hubbard L, Dunn JP, Kempen JH, Davis JL, Weinberg DV. Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(1): 26–34.
31. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. *CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group*. *J Infect Dis*. 1998;177(3): 770–3.
32. Jabs DA, Enger C, Forman M, Dunn JP. Incidence of foscarnet resistance and cidofovir resistance in patients treated for cytomegalovirus retinitis. The Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(9): 2240–4.
33. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*. 2006;37(2): 124–7.
34. Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, Good SS, Smith AA 3rd, Davis MG, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;Aug;46(8): 2365–72.
35. Williams SL, Hartline CB, Kushner NL, Harden EA, Bidansky DJ, Drach JC, Townsend LB, Underwood MR, Biron KK, Kern ER. In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(7): 2186–92.
36. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, Clough L, Avery R, Limaye AP, Ericzon BG, Navasa M, Troisi RI, Chen H, Villano SA, Uknis ME; 1263–301 Clinical Study Group. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12(11): 3021–30. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x.
37. Buerger I, Reeschlaeger J, Bender W, Eckenberg P, Popp A, Weber O, Graeper S, Klenk HD, Ruebsamen-Waigmann H, Hallenberger S. A novel nonnucleoside inhibitor specifically targets cytomegalovirus DNA maturation via the UL89 and UL56 gene products. *J Virol*. 2001;75(19): 9077–86.
38. Underwood MR, Ferris RG, Selleth DW, Davis MG, Drach JC, Townsend LB, Biron KK, Boyd FL. Mechanism of action of the ribopyranoside benzimidazole GW275175X against human cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(5): 1647–51.
39. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol*. 2011;85(20): 10884–93. doi: 10.1128/JVI.05265-11.
40. Lischka P, Michel D, Zimmermann H. Characterization of Cytomegalovirus Breakthrough Events in a Phase 2 Prophylaxis Trial of Letermovir (AIC246, MK 8228). *J Infect Dis*. 2016;213(1): 23–30. doi: 10.1093/infdis/jiv352.
41. Chou S. Comparison of Cytomegalovirus Terminase Gene Mutations Selected after Exposure to Three Distinct Inhibitor Compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11): e01325–17. doi: 10.1128/AAC.01325-17.
42. Ussery FM 3rd, Gibson SR, Conklin RH, Piot DF, Stool EW, Conklin AJ. Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 1988;95(5): 640–8.
43. Raciborska A, Ussowicz M, Prost M, Bilska K, Rodriguez-Galindo C, Rychlowska-Pruszyńska M. Effective treatment of cytomegalovirus retinitis and neuritis with retrobulbar ganciclovir after treosulfan-based autologous bone marrow transplant. *Klin Oczna*. 2015;117(2): 101–3.
44. Lam TT, Fu J, Chu R, Stojack K, Siew E, Tso MO. Intravitreal delivery of ganciclovir in rabbits by transscleral iontophoresis. *J Ocul Pharmacol*. 1994;10(3): 571–5.
45. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(1): 17–23.
46. Geng S, Ye JJ, Liu LQ, Xu HY, Wang WW, Wang SR. Diagnosis and treatment of eye diseases associated with HIV infection and AIDS. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009;45(12): 1093–98.
47. Miao H, Tao Y, Jiang YR, Li XX. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7): 1829–33. doi: 10.1007/s00417-013-2368-6.
48. Teoh SC, Ou X, Lim TH. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen. *Ophthalmology*. 2012;119(3): 588–95. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.004.
49. Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ. High-dose (5000-microg) intravitreal ganciclovir combined with highly active antiretroviral therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients in Venezuela. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(5): 610–8.
