

Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Восточная
Европа

2021, том 11, № 3

Ophthalmology. Eastern Europe

International Scientific Journal

2021 Volume 11 Number 3

В поле зрения



Благородный олень, или настоящий олень (лат. *Cervus elaphus*), – парнокопытное млекопитающее из семейства оленевых. Особенностью зрения оленей является то, что их глаза нечувствительны к красной и оранжевой части спектра (эти цвета воспринимаются ими как коричневый и серый). Однако к коротковолновой части спектра (в том числе к ультрафиолету) чувствительность глаза оленя выше человеческого.

ISSN 2226-0803 (print)
ISSN 2414-3642 (online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Восточная
Европа

glaz.recipe.by
glaz.recipe.com.ua

2021 том 11 № 3

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь 25 ноября 2011 г.
Регистрационное свидетельство № 372

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: (017) 322 16 78, (017) 322 16 77,
e-mail: glaz@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Министерством юстиции Украины 23 апреля 2021 г.
Регистрационное свидетельство
КВ №24794-14734ПР

Учредители:
УП «Профессиональные издания»
Национальный университет здравоохранения
Украины имени П.Л. Шупика

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г,
сектор «В», офис 201

Отдел рекламы:
тел.: +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01293,
ведомственный индекс 012932

68346 – индекс ГП «Пресса» (Украина),
01293 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летуов паштас» (Литва),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария),
Kubon&Sagner (Германия)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакции в Минске и Киеве.

Электронная версия журнала доступна на сайте
glaz.recipe.by, в Научной электронной библиотеке
elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 23.09.2021 г.
Тираж в Беларуси 800 экз.
Тираж в Украине 2 300 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии

© «Офтальмология. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2021

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2021

Беларусь

Украина

Главный редактор – Позняк Н.И., проф., д.м.н.
Научный редактор – Марченко Л.Н., проф., д.м.н.

Редакционный совет:

Волотовский И.Д., д.б.н., проф., академик (Минск)
Гусева М.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
Дравица Л.В., к.м.н., доц. (Гомель)
Желтов Г.И., д.ф.-м.н. (Минск)
Иванова В.Ф., к.м.н., доц. (Минск)
Ильина С.Н., к.м.н., доц. (Гродно)
Имшенецкая Т.А., д.м.н., проф. (Минск)
Кононов В.А., к.т.н. (Минск)
Королькова Н.К., к.м.н., доц. (Витебск)
Красильникова В.Л., проф., д.м.н. (Минск)
Малиновский Г.Ф., проф., д.м.н. (Минск)
Семак Г.Р., к.м.н., доц. (Минск)
Сидоренко Е.И., д.м.н.,
проф., член-корр. РАН (Москва, РФ)
Чекина А.Ю., к.м.н., доц. (Минск)

Главный редактор – Скрипник Р.Л., проф., д.м.н.

Редакционный совет:

Бездетко П.А., проф., д.м.н. (Харьков)
Бойчук И.М., д.м.н. (Одесса)
Бржеский В.В., проф., д.м.н. (Санкт-Петербург, РФ)
Венгер Л.В., проф., д.м.н. (Одесса)
Воскресенская Л.К., проф., д.м.н. (Полтава)
Демин Ю.А., проф., д.м.н. (Харьков)
Дрожжина Г.И., проф., д.м.н. (Одесса)
Жабоедов Г.Д., проф., д.м.н.,
член-корр. НАМН Украины (Киев)
Жабоедов Д.Г., д.м.н., доц. (Киев)
Луценко Н.С., проф., д.м.н. (Запорожье)
Новицкий И.Я., проф., д.м.н. (Львов)
Пасечникова Н.В., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н. (Одесса)
Рыков С.А., проф., д.м.н. (Киев)
Сакович В.Н., проф., д.м.н. (Днепр)
Сергиенко А.Н., проф., д.м.н. (Винница)
Скрипниченко И.Д., к.м.н. (Киев)
Фейнбаум К., магистр науки, д.м.н. (Герцлия, Израиль)

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 10.12.2009 (протокол №23/8).

Журнал включен в реестр научных профессиональных изданий Украины (категория А)

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International scientific journal
OPHTHALMOLOGY. EASTERN EUROPE
OFTALMOLOGIJA. VOSTOCHNAJA EVROPA

glaz.recipe.by
glaz.recipe.com.ua

2021 Volume 11 Number 3

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 25.11.2011
Registration certificate № 372

Founder:
UE Professional Editions

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorina, st. 17.
Phone: (017) 322 16 78, (017) 322 16 77,
e-mail: glaz@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

The journal is registered
at the Ministry of Justice of Ukraine 23.04.2021
Registration certificate №24794-14734PR

Founders:
UE Professional Editions
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Representative in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g,
sector "B", office 201

Contacts:
phone: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription

in the Republican unitary enterprise
Belposhta (Belarus) individual index 01293,
departmental index 012932

Index **68346** in the SE Press (Ukraine).
Index **01293** in the electronic catalogs Newspapers
and Magazines on web-sites of agencies:
LLC Interpochta-2003 (Russian Federation);
LLC Informnauka (Russian Federation);
JSC MK-Periodika (Russian Federation);
SE Poshta Moldovey (Moldova);
JSC Letuvos pashtas (Lithuania);
LLC Subscription Agency PKS (Latvia);
INDEX Firm agency (Bulgaria);
Kubon&Sagner (Germany)

Concerning acquisition of the journal address to the
editorial office in Minsk and Kyiv.

The electronic version of the journal
is available on glaz.recipe.by, on the Scientific
electronic library elibrary.ru,
in the East View database,
in the electronic library system IPRbooks

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Sent for the press: 23.09.2021.
Circulation in Belarus is 800 copies.
Circulation in Ukraine is 2 300 copies.
Order №

Format 70x100 1/16. Litho.

Printed in printing house

Belarus

Ukraine

Editor-in-chief – Nikolay I. Pozniak, Doctor of Medical Sciences, professor

Scientific editor – Ludmila N. Marchenko,
Doctor of Medical Sciences, professor

Editorial council:

Chekina A., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Minsk)
Dravitsa L., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Gomel)
Ivanova V., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Minsk)
Guseva M., Doctor of Medical Sciences, professor (Moscow, Russia)
Ilna S., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Grodno)
Imshenetskaia T., Doctor of Medical Sciences, professor (Minsk)
Kononov V., Candidate of Engineering (Minsk)
Korolkova N., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Vitebsk)
Krasilnikova V., Doctor of Medical Sciences, professor (Minsk)
Malinovsky G., Doctor of Medical Sciences, professor (Minsk)
Semak G., Candidate of Medical Sciences, associate professor (Minsk)
Sidorenko E., Doctor of Medical Sciences, professor (Moscow, Russia)
Volotovskiy I., Ph. D. of Biology, professor,
member of the NAS of Belarus (Minsk)
Zheltov G., Ph. D. of Physics and Math (Minsk)

Editor-in-chief – Rimma L. Skrypnik, Doctor of Medical Sciences, professor

Editorial council:

Bezdetko P., Doctor of Medical Sciences, professor (Kharkiv)
Boichuk I., Doctor of Medical Sciences (Odessa)
Brzheskij V., Doctor of Medical Sciences, professor (St. Petersburg, Russia)
Demin Yu., Doctor of Medical Sciences, professor (Kharkiv)
Drozhzhyna G., Doctor of Medical Sciences, professor (Odessa)
Feinbaum C., MSc, PhD (Hertziya, Israel)
Lutsenko N., Doctor of Medical Sciences, professor (Zaporozhye)
Novitsky I., Doctor of Medical Sciences, professor (Lviv)
Pasechnikova N., Doctor of Medical Sciences, professor (Odessa)
Rykov S., Doctor of Medical Sciences, professor (Kyiv)
Sakovich V., Doctor of Medical Sciences, professor (Dnepr)
Sergienko A., Doctor of Medical Sciences, professor (Vinnytsia)
Skripnichenko I., Candidate of Medical Sciences (Kiev)
Venger L., Doctor of Medical Sciences, professor (Odessa)
Voskresenskaia L., Doctor of Medical Sciences, professor (Poltava)
Zhaboedov G., Doctor of Medical Sciences, professor (Kyiv)
Zhaboedov D., Doctor of Medical Sciences, associate professor (Kyiv)

Peer-reviewed edition

The journal is included in the international databases of Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 10.12.2009, protocol No. 23/8).

The journal is included in the register of scientific professional publications of Ukraine (category A)

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги, друзья!