50. Diaz-Llopis M, España E, Muñoz G, Navea A, Chipont E, Cano J, Menezo JL, Romero FJ. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(2): 120–4.
51. Tognon MS, Turrini B, Masiero G, Scaggiante R, Cadrobbi P, Baldanti F, Gerna G, Secchi AG. Intravitreal and systemic foscarnet in the treatment of AIDS-related CMV retinitis. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6(2): 179–82.
52. Jeon S, Lee WK, Lee Y, Lee DG, Lee JW. Risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with cytomegalovirus viremia after hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology*. 2012;119(9): 1892–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.032.
53. Vishnevskia-Dai V, Shapira Y, Rahav G, Shimoni A, Somech R, Moisseiev J. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients: a practical management approach. *Ophthalmology*. 2015;122(4): 866–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.010.
54. Ausayakhun S, Watananikorn S, Ngamtiphakorn S, Prasitsilp J. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(1): 103–7.
55. Guembel HO, Hofmann F, van Even G, Cinatl J, Makabe R. Therapy with a combination of intravitreal foscarnet and intravenous ganciclovir in clinically resistant cytomegalovirus retinitis and patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(6): 490–1.
56. Kirsch LS, Arevalo JF, Chavez de la Paz E, Munguia D, de Clercq E, Freeman WR. Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(4): 533–42.
57. Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D, Taskintuna I, Chavez de la Paz E, Azen SP, Freeman WR. Intravitreal cidofovir in the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 1996;103(7): 1078–83.
58. Kersten AJ, Althaus C, Best J, Sundmacher R. Cystoid macular edema following immune recovery and treatment with cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(11): 893–6.
59. Taskintuna I, Rahhal FM, Arevalo JF, Munguia D, Banker AS, De Clercq E, Freeman WR. Low-dose intravitreal cidofovir (HPMPC) therapy of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1997;104(6): 1049–57.
60. Orr MR. Technology evaluation: fomivirsen, Isis Pharmaceuticals Inc/CIBA vision. *Curr Opin Mol Ther*. 2001;3(3): 288–94.
61. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs*. 1999;57(3): 375–80.
62. Vitravene Study Group. A randomized controlled clinical trial of intravitreal fomivirsen for treatment of newly diagnosed peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4): 467–74.
63. Vitravene Study Group. Randomized dose-comparison studies of intravitreal fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis that has reactivated or is persistently active despite other therapies in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4): 475–83.
64. Vitravene Study Group. Safety of intravitreal fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4): 484–98.
65. Shah SS, Denham LV, Elison JR, Bhattacharjee PS, Clement C, Huq T, Hill JM. Drug delivery to the posterior segment of the eye for pharmacologic therapy. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(1): 75–93.
66. Diaz-Llopis M, Martos MJ, España E, Cervera M, Vila AO, Navea A, Molina FJ, Romero FJ. Liposomally-entrapped ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. Experimental toxicity and pharmacokinetics, and clinical trial. *Doc Ophthalmol*. 1992;82(4): 297–305.
67. Duvvuri S, Janoria KG, Pal D, Mitra AK. Controlled delivery of ganciclovir to the retina with drug-loaded Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres dispersed in PLGA-PEG-PLGA Gel: a novel intravitreal delivery system for the treatment of cytomegalovirus