Нам очень приятно сообщить вам о том, что 28–30 октября 2021 года мощный научный потенциал кафедры офтальмологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика и ВО «Ассоциация детских офтальмологов и оптометристов Украины», в который входят более 40 отечественных и 25 зарубежных ученых, планируют провести научно-практическую конференцию с международным участием «Рефракционный пленер'21» (офлайн и онлайн).

В работе мероприятия примут участие врачи-офтальмологи, врачи – детские офтальмологи, семейные врачи и оптометристы Украины, офтальмологи из Латвии, Литвы, Грузии, Беларуси, Казахстана.

Цель конференции – распространение новейших знаний и навыков по офтальмологии и оптометрии, интеграция отечественных офтальмологов в мировое профессиональное сообщество, реализация программы развития и реорганизации одной из самых авторитетных отраслей науки.

Мы хотели бы обратить ваше внимание на то, что в рамках конференции будут прочитаны лекции по основным научным направлениям: клинической офтальмологии и новейшим технологиям рефракционной хирургии и микрохирургии глаза. Кроме того, мы планируем провести онлайн мастер-классы и тренинги по не менее важным темам: результатам новаторских экспериментальных и клинических работ, клинических разработок, обзорам международных тенденций зарубежных и отечественных исследований, контактной коррекции, лазерным технологиям в офтальмологии, методологическим основам подготовки офтальмологических кадров.

В рамках научно-практической конференции «Рефракционный пленер'21» онлайн будет проходить специализированная выставка диагностического оборудования, аппаратуры, лазерной оптической, оптико-электронной техники, фармакологической офтальмологической продукции, очков и линз, интраокулярных линз и расходных материалов, в которой примут участие более 25 ведущих иностранных и отечественных компаний.

Планируя научно-практическую конференцию «Рефракционный пленер'21» онлайн, мы задумались над тем, что она может оказаться неоценимым помощником в распространении знаний в области офтальмологии, офтальмохирургии и организации здравоохранения. Мы всегда рады услышать научную мысль наших отечественных и зарубежных коллег. В рамках конференции



будут активно реализовываться и поддерживаться информационно-образовательные программы, в том числе и в формате дистанционного обучения с использованием современных компьютерных технологий.

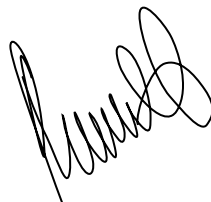
Онлайн-конференция будет отвечать динамическому информационному пространству и поддерживаться специальным интернет-сайтом, на котором онлайн будут доступны лекции, практические тренинги и виртуальный офтальмологический клуб.

Эта онлайн-конференция станет новым шагом на пути отображения ключевых направлений офтальмологии, многие из которых уже получили свою первую путевку в жизнь на предыдущих конференциях «Рефракционный пленер'17–20».

Мы очень надеемся на ваше активное участие и приглашаем к подключению к научно-практической конференции «Рефракционный пленер'21» всех специалистов, которые проводят офтальмологические исследования и внедряют результаты этих исследований в практику.

Регистрация доступна по ссылке: <https://plener.kiev.ua/>

Член-корреспондент НАМН Украины,
заведующий кафедрой офтальмологии
Национального университета здравоохранения
Украины имени П.Л. Шупика,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Украины,
глава правления
ВО «Ассоциация детских офтальмологов
и оптометристов Украины»
Рыков Сергей Александрович



Оригинальные исследования

Роль оксида азота в развитии диабетической ретинопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы
Беляева О.А., Рыков С.А., Шаргородская И.В., Осадчая О.И., Крыжевский Е.Е., Жмурик Д.В., Баринюв Ю.В., Литвиненко С.С.261

Моделирование повреждений стенок орбиты и определение размерно-геометрических параметров костного дефекта в эксперименте на кроликах
Красильникова В.Л., Дудич О.Н., Осипович В.С., Абельская И.С.273

Структура осложнений после проведения брахитерапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль отграничительной лазеркоагуляции в их профилактике
Науменко Л.В.283

К вопросу о диагностике степени тяжести бактериальных кератитов у пациентов с сахарным диабетом
Заволока О.В., Бездетко П.А., Карлийчук М.А.295

Оценка эффективности гипотензивной терапии симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с эндокринной офтальмопатией
Садовская О.П., Дравица Л.В.301

Совершенствование диагностики и лечения офтальмологических осложнений при скуло-орбитальных травмах
Агзамова С.С.311

Оптическая когерентная томография в диагностике рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза
Жилиева Е.П.321

Клинический случай

Случай хирургического лечения эктопии зрачка в исходе проникающего ранения роговицы с выпадением радужки
Каплич Л.Л.332

Клинический случай синдрома увеальной эффузии
Шустеров Ю.А., Ахмадьярова Б.С., Портнова М.Г., Таржанов А.Б., Темирбаев Д.К.336

Обзоры

Распространенность и эпидемиология первичной открытоугольной глаукомы
Исаев А.А., Сердюк В.Н., Устименко С.Б.343

Практикующему врачу

Распространенность цифрового напряжения глаз украинских студентов и возможности его снижения
Гузун О.В., Бездетко П.А., Храменко Н.И., Коновалова Н.В., Бушуева Н.Н.355

Гистологические изменения внутриглазных структур энуклеированного глаза с увеальной меланомой и вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой после паллиативной диодной транссклеральной циклофотокоагуляции (клинический случай)
Гузун О.В., Задорожный О.С., Артёмов А.В., Елагина В.А.368

Клинические особенности течения заболевания и лечения зрительного нерва как осложнения COVID-19
Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Гузун О.В., Слободяник С.Б., Ковтун А.В.378

Исследование биохимических маркеров в слезной жидкости пациентов после трансплантации роговицы по поводу кератоконуса
Ситник Г.В.393

Эффективность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза (исследование SACURA)
Ситник Г.В., Лебедева П.А., Чекина А.Ю., Дравица Л.В., Ильина С.Н., Королькова Н.К.402

Original Research

The Role of Nitric Oxide in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Foot Syndrome
Bilyayeva O., Rykov S., Shargorodska I., Osadcha O., Kryzhevskiy Y., Zhmuryk D., Barinov Iu., Litvinenko S......261

Modelling Orbital Wall Injuries and Determining Dimensional and Geometric Parameters of Bone Defects in Rabbits
Krasilnikova V., Dudzich O., Osipovich V., Abelskaya I......273

The Profiles of Morbidities Related to Brachytherapy Administered to Choroid Melanoma Patients and the Contribution of Delimiting Laser Photocoagulation to Their Prevention
Naumenko L......283

On the Diagnosis of the Severity of Bacterial Keratitis in Patients with Diabetes Mellitus
Zavoloka O., Bezditko P., Karliyuchuk M......295

Hypotensive Therapy in Symptomatic Ophthalmohypertension Patients with Graves Orbitopathy
Sadovskaya O., Dravitsa L......301

Improvement of Diagnostics and Treatment of Ophthalmic Complications in Zygomatic and Orbital Injuries
Agzamova S......311

Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Recurrence and Continued Growth of Choroid Melanoma
Zhyliayeva K......321

Clinical Case

Case of Surgical Treatment of Ectopic Pupil because of Traumatic Injury of Cornea with Prolapse of Iris
Kaplich L......332

Clinical Case of Uveal Effusion Syndrome
Shusterov Yu., Akhmadyarova B., Portnova M., Tarzhanov A., Temirbaev D......336

Reviews

Prevalence and Epidemiology of Primary Open-Angle Glaucoma
Isaiev O., Serdiuk V., Ustymenko S......343

Practitioner

The Prevalence of Digital Eye Strain of Ukrainian Students and the Possibility of its Reduction
Guzun O., Bezdetko P., Khramenko N., Konovalova N., Bushueva N......355

Histological Changes in the Intraocular Structures of an Enucleated Eye with Uveal Melanoma and Secondary Painful Neovascular Glaucoma after Palliative Diode Transscleral Cyclophotocoagulation (Clinical Case)
Guzun O., Zadorozhnyy O., Artyomov A., Elagina V......368

Clinical Features of the Course of Optic Nerve Disease as a Complication COVID-19
Konovalova N., Khramenko N., Guzun O., Slobodyanik S., Kovtun A......378

Biochemical Markers in the Tear Fluid of Patients after Corneal Transplantation for Keratoconus
Sitnik H......393

Efficacy of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion (Ikervis) in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease (Project SACURA)
Sitnik H., Lebedeva P., Chekina A., Dravitsa L., Ilyina S., Karalkova N......402

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.025>
УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-005:612.124/127

Беляева О.А., Рыков С.А., Шаргородская И.В., Осадчая О.И., Крыжевский Е.Е., Жмурик Д.В.,
Баринов Ю.В., Литвиненко С.С.
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Bilyayeva O., Rykov S., Shargorodska I., Osadcha O., Kryzhevskiy Y., Zhmuryk D., Barinov Iu.,
Litvinenko S.
Shupyk National Healthcare University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Роль оксида азота в развитии диабетической ретинопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы

The Role of Nitric Oxide in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Foot Syndrome

Резюме

По данным ВОЗ (2018), диабет является важной причиной слепоты, почечной недостаточности, ампутации нижних конечностей и других долгосрочных негативных последствий, которые существенно влияют на качество жизни пациентов. На протяжении 10–15 лет у пациентов с сахарным диабетом (СД) появляются признаки диабетической ретинопатии (ДР), и через 30 лет более 90% диабетиков приобретают такую патологию зрения. Проведено изучение определения показателей, характеризующих патогенетические механизмы развития сосудистой дисфункции, в частности ДР, и взаимосвязь этих изменений с оксидом азота. Под наблюдением находилось 2114 пациентов с различными хирургическими заболеваниями (из них 1073 пациента с гнойно-септическими заболеваниями мягких тканей), среди которых с СД 2-го типа было 193 пациента, с синдромом диабетической стопы (СДС) 2–5-й стадий по Wagner и ДР – 134 пациента основной группы (268 глаз). В группу сравнения вошли 59 пациентов (118 глаз) с СД соответствующего возраста без СДС и ДР. Обе группы были одинаковы по возрасту и полу. Установлена зависимость между ДР и содержанием конечных продуктов метаболизма оксида азота в периферической крови. Повышение их уровня в 1,78 раза ($p < 0,01$). Получено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) у пациентов с ДР в 1,56 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группой сравнения. Анализ содержания ТБК-активных продуктов в периферической крови показал повышение показателя в основной группе в 1,58 раза ($p < 0,01$) относительно референтных значений пациентов без ДР. Кроме того, при определении содержания S-нитрозотиолов нами установлено повышение этих показателей в основной группе в 2,38 раза ($p < 0,01$). Также у пациентов основной группы с ДР получено повышение концентрации гомоцистеина (ГЦ) в периферической крови в 5,13 раза ($p < 0,001$). Следует помнить, что оксид азота (NO) может иметь как положительные, так и вредные эффекты в зависимости от его концентрации. С одной стороны, NO вызывает расслабление кровеносных сосудов, снижая кровяное давление, предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, ограничивает окисления холестерина ЛПНП, подавляет пролиферацию клеток гладких мышц и снижает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, которые связаны с атерогенезом. С другой стороны, NO взаимодействует с O_2^- , приводя к инактивации NO и продукции пероксинитрита, который посттранскрипционно модифицирует белки и негативно влияет на их функцию.

Это может способствовать эндотелиальной дисфункции, стимулируя выработку медиаторов воспаления и перекисное окисление липидов и таким образом увеличивая проницаемость клеток. В результате проведенных исследований нами установлено, что у пациентов с СД, осложненным ретинопатией и СДС, определяется значительное повышение содержания оксида азота в периферической крови, причиной которого является гипергликемия. Использование межклеточного посредника (NO), который способствует физиологическому регулированию гемодинамики глаза, защищает эндотелиальные клетки сосудов от патогенных факторов ишемии, поможет клиницистам выбрать действенную фармакологическую терапию, подходящую для конкретного пациента и конкретного глаза.

Ключевые слова: диабет, диабетическая ретинопатия, синдром диабетической стопы, оксид азота.

Abstract

According to WHO (2018), diabetes is an important cause of blindness, renal failure, lower limb amputation and other long-term negative consequences that significantly affect the quality of life of patients. For 10–15 years, patients with diabetes mellitus (DM) show signs of diabetic retinopathy, and after 30 years, more than 90% of diabetics acquire this vision pathology. The study of the determination of indicators characterizing the pathogenetic mechanisms of the development of vascular dysfunction, in particular diabetic retinopathy (DR), and the relationship of these changes with nitric oxide was carried out. The study included 2114 patients with various surgical diseases (of which 1073 patients with purulent-septic diseases of soft tissues), among which there were 193 patients with type 2 diabetes mellitus and with Wagner stage 2–5 diabetic foot syndrome and 134 patients with diabetic retinopathy. Main group (268 eyes). The comparison group included 59 patients (118 eyes) with diabetes of the corresponding age without SDS and DR. Both groups were the same in age and gender. The relationship between DR and the content of end products of nitric oxide metabolism in peripheral blood has been established. An increase in their level by 1.78 times ($p < 0.01$). A decrease in SOD activity was obtained in patients with DR by 1.56 times ($p < 0.01$) compared with the comparison group. Analysis of the content of TBA-active products in peripheral blood showed an increase in the indicator in the main group by 1.58 times ($p < 0.01$) relative to the reference values of patients without diabetic retinopathy. In addition, when determining the content of S-nitrosioliols, we found an increase in these indicators in the main group by 2.38 times ($p < 0.01$). In addition, in patients of the main group with DR, the concentration of homocysteine in the peripheral blood increased by 5.13 times ($p < 0.001$). It should be remembered that NO can have both positive and harmful effects depending on its concentration. On the one hand, NO induces relaxation of blood vessels, lowering blood pressure, preventing platelet aggregation and adhesion, restricting oxidation of LDL cholesterol, inhibiting smooth muscle cell proliferation, and decreasing the expression of pro-inflammatory genes that are associated with atherogenesis. On the other hand, NO interacts with O₂·, leading to NO inactivation and the production of peroxynitrite, which post-transcriptionally modifies proteins and negatively affects their function. It can contribute to endothelial dysfunction by stimulating the production of inflammatory mediators and lipid peroxidation, and thus increasing cell permeability. As a result, we found that in patients with diabetes mellitus complicated by retinopathy and SDS, a significant increase in the content of nitric oxide in the peripheral blood is determined, the cause of which is hyperglycemia. The use of an intercellular messenger (nitric oxide NO), which contributes to the physiological regulation of eye hemodynamics, protects vascular endothelial cells from pathogenic ischemic factors, will help clinicians choose an effective pharmacological therapy suitable for a specific patient and a specific eye.

Keywords: diabetes, diabetic retinopathy, diabetic foot syndrome, nitric oxide.

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международной федерации диабета, сахарный диабет (СД) рассматривают как пандемию XXI столетия [1, 2]. Сегодня в мире проживает более 480 млн пациентов с СД и, по прогнозам экспертов, к 2030 г. их численность увеличится практически вдвое. Считается, что СД – одно из наиболее известных хронических и опасных заболеваний. Его распространенность среди взрослого населения составляет около 9,2% и неуклонно возрастает, особенно в странах со средним и низким уровнем дохода [3]. Следует отметить, что достижения в изучении и, в частности, лечении СД нередко преувеличиваются. На самом деле эта проблема еще далека от окончательного решения. По данным ВОЗ (2018), диабет является важной причиной слепоты, почечной недостаточности, ампутации нижних конечностей и других долгосрочных негативных последствий, которые существенно влияют на качество жизни пациентов [4].

Вследствие развития офтальмологических осложнений инвалидизация пациентов развивается в более короткие сроки [5]. Как правило, основной причиной инвалидизации вследствие диабетических поражений органа зрения у такой категории пациентов является развитие диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической макулопатии, а потеря зрения происходит в результате развития диабетического макулярного отека (ДМО) [6]. Достаточно сказать, что на протяжении 10–15 лет у пациентов с СД появляются признаки диабетической ретинопатии, и через 30 лет более 90% диабетиков приобретают такую патологию зрения [7].

Известно, что в хирургической практике чаще всего встречается такое тяжелое осложнение СД, как синдром диабетической стопы (СДС), который в структуре хирургических заболеваний у пациентов с СД составляет 10–30% и проявляется в виде нарушений в микроциркуляции, поражения периферической нервной системы, изменений в костно-суставном аппарате, грозит появлением трофических нарушений в виде язв, и дальнейшим их нагноением, и иногда формированием гангрены стопы. Все это приводит к временной или стойкой утрате трудоспособности, высокой стоимости лечения [8] и часто заканчивается инвалидизирующими хирургическими вмешательствами, что влечет за собой тяжелые социально-экономические последствия [9, 10]. Даже при успешном лечении частота рецидивов СДС составляет 66% [8].