retinitis. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23(3): 264–74.

68. Claro C, Ruiz R, Cordero E, Pastor MT, López-Cortés LF, Jiménez-Castellanos M, Lucero M. Determination and pharmacokinetic profile of liposomal foscarnet in rabbit ocular tissues after intravitreal administration. Exp Eye Res. 2009;88(3): 528–34. doi: 10.1016/j.exer.2008.11.015.

69. Sanborn GE, Anand R, Torti RE, Nightingale SD, Cal SX, Yates B, Ashton P, Smith T. Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. Use of an intravitreal device. Arch Ophthalmol. 1992;110(2): 188–95.

70. Smith TJ, Pearson PA, Blandford DL, Brown JD, Goins KA, Hollins JL, Schmeisser ET, Glavinos P, Baldwin LB, Ashton P. Intravitreal sustained-release ganciclovir. Arch Ophthalmol. 1992;110(2): 255–8.

71. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, Chew EY, Ashton P, Davis MD, Nussenblatt RB. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. Arch Ophthalmol. 1994;112(12): 1531–9.

72. Cadman J. Ganciclovir implants: one year later. GMHC Treat Issues. 1997;11(4/5): 3–6.

73. Heslop HE, Ng CY, Li C, Smith CA, Loftin SK, Krance RA, Brenner MK, Rooney CM. Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. Nat Med. 1996;2(5): 551–5.

74. Blagov SL, Shelikhova LN, Osipova EY, Kiseleva VV, Kazachenok AS, Shekhovtsova ZB, Bogoyavlenskaya AA, Novichkova GA, Maschan AA, Maschan MA. Low dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted stem cell transplantation for patients with malignant disorders. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2018;17(2): 9–20 (In Russ.).

75. Maschan M, Blagov S, Shelikhova L, Shekhovtsova Z, Balashov D, Starichkova J, Kurnikova E, Boyakova E, Muzalevskii Y, Kazachenok A, Trakhtman P, Osipova E, Khripkova N, Zhogov V, Novichkova G, Maschan A. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial. Bone Marrow Transplant. 2018;53(3): 264–73. doi: 10.1038/s41409-017-0035-y.

76. Borucki MJ, Spritzler J, Asmuth DM, Gnann J, Hirsch MS, Nokta M, Aweeka F, Nadler PI, Sattler F, Alston B, Nevin TT, Owens S, Waterman K, Hubbard L, Caliendo A, Pollard RB; AACTG 266 Team. A phase II, double-masked, randomized, placebo-controlled evaluation of a human monoclonal anti-Cytomegalovirus antibody (MSL-109) in combination with standard therapy versus standard therapy alone in the treatment of AIDS patients with Cytomegalovirus retinitis. Antiviral Res. 2004;64(2): 103–11.

77. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, Erice A, Kempen JH, Quinn TC; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. AIDS. 2002;16(6): 877–87.

78. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. Ann Intern Med. 1988;109(10): 783–8.

Поступила 13.03.2019



Федеральное государственное автономное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХАБАРОВСКИЙ ФИЛИАЛ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе
**XV Всероссийской научно-практической конференции
«Новые технологии диагностики и лечения в офтальмологии»**
11 июня 2020 г.

Место проведения: г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, лекционный зал ИПКСЗ.

Организаторы конференции:

- Общество офтальмологов России
- ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск
- Министерство здравоохранения Хабаровского края
- КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»

* Документация по конференции представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО

**Материалы конференции будут опубликованы в журнале
«Современные технологии в офтальмологии»**
(включен в базу данных Российского индекса научного цитирования, текущий Импакт-фактор 0,501).
Электронная версия журнала размещается на сайте «Российская офтальмология онлайн»

Материалы для публикации в журнале принимаются до 15 февраля 2020 г.
по эл. почте nauka@khvmtk.ru (в теме письма указать «статьи в журнал 2020»)

Требования к оформлению статей:

- Объем статьи – до 10 страниц формата А4; шрифт – Times New Roman, 14 pt; межстрочный интервал – 1,5; поля – 25 мм;
- Реферат, ключевые слова на русском и английском языках (реферат – 200-250 слов по разделам: цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы; ключевые слова – от 3 до 10);
- Библиографический список в алфавитном порядке;
- Статьи должны сопровождаться письмом с подписью руководителя и печатью организации;
- Оргкомитет оставляет за собой право осуществлять отбор материалов с последующей корректурой текстов.

Полные правила оформления статей – на сайте журнала http://iol.su/?page_id=43

**Для участия в конференции необходимо предварительно зарегистрироваться на сайте
<http://www.khvmtk.ru>**

Онлайн регистрация будет открыта 1 апреля 2020 г.

Приглашаем отечественных и зарубежных производителей и поставщиков современной офтальмологической продукции принять участие в конференции в качестве участников выставки.