Кроме того, как показывают результаты исследований зарубежных и отечественных ученых, ДР – одно из наиболее распространенных и грозных осложнений органа зрения при СД – встречается у 25,3–56,3% пациентов с СД и является основной причиной слепоты среди людей трудоспособного возраста [11–16].

Несмотря на то, что MacKenzie (1879) впервые описал ДР более 150 лет назад, совершенных методов лечения ДР не существует, и проблема данной патологии остается актуальной и сегодня [17]. В 2010 г. было зарегистрировано 126 млн 600 тыс. пациентов с ДР, и, согласно прогнозам, к 2040 г. количество случаев СД возрастет до 642 млн (каждый 10-й человек), а ДР – до 200 млн [18].

Диабетическая ретинопатия – это неспецифическая микрососудистая патология, в результате которой происходит поражение сосудов

сетчатки с последующим образованием микроаневризм, кровоизлияний и, как следствие, у пациентов снижается острота зрения и развивается слепота [19, 20]. Пациенты с инсулинозависимым СД имеют более высокий риск развития сосудистых заболеваний, таких как гипертония, нефропатия и ДР. Следует отметить, что именно сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности пациентов с инсулинозависимым диабетом. Частота развития ДР имеет прямую корреляционную связь со степенью тяжести СД и выступает основной причиной слепоты и нарушения зрения у пациентов данного профиля [18].

Несмотря на продолжающиеся исследования, патогенез сосудистых заболеваний при диабете остается до конца неясным. В последние годы в поле зрения многих исследователей остается изучение роли релаксирующего фактора эндотелия оксида азота в развитии тяжелых состояний и осложнений СД [6, 8, 11]. Кроме того, есть сведения касательно изменений, способствующих окислительному и нитрозативному стрессу, включая повышенное образование оксида азота (NO) и супероксида, избыточную экспрессию различных изоформ синтазы оксида азота (NOS), нитрованных полей (АДФ-рибозы) белков, а также ингибирование антиоксидантных ферментов в патогенезе этого заболевания [4, 6, 11]. Существует мнение, и рассматривается возможная роль этих компонентов в развитии ДР, подчеркивается их значение в качестве терапевтических составляющих для снижения рисков ее развития [1, 18, 20].

Как показывает опыт зарубежных ученых, NO широко признан в качестве важного межклеточного посредника в сердечно-сосудистой и нервной системах, в иммунологических реакциях, в том числе и в глазах. Известно, что NO производится тремя изоформами NOS, которые в разной степени экспрессируются в сетчатке [21, 22]. Эндотелиальная (eNOS) изоформа находится в эндотелии сосудистого русла, миокардиоцитах и тромбоцитах, активность которых регулируется ионами Ca^{2+} и активируется агонистами Ca^{2+} , ацетилхолином и брадикинином. Нейрональная (nNOS) изоформа является конститутивной формой синтазы оксида азота и находится в нейронах. Ее также активируют градиентами Ca^{2+} . Индуцибельная (iNOS) (макрофагальная, иммунологическая) изоформа NO производит значительно больше молекул NO по сравнению с eNOS и nNOS и не регулируется уровнем внутриклеточного Ca^{2+} . Функциональной особенностью iNOS выступает ее роль в активации функции активированных макрофагов, продуцирующих значительно больше NO по сравнению с клеточным эндотелием сосудов. Следует отметить, что NO, который производится макрофагами, обладает цитотоксическим действием против клеток-мишеней (опухолей, бактерий, вирусов и др.) [21, 22]. Ряд исследований свидетельствуют, что NO иногда оказывается в биполярных клетках [23].

На физиологических уровнях эндотелиальный NO вызывает расширение сосудов, усиление кровотока, снижение сосудистого сопротивления, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов, угнетение адгезии и трансмиграции лейкоцитов и снижение пролиферации гладких мышц. Кроме того, NO, полученный из nNOS, действует как нейромодулятор, или нейротрансмиттер, в нервной деятельности, такой как адаптация к свету/темноте. Известно, что NO, генерируемый iNOS,

регулирует иммунные реакции. eNOS и nNOS являются конститутивными ферментами. В то же время экспрессия iNOS индуцируется провоспалительными стимулами [21, 22].

В основном изоформы NO экспрессируются в эндотелиальных клетках, мозговых и периферических нервах и, соответственно, макрофагах [21, 23]. Установлено [23], что NO может производиться любым типом клеток сетчатки, и это важная сигнальная молекула, которая регулирует высвобождение нейротрансмиттеров и модулирует проходящие в сетчатке процессы. Кроме того, в сетчатке глаза производятся конститутивные NOS, eNOS и nNOS, которые способствуют регулированию нормальной гемодинамики, и жизнеспособности, и защите клеток сетчатки от оксидантных стрессов [24].

Однако существующие данные литературы, успехи в изучении патогенеза ДР не отвечают на все вопросы офтальмологов о возможностях прогнозирования развития ДР, ее осложненных форм и их профилактики. В основном прослеживается соответствующая комбинация всех условий, приводящих к развитию ДР [11]. Поэтому ранняя диагностика ДР как у детей, так и у взрослых играет особую роль. Следует отметить, что вопросы патогенеза и развития некоторых офтальмологических заболеваний, в том числе ДР, касаются пограничной области знаний и до настоящего времени остаются тяжелыми и малоизученными.

Таким образом, изучение возможной роли оксида азота в развитии ДР у пациентов с СДС имеет большое клиническое, практическое и научное значение.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность диагностики и лечения осложнений СД путем определения показателей, характеризующих патогенетические механизмы развития сосудистой дисфункции, в частности ДР, и взаимосвязь этих изменений с оксидом азота.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в 2019–2020 гг. на клинических базах Национального университета здравоохранения Украины (НУОЗ) имени П.Л. Шупика МЗ Украины: кафедре общей и неотложной хирургии и кафедре офтальмологии.

Под наблюдением находилось 2114 пациентов с различными хирургическими заболеваниями (из них 1073 пациентов с гнойно-септическими заболеваниями мягких тканей), среди которых с СД 2-го типа было 193 пациента, а с СДС 2–5-й стадий по Wagner и ДР – 134 пациента.

В исследование были включены 134 пациента (268 глаз) с СДС и ДР, которые составили основную группу. Гендерная и возрастная характеристика основной группы: 85 мужчин – 63,4%, 49 женщин – 36,6%, средний возраст которых $64,7 \pm 7,3$ года. В группу сравнения вошли 59 пациентов (118 глаз) с СД соответствующего возраста без СДС и ДР. Обе группы были одинаковы по возрасту и полу.

У всех пациентов основной группы присутствовала сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца в 108 (80,6%) случаях, гипертоническая болезнь – 97 (72,4%), ДР – 53 (39,6%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 17 (12,7%), инфаркт миокарда

в анамнезе – 23 (17,2%), энцефалопатия – 29 (21,6%), хроническая почечная недостаточность – 16 (11,9%), варикозная болезнь нижних конечностей – 14 (10,5%). У 73 (54,5%) пациентов была установлена нейропатическая форма СДС и у 61 пациента (45,5%) – нейроишемическая форма СДС.

Все пациенты были информированы о ходе исследования. В каждом случае было оформлено информированное согласие на участие в нем. Срок динамического наблюдения за пациентами основной группы составил 4 года. Исследование было разрешено этическим комитетом НУОЗ Украины имени П.Л. Шупика.

Уровень метаболитов активных форм кислорода оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в плазме крови [25]. Состояние системы антиоксидантной защиты отражала активность супероксиддисмутазы (СОД) [26]. Продукцию оксида азота определяли по суммарному содержанию нитритов / нитратов в плазме крови с помощью реактива Грисса [27]. Содержание активных метаболитов оксида азота оценивали по содержанию S-нитрозотиолов [28]. Содержание ГЦ определяли иммунохимически с помощью анализатора ABBOTT Architect i2000 по хемилюминесцентной технологии Chemiflex.

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включавшее: изучение анамнеза, визометрию, тонометрию (Торсон СТ-80), рефрактометрию (Humphrey-597, Hartinger), офтальмометрию (Торсон), эхобиометрию (Bio-meter AL-1000-Tomey), пахиметрию (OCT-Vizante, Carl Zeiss), кератометрию (Торсон), кератотопографию (Pentacam, Oculus), биомикроскопию (Торсон), гониоскопию (Торсон, Goldmann, van Beuningen), биомикроскопию сетчатки с асферическими линзами (Торсон, Volk, Ocular), прямую офтальмоскопию с оценкой параметров ДЗН и макулы (Carl Zeiss), периметрию (Humphrey HFA II-I, HFA II-750 и анализатор поля зрения Zeiss), оптическую когерентную томографию, в том числе в режиме Angio (Copernicus REVO, протокол Retina3D, RetinaRaster), фотографирование глазного дна фундус-камерой (Торсон TRS-NW7SF), флюоресцентную ангиографию (Торсон TRS-NW7SF).

В зависимости от характера распределения применялись соответствующие методы статистического анализа: статистического наблюдения, вариационной статистики, множественного сравнения, математического ожидания, корреляционного анализа, метод построения и анализа логистических моделей регрессии, метод пошагового исключения, метод построения кривых диагностических характеристик (ROC). Статистический материал был зашифрован, и сформирована база результатов для проведения их компьютерной обработки с использованием современных методов статистики SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), PASW Statistics (Predictive Analytics SoftWare) (SPSS: An IBM Company, Inc.), пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA), а также статистического пакета MedCalc (MedCalc Software's).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в табл. 1–4.

Анализ пациентов основной группы с СД 2-го типа по наличию и отсутствию СДС и ДР представлен в табл. 1.

Таблица 1**Характеристика пациентов с СД по наличию или отсутствию СДС и ДР, n=193****Table 1**
Characteristics of patients with diabetes mellitus by the presence or absence of diabetic foot syndrome and diabetic retinopathy, n=193

Показатель	Пациенты с СД без СДС, n=59	Пациенты с СД и СДС, n=134	Пациенты с СД, СДС без ДР, n=81	Пациенты с СД, СДС и ДР, n=53
Возраст, лет	59,2 (57,2–61,1)	64,7 (61,0–68,3)	62,6 (61,1–64,2)	65,6 (62,7–68,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	32,5 (31,8–33,1)	35,8 (32,4–39,2)	34,3 (31,5–37,1)	36,5 (33,6–39,4)
Гликозилированный гемоглобин, Нb _{A1c}	7,35 (7,2–7,5)	8,6 (7,9–9,3)	8,5 (7,8–9,2)	9,2 (8,6–9,8)
Длительность СД до 10 лет	64,1 (62,8–65,4)	26,3 (22,7–29,9)	14,5 (13,9–15,1)	19,7 (15,2–24,2)
Длительность СД более 10 лет	19,7 (18,3–21,1)	69,9 (61,4–78,4)	72,2 (60,5–83,9)	76,8 (72,3–81,3)
Наличие офтальмогипертензии, %	5,4 (4,8–6,0)	28,5 (25,1–31,9)	25,3 (22,7–27,9)	39,7 (32,3–47,1)
Наличие ишемической болезни сердца, %	38,9 (34,2–43,6)	80,6 (74,1–87,1)	85,3 (74,8–95,8)	91,4 (86,7–96,1)
Наличие гипертонической болезни, %	63,3 (57,0–69,3)	72,4 (64,4–80,4)	77,1 (63,9–90,3)	85,2 (81,3–89,1)
Наличие энцефалопатии, %	15,9 (14,1–17,7)	21,6 (20,7–22,5)	24,8 (20,4–29,2)	27,5 (24,3–30,7)
Наличие в анамнезе инфаркта миокарда, %	8,4 (8,1–8,7)	17,2 (16,6–17,8)	16,5 (15,9–17,1)	19,3 (17,3–21,3)
Наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, %	5,2 (4,7–5,7)	12,7 (10,4–15,0)	13,1 (11,9–14,3)	15,8 (14,2–17,4)
Наличие хронической почечной недостаточности, %	4,7 (4,5–4,9)	11,9 (10,8–13,0)	11,4 (11,1–11,7)	12,2 (11,5–12,9)
Наличие варикозной болезни нижних конечностей, %	4,6 (4,2–5,0)	10,5 (9,8–11,2)	11,9 (10,1–13,7)	13,6 (11,3–15,9)

Как показали исследования, риск развития ДР у пациентов с СД и СДС был выше при длительности диабета более 10 лет, гликозилированном гемоглобине более 9,2 и индексе массы тела более 36,5. Кроме того, в 91,4% случаев эти пациенты имели ишемическую болезнь сердца, в 85,2% – гипертоническую болезнь, в 27,5% – энцефалопатию, в 12,2% – хроническую почечную недостаточность, в 13,6% – варикозную болезнь нижних конечностей и в 39,7% случаев у таких пациентов кроме ДР уже присутствовала вторичная офтальмогипертензия.

Анализ пациентов основной группы с СДС и ДР по степени тяжести ДР представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2, среди 53 пациентов с СД (106 глаз), имеющих СДС и ДР, 13,2% пациентов (14 глаз) имели непролиферативную ДР легкой степени, у 39,6% пациентов (42 глаза) была диагностирована непролиферативная ДР средней степени тяжести, 18,9% (20 глаз) имели непролиферативную ДР тяжелой степени, 16,3% (18 глаз) – пролиферативную ДР и у 11,4% пациентов (на 12 глазах) был ДМО.

У пациентов основной и группы сравнения на протяжении исследования определяли содержание конечных продуктов метаболизма

Таблица 2

Характеристика пациентов основной группы с СДС и ДР по степени тяжести ДР, n=53

Table 2

Characteristics of patients of the main group with diabetic foot syndrome and diabetic retinopathy according to the severity of diabetic retinopathy, n=53

Показатель, степень сложности ДР	Пациенты с СД, имеющие СДС и ДР, n=53
Непролиферативная ДР легкой степени, %	13,2 (12,7–13,7)
Непролиферативная ДР средней степени, %	39,6 (31,2–48,0)
Непролиферативная ДР тяжелой степени, %	18,9 (14,4–23,4)
Прролиферативная ДР, %	16,9 (12,2–21,6)
Диабетический макулярный отек, %	11,4 (10,7–12,1)

оксида азота в периферической крови. Как видно из табл. 3, у пациентов с ДР установлено повышение уровня конечных продуктов метаболизма оксида азота в периферической крови в 1,78 раза ($p<0,01$) по сравнению с пациентами без ДР.

В результате определения активности СОД периферической крови нами установлено снижение ее активности у пациентов с ДР в 1,56 раза ($p<0,01$) относительно группы сравнения (табл. 3).

Анализ содержания ТБК-активных продуктов в периферической крови показал повышение показателя в основной группе в 1,58 раза ($p<0,01$) относительно референтных значений пациентов без ДР (табл. 3).

Кроме того, при определении содержания S-нитрозотиолов нами установлено повышение этих показателей в основной группе в 2,38 раза ($p<0,01$) (табл. 3).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с СД, осложненным ретинопатией, определяется повышение содержания конечных продуктов метаболизма оксида азота в периферической крови (табл. 3). Полученные результаты согласуются с мнением зарубежных коллег, которые путем экспериментальных исследований установили, что гипергликемия может увеличивать продукцию NO или снижать его биоактивность, что приводит к увеличению образования супероксида [29]. Результаты наших исследований демонстрируют этот факт – повышение активности СОД периферической крови (табл. 3) у пациентов с СД и ДР.

Таблица 3

Анализ содержания конечных продуктов метаболизма оксида азота в периферической крови пациентов основной и группы сравнения, n=193

Table 3

Analysis of the content of end products of nitric oxide metabolism in the peripheral blood of patients in the main and comparison group, n=193

Исследуемые показатели	Основная группа (ДР и СДС)	Референтные значения группы сравнения
Содержание нитрат / нитрит, нмоль/л	8,34±0,21*	4,67±0,34
Активность СОД, ед/мг белка	0,16±0,007*	0,25±0,02
ТБК-активные продукты кислорода, мкмоль/мл	1,61±0,06*	1,01±0,02
S-нитрозотиолы, нмоль/мл	1,91±0,04*	0,857±0,142

Примечание: * достоверно в сравнении с референтными показателями.

При этом нами установлено, что у обследованных пациентов с ДР определяется повышение в плазме крови S-нитрозотиолов и ТБК-активных форм кислорода на фоне значительного снижения активности антиоксидантной системы СОД (табл. 3).

Следует помнить, что NO может иметь как положительные, так и вредные эффекты в зависимости от его концентрации [18]. С одной стороны, NO вызывает расслабление кровеносных сосудов, снижая кровяное давление, предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, ограничивает окисления холестерина ЛПНП, подавляет пролиферацию клеток гладких мышц и снижает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, которые связаны с атерогенезом.