Дополнительная информация о конференции размещена на сайте: <http://www.khvmtk.ru/>

Адрес оргкомитета:
680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211.
Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
тел. (4212) 72-27-92, 22-40-90, факс (4212) 22-51-21
e-mail: nauka@khvmtk.ru, nauka2khvmtk@mail.ru



На 94 году жизни скончалась Александра Васильевна Хватова – ведущий ученый-офтальмолог Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН, главный специалист ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Она была одним из основоположников российской детской офтальмологии и детской офтальмологической службы в стране. С 1969 по 2002 г. (более 34 лет) была главным внештатным детским офтальмологом Министерства здравоохранения СССР и Российской Федерации. Александра Васильевна родилась в Москве 1 мая 1926 г. Летом 1941 г. еще школьницей вместе с семьей была эвакуирована в г. Касимов, где работала на трудовом фронте, за что награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–45 гг.». В 1944 г. окончила с отличием школу и поступила во 2-й Государственный Московский медицинский институт. Во время учебы посещала кружок профессора Н.А. Плетневой, мечтала стать офтальмологом. Эта мечта исполнилась, и вся дальнейшая профессиональная карьера

Александры Васильевны была связана с Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где она обучалась в клинической ординатуре и аспирантуре, защитила кандидатскую, а затем и докторскую диссертации. В 1972 г. А.В. Хватовой присвоено ученое звание профессора.

Профессор А.В. Хватова внесла крупный вклад в российскую и мировую офтальмологию: ею создано новое научное направление – восстановительное лечение врожденных и приобретенных заболеваний глаз, являющихся наиболее частыми причинами слепоты и слабовидения у детей. Её труды, посвященные этиологии и патогенезу врожденных и приобретенных заболеваний глаз, разработке эффективных методов их диагностики и лечения отличаются фундаментальностью, масштабностью, новизной, они широко известны как в России, так и за рубежом. Научные исследования и практические разработки профессора А.В. Хватовой в первую очередь касались таких сложных проблем детской офтальмологии, как врожденная и вторичная катаракта, врожденная глаукома, патология роговицы, в том числе в сочетании с другими аномалиями глаза и синдромной патологией, ретинобластомой. На основе этих работ появились высокотехнологичные методы удаления катаракт с использованием малых разрезов и гибких ИОЛ, позволяющие проведение одномоментных операций по удалению катаракты и имплантации ИОЛ у детей грудного и раннего возраста. Предложенные ею эффективные методы диагностики, гипотензивной терапии и микрохирургического лечения врожденной глаукомы дают возможность нормализовать внутриглазное давление и стабилизировать зрительные функции в 76–87% случаев этого тяжелого заболевания глаз. «Руководство по детской офтальмо-

логии», написанное профессором А.В. Хватовой совместно с профессорами Э.С. Аветисовым и Е.И. Ковалевским, монографии «Заболевания хрусталика глаза у детей» и «Эндогенные увеиты у детей и подростков» (соавтор – профессор Л.А. Катаргина) стали настольными книгами детских офтальмологов. А.В. Хватова – автор 25 патентов на изобретения, 73 методических рекомендаций, более чем 600 статей, опубликованных в том числе в зарубежной печати. Она многократно выступала с приглашенными докладами на различных всероссийских и международных форумах (в Англии, Италии, ГДР, Югославии, Швейцарии и др.).

Профессор А.В. Хватова вела большую работу по подготовке научных и практических кадров детских офтальмологов и офтальмохирургов, под её руководством защищены более 40 кандидатских и докторских диссертаций. Долгие годы она возглавляла комиссию по вопросам офтальмологической помощи детям при Главном управлении лечебно-профилактической помощи детям и матерям Минздрава СССР, являлась членом президиума правления и председателем комиссии по детской офтальмологии Общества офтальмологов России, принимала активное участие в подготовке съездов и конференций, с 1969 г. являлась членом правления Общества офтальмологов России. За свою многогранную деятельность профессор А.В. Хватова была удостоена многочисленных государственных наград, в том числе орденом «Знак почёта».

Выражаем глубокое соболезнование родным и близким А.В. Хватовой. Ее коллеги и ученики всегда будут помнить ее образцом научной добросовестности и исключительной работоспособности, неиссякаемой энергии, доброжелательности к окружающим, любви к маленьким пациентам и личной скромности.