С другой стороны, NO взаимодействует с $O_2^{\cdot -}$, приводя к инактивации NO и продукции пероксинитрита, который посттранскрипционно модифицирует белки и негативно влияет на их функцию [12, 17]. Это может способствовать эндотелиальной дисфункции, стимулируя выработку медиаторов воспаления и перекисное окисление липидов и таким образом увеличивая проницаемость клеток [28, 32].

Известно [30], что гипергликемия и другие стрессовые стимулы вызывают образование супероксида, который в избытке быстро реагирует с NO, производя сильный окислитель пероксинитрит. Помимо снижения биодоступности NO, пероксинитрит может реагировать с модифицированными остатками тирозина в белках с образованием нитротирозина (нитрование белка), стабильного конечного продукта, который приводит к повреждению тканей за счет инактивации белков, перекисного окисления липидов и повреждения ДНК, что приводит к гибели клеток и нарушению функции тканей [30, 31]. Поскольку сетчатка богата полиненасыщенными липидными мембранами, она особенно чувствительна к действию активных форм кислорода и азота [31]. В патологических условиях нарушения производных от eNOS и nNOS NO или избыточная продукция NO под действием iNOS может привести к повреждению сетчатки, например к снижению жизнеспособности клеток, повышенной гибели клеток, лейкостазу, повышению проницаемости сосудов и нейродегенерации [21]. Следует отметить, что оксидативный стресс также превращает eNOS с NO-генерирующим ферментом в продуцент супероксида, процесс, который происходит за счет истощения кофактора или субстрата eNOS и других механизмов, включающих посттрансляционные модификации eNOS [32].

Кроме того, с другой стороны, как хроническая, так и острая гипергликемия связаны со снижением биодоступности NO и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ДР.

Поэтому у пациентов основной группы мы также провели исследования содержания ГЦ в периферической крови. Результаты установили (табл. 4) повышение его концентрации в 5,13 раза ($p < 0,001$) у пациентов основной группы с ДР относительно группы сравнения.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, и ее высокие уровни в крови рассматриваются как фактор риска для многих заболеваний, включая болезни сердца и офтальмологические осложнения СД [7, 9]. Считается, что умеренное увеличение циркулирующего ГЦ играет одну из ключевых ролей в развитии аномалий сетчатки, включая дисфункцию эндотелиальных клеток, ишемию, истончение слоев нервных

Таблица 4

Анализ содержания ГЦ в периферической крови пациентов основной и группы сравнения, n=193

Table 4

Analysis of the content of homocysteine in the peripheral blood of patients in the main and comparison group, n=193

Исследуемые показатели	Основная группа (ДР и СДС)	Референтные значения группы сравнения
ГЦ, мкмоль/мл	46,75±1,01*	9,02±0,33

Примечание: * достоверно в сравнении с референтными показателями.

волокон, развитие неоваскуляризации и нарушения гемато-ретиального барьера. Многочисленные клинические исследования доказали значение этих факторов в механизмах развития ДР [2, 17, 22, 29].

Более того, в исследованиях зарубежных ученых [20–22] с использованием экспериментальных моделей показаны механизмы действия ГЦ, приводящие к нейродегенерации сетчатки. В работах *in vivo* и *in vitro* доказано, что ГЦ индуцирует апоптоз в ганглиозных клетках сетчатки и потерю ганглиозных клеток за счет нарушения регуляции митохондриальной динамики [20–22]. Активация рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) также была предложена в качестве возможного механизма индуцированной ГЦ гибели ганглиозных клеток сетчатки [29, 30, 32, 33]. В исследованиях других авторов показано, что ГЦ проявляет свой токсический эффект за счет активации механизмов воспалительного и окислительного стресса, что приводит к активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), инфильтрации макрофагов и усилению продукции генов провоспалительных цитокинов [33]. Кроме того, ГЦ вызывает окислительный стресс и снижает биоактивность оксида азота, в конечном итоге приводит к дисфункции сосудов [33].

Таким образом, в результате проведенных исследований нами установлено, что у пациентов с СД, осложненным ретинопатией, определяется значительное повышение содержания оксида азота в периферической крови, причиной которого является гипергликемия. Данная ситуация протекает на фоне повышения активации продукции активных форм кислорода (ТБК-активные продукты) и пероксинитрита (S-нитрозотиолы) и значительного угнетения активности антиоксидантных систем крови (СОД). Данные тенденции приводят, с одной стороны, к развитию оксидантного стресса и прямого повреждения сетчатки, а с другой – к уменьшению биодоступности оксида азота в реализации реакций вазодилатации.

Вместе с этим избыточная продукция оксида азота у обследованных пациентов, которая имела негативные последствия, протекает вместе с повышением содержания в периферической крови пациентов с СД ГЦ, который является также мощным вазоконстриктором. Таким образом формируется патологический круг, который приводит к развитию сосудистой дисфункции сосудов в сетчатке глаза и является причиной значительных осложнений течения СД и коррелирует со степенью тяжести развития ДР.

Сегодня для лечения ДР используется большое количество различных терапевтических стратегий: нестероидные, стероидные



противовоспалительные препараты, антикоагулянты; моноклональные антитела к конкретным медиаторам, факторам, молекулам; панрети-нальная лазерная коагуляция сетчатки [11].

Именно поэтому использование межклеточного посредника (NO), который способствует физиологическому регулированию гемодинамики глаза, защищает эндотелиальные клетки сосудов от патогенных факторов ишемии, поможет клиницистам выбрать действенную фармакологическую терапию, подходящую для конкретного пациента и конкретного глаза, актуально и своевременно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований свидетельствуют, что поражение сосудов сетчатки и развитие ДР, причиной которой является гипергликемия, связаны с повышением содержания оксида азота и ГЦ в периферической крови и коррелируют со степенью тяжести ДР. Дальнейшее исследование возможности использования оксида азота как патогенетической терапии при лечении осложнений СД, в частности ДР и СДС, перспективно и актуально для современной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

В последние годы таргетная терапия продемонстрировала свои бесспорные преимущества, позволяющие получить максимально позитивный эффект при минимальных побочных действиях. Однако на современном этапе развития науки перспективными выступают лечение и профилактика ДР, дающие возможность изучать и модулировать воспаление именно на молекулярном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dedov I.I. (2013) Innovachionye tehnologii v lechenii i profilaktike saharnogo diabeta i ego oslozhneniy [Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications]. *Saharniy diabet*, vol. 16(3), pp. 4–10.
2. Dabir S.S., Das D., Nallatambi J., Mangalesh S. (2014) Differential systemic gene expression profile in patients with diabetic macular edema: responders versus nonresponders to standard treatment. *Indian J. Ophthalmol*, vol. 62(1), pp. 66–73.
3. Prokofyeva E., Zrenner E. (2012) Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res*, vol. 47(4), pp. 171–188.
4. Neroev V.V. (2012) Sovremennye aspekty lecheniya diabeticeskoy retinopatii I diabeticeskogo makulyarnogo oteka [Modern aspects of the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema]. *Vestnik Ros AMN*, vol. 1, pp. 61–65.
5. Pshenichnov M.V. (2010) *Faktori riska I zakonomernosti manifestatsii makulyarnogo oteka u bolnih saharnim diabetom II tipa* [Risk factors and patterns of manifestation of macular edema in patients with type II diabetes mellitus] (PhD Thesis). Krasnoyarsk, 22 p.
6. Veselovskaya N.N., Veselovskaya Z.F. (2015) Fundamentalnie issledovaniya v optalmologii – sovremennaya perspektiva novih podhodov k pervichnoy I vtorichnoy profilaktike sosudistih zabolevaniy organa zreniya [Basic research in ophthalmology – a modern perspective of new approaches to primary and secondary prevention of vascular diseases of the visual organ]. *Ophthalmology*, vol. 1(01), pp. 11–17.
7. Amorov A.N., Abdulaeva E.A., Minhuzina E.L. (2015) Diabeticheskiy makulyarniy otek; epidemiologiya, patogenez, diagnostika, klinicheskaya kartina, lechenie [Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, treatment]. *Kazanskiy med.zhurnal*, vol. 96(1), pp. 70–76.
8. Bilyaeva O.A., Krizhevskiy V.V., Rybyanets L.I., Ulanovich L.I., Ivanchenko R.V. (2014) Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya gnoyno nekroticheskikh prochesov u bolnykh sindromom diabeticeskoy stopi I finansovye aspekty [Optimization of complex treatment of purulent necrotic processes in patients with diabetic foot syndrome and financial aspects]. *Klinicheskaya hirurgiya*, vol. 11(3), pp. 3–7.
9. Pokydjko A.A., Zhmur T.P., Zarezanko A.V., Funikov A.V., Yarmak O.A., Osadchiy A.V. (2019) Osoblivosti ranevogo prochesu pri gostriy rani ta u hvorih iz sindromom diabeticeskoy stopi [Features of the wound process in patients with hospital wounds and in patients with diabetic foot syndrome]. *Harkivska hirurgichna shkola*, vol. 2(95), pp. 214–218.
10. Prompers L., Huijberts M., Schaper N., Apelqvist J., Bakker K., Edmonds M., Holstein P., Jude E., Jirkovska A., Mauricio D., Piaggisi A., Reike H., Spraul M., Van Acker K., Van Baal S., Van Merode F., Uccioli L., Urbancic V., Ragnarson Tennval G. (2008) Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*, vol. 51, pp. 1826–1834.
11. Bezditko P.A., Klimenko V.V. (2017) Molekulyarni mehanizmi patogenezu dibetichnoi retinopatii [Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetic retinopathy]. *Archiv ophthalmology*, vol. 5 (3), pp. 92–96.
12. Kertes P.J., Johnson T.M. (2007) Evidence Based Eye Care. *Lippincott Williams & Wilkins*, pp. 6964–6967.
13. Yau J.W. (2012) Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, vol. 35 (3), pp. 556–564.

14. Okroyan V.P., Ibragimov T.R., Galimov O.V., Hanov V.O. (2018) Sovremenniy vzglyad na patogeneticheskiy podhod v hirurgicheskom lechenii boljnih s sindromom diabeticheckoy stopi [Modern view of the pathogenetic approach in the surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome]. *Permskiy medichinskiy zhurnal*, vol. 35 (1), pp. 12–20.
15. Krushinskaya Z.G., Uyzvenko T.U., Marchenko O.V. (2019) Vpliv etiologichnih i socialjnih chinnikov na razvotok i perebig sindroma diabeticheckoy stopi [The influence of etiological and social factors on the development and course of diabetic foot syndrome]. *Endokrinology*, vol. 24(1), pp. 17–23.
16. Marchenko O.V. (2017) Analiz negativnih rezultatov likuvannya sindromu diabeticheckoy stopi v ambulatornih umovah [Analysis of negative results of treatment of diabetic foot syndrome in an outpatient setting]. *Meghdunarodniy endokrinologicheskij zhurnal*, vol. 13(2), pp. 181–185.
17. Petrovski G., Kaarniranta K., Petrovic D. (2017) Oxidative stress, epigenetics, environment and epidemiology of diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, vol. 2, pp. 1–3.
18. Zhao Y., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Yang Y., Tang Y., Fu P. (2014) The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta analysis. *Mol Biol Rep*, vol. 41(1), pp. 73–83.
19. Semeraro F., Cancarini A., dell’Omo R. (2015) Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease. *Journal of Diabetes Research*, vol. 3, pp. 1–17.
20. Andersen N. [et al] (2016) The Danish Registry of Diabetic Retinopathy. *Clin Epidemiol*, vol. 8, pp. 613–619.
21. Toda N., Nakanishi – Toda M. (2007) Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and eye Research*, vol. 26 (3), pp. 205–238.
22. Vielma, J.P., Ahmed, S., Nemhauser, G. (2012) Mixed-integer models for nonseparable piecewise-linear optimization: unifying framework and extensions. *Operations Research*, vol. 58(2), pp. 303–315.
23. Mammadzada P., Gudmundsson J., Kvantá F., Andre H. (2016) Differential hypoxic response of human choroidal and retinal endothelial cells proposes tissue heterogeneity of ocular angiogenesis. *Acta Ophthalmologica*, vol. 94 (8), pp. 805–814.
24. Antonetti D.A. (2006) Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*, vol. 55 (9), pp. 2401–2411.
25. Seluytina S.N., Seluytin A.Yu., Palj A.I. (2000) Modificatcia opredeleniya koncentracii TBK-aktivnih produktov sivorotki krovi [Modification of the determination of the concentration of TBK-active products of blood serum]. *Klin. lab. diagnostica*, vol. 2, pp. 8–11.
26. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovakeva Zh.V. (1990) Prostoy i chuvstvitelnyy metod opredeleniya aktivnosti suoeroksiddismutazi, osnovennyi ne reakcii okisleniya kvarcetiná [A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin]. *Voprosi med. himii*, vol. 36(2), pp. 88–91.
27. Grisham M.B., Dghonson G.G., Lankaster Dg.P. (1996) Kolichestvennoe opredelenie nitratov i nitritov vo vnekletochnih ghdikostyah [Quantification of nitrates and nitrites in extracellular fluids]. *Metodi Enzimol*, vol. 268, pp. 237–246.
28. Stamler J.S. (2004) S-nitrosothiols in blood: role, amount and methods of analysis. *Circ Res*, vol. 94 (4), pp. 414–417.
29. Adela P. (2015) Giperglikimiya uvelichivaet virabotku oksida azota pri diabete: issledpvanie pacientov Yuzhmoy Indii (2015) [Hyperglycemia Increases Nitric Oxide Production in Diabetes: A PLoS One Study of South Indian Patients]. *Plos One*, vol. 10(4), pp. 25–27.
30. Pacher P. (2006) The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy, *Pharmacol. Rev*, vol. 58, pp. 389–462.
31. Zheng L., Kern T. (2009) Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite and PARP in diabetic retinopathy, *Front Biosci*, vol. 1(14), pp. 3974–3987.
32. Luo G., Zhang J., Guo W. (2014) The role of Sec3p in secretory vesicle targeting and exocyst complex assembly. *Mol Biol Cell*, vol. 25(23), pp. 3813–3822.
33. Noda K., Shintaro N., Susumu I., Tatsuro I. (2012) Leukocyte Adhesion Molecules in Diabetic Retinopathy. *Journal of Ophthalmology*, doi: 10.1155/2012/279037.

Подана/Submitted: 26.07.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: ishargorodskamd@hotmail.com



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.026>
УДК 617.78-001-022.4/-023/021.6-092.9

Красильникова В.Л.¹, Дудич О.Н.¹, Осипович В.С.², Абельская И.С.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь

³ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Krasilnikova V.¹, Dudzich O.¹, Osipovich V.², Abelskaya I.³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Belarus

³ Republican Clinical Medical Center under the Property Management Directorate of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Моделирование повреждений стенок орбиты и определение размерно-геометрических параметров костного дефекта в эксперименте на кроликах

Modelling Orbital Wall Injuries and Determining Dimensional and Geometric Parameters of Bone Defects in Rabbits

Резюме

В исследование было включено 40 кроликов, которые составили две группы (контрольную с интактной орбитой и основную с сформированным дефектом орбиты и имплантацией титановой конструкции (имплантата) для устранения дефекта орбиты). При знании особенностей анатомии орбиты кролика она является одной из доступных и хороших моделей для построения хирургической модели повреждений орбиты.

Ключевые слова: анатомия глазницы кролика, мультиспиральная компьютерная томография.

Abstract

Forty rabbits were equally divided into control group with an intact orbit and the main group with orbital defect and titanium implant that eliminates the orbital defect. With knowledge of the rabbit's orbit anatomy, this model is suitable for the surgical modelling of orbital injuries.

Keywords: the rabbit anatomy, orbital defect, multispiral computer tomography.

■ ВВЕДЕНИЕ

Разработка любой новой технологии в медицинской практике или нового медицинского изделия требует от исследователей соблюдения

морально-этических законов клинической медицины – проведения этапа доклинических исследований. На эффективность этих исследований оказывает влияние выбор экспериментальной модели, на которой проводится апробация новой технологии или изделия. Выбор модели базируется на нескольких факторах: возможности переноса полученного результата на человека; ценовом факторе (цене модели) и ее доступности. Такие средние животные, как собаки, кролики, служат самыми распространенными экспериментальными моделями. Ввиду определенной схожести анатомического строения привлекательной для этой цели кажется орбита кролика [2, 4, 5]. Тем не менее, орбита кролика остается малоизученной, что делает ее достаточно редкой в модельном ряду для экспериментальных работ в офтальмологии. Имеются немногочисленные работы, посвященные анализу строения орбиты кролика и возможности использования ее для моделирования хирургических операций на орбите [3, 6, 7]. Достаточно точно описали строение орбиты кролика и указали на основные критические моменты, которые необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств на орбите кролика, О.В. Голубева и А.А. Яровой [1].

Изучение анатомо-топографических особенностей строения орбиты кролика является важным для интерпретации результатов эксперимента по изучению возможностей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) при реконструкции костных стенок орбиты у человека.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание адекватной модели повреждения стенок орбиты для изучения диагностических возможностей МСКТ при выборе модели титановой конструкции, предназначенной для устранения костных дефектов орбиты.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 кроликов породы шиншилла обоего пола, массой тела 3000–3500 г, одного возраста. Кролики содержались в виварии НИЛ БелМАПО с соблюдением санитарно-гигиенических требований, применяемых в Республике Беларусь. Кролики составили две группы: контрольную (с интактной орбитой) и основную (с сформированным дефектом орбиты и установленной титановой конструкцией, устраняющей дефект орбиты). Характеристика кроликов по группам представлена в табл. 1.

Модель дефекта орбиты выполнялась на нижней стенке орбиты кролика. Выбор данной стенки в качестве модели для формирования дефекта костных структур орбиты был основан на следующих моментах.

Во-первых, данная стенка наиболее удобна для манипулирования.

Во-вторых, отсутствие костной структуры в области данной стенки позволяло безопасно и аккуратно формировать в ней отверстия заданного размера.

В-третьих, костные контуры орбиты в области нижней стенки использовались как естественная модель костного дефекта при отработке оптимальной технологии определения дефекта костных структур орбиты с помощью МСКТ и изготовления экспериментальной модели титановой конструкции для устранения дефектов нижней стенки.

Таблица 1**Характеристика кроликов по группам наблюдения при отработке хирургической технологии реконструкции костных структур орбиты и рентгеномографической визуализации послеоперационного состояния глазничного органокомплекса****Table 1**
Characteristics of rabbits by observation groups during the development of surgical technology for reconstruction of the bone structures of the orbit and X-ray tomographic visualization of the postoperative state of the orbital organocomplex

№ груп-пы	Количество живот-ных в группе	Пол животных	Характеристика орбиты
1	8	Обоего	С дефектом костной стенки, без имплантата
2	32	Обоего	С титановыми имплантатами

Дефект орбиты формировался хирургическим путем. Этапы хирургического вмешательства включали в себя:

- общую анестезию кроликов, которая достигалась введением раствора калипсола из расчета 1,0 мл на 1 кг массы тела животного, препарат вводился внутримышечно;
- местную анестезию (акинезию), которая выполнялась путем введения 2% раствора лидокаина парабульбарно;
- обработку операционного поля по общепринятой методике;
- разрез кожи в области нижнего края глазницы;
- разделение круговой мышцы век и тарзоорбитальной фасции тупым путем;
- рассечение надкостницы у подорбитального края;
- отделение надкостницы на всем протяжении ширины кости, формирующей нижненааружный край орбиты;
- формирование дефекта нижней стенки орбиты заданного размера по локализации и протяженности;
- размещение в полости орбиты смоделированной экспериментальной титановой конструкции, перекрывающей границы дефекта;
- фиксацию экспериментальной конструкции титановыми винтами в области подглазничного края орбиты таким образом, чтобы фиксационные элементы конструкции располагались под надкостницей орбиты;
- послойную герметизацию раны.

Этапы хирургического вмешательства представлены на рис. 1–4.

Всем кроликам выполнялась МСКТ орбит до и после установления титановой конструкции.

Определение параметров орбиты кролика выполнялось с использованием разработанной экспериментальной версии программного средства для расчета основных параметров орбиты.

При измерении высоты и ширины орбиты (рис. 5) отрезки L (ширина входа в орбиту – отрезок АВ) и h (высота входа в орбиту – отрезок CD), как правило, будут в разных плоскостях. Такая ситуация требует выбора плоскости нахождения основания конуса при использовании формулы для расчета его объема. В разработанном программном средстве основание конуса для расчета объема располагали в плоскости S, которая находится между плоскостями расположения отрезков L и h, как показано на рис. 6. При этом координаты точек A, B, C, D пользователь программного средства задает, отмечая точки на трехмерной модели левой кнопкой мыши.



Рис. 1. Выполнение разреза в подглазнично-височной области

Fig. 1. Making an incision in the infraorbital-temporal region

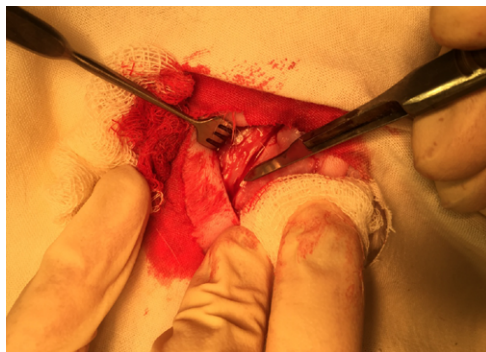


Рис. 2. Рассечение тарзо-орбитальной фасции и надсечение

Fig. 2. Dissection of the tarso-orbital fascia and incision of the periosteum

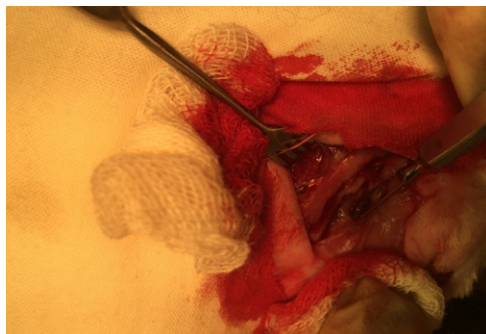


Рис. 3. Отсепаровка надкостницы от края глазницы

Fig. 3. Separation of the periosteum from the edge of the orbit

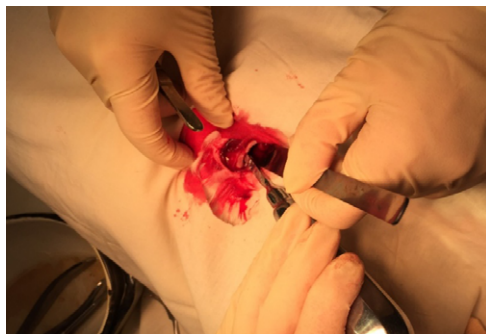


Рис. 4. Формирование дефекта нижней стенки глазницы

Fig. 4. Formation of a defect in the lower wall of the orbit

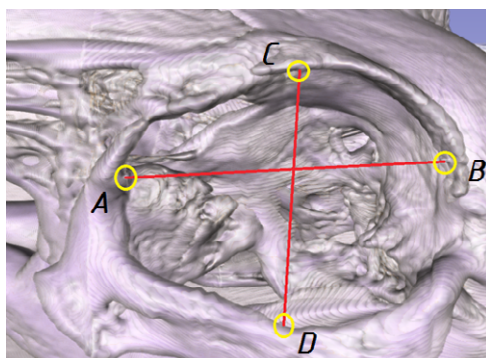


Рис. 5. КТ орбиты кролика, 3D-реконструкция: направления измерения ширины и высоты входа в глазницу

Fig. 5. CT scan of the rabbit's orbit, 3D reconstruction: directions of width measurement and the height of the entrance to the eye socket

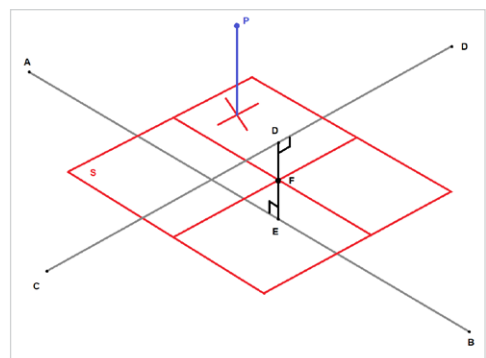


Рис. 6. Плоскость S, параллельная ширине и высоте входа орбиты

Fig. 6. Plane S parallel to the width and height of the orbital entrance

Расчет объема в этом случае осуществляли следующим образом. Обозначим отрезки, отражающие ширину орбиты $L = |AB|$, а высота орбиты $h = |CD|$.

Координаты точек в этом случае были определены по DICOM изображениям:

$$A(x_{L1}, y_{L1}, z_{L1}),$$

$$B(x_{L2}, y_{L2}, z_{L2}),$$

$$C(x_{h1}, y_{h1}, z_{h1}),$$

$$D(x_{h2}, y_{h2}, z_{h2}).$$

Для определения координат исходными данными были расстояния между пикселями по вертикали и по горизонтали – 0,271884 мм, и расстояние между слайсами 0,625 мм (отдельными DICOM изображениями).

Координаты векторов тогда будут:

$$CD = (x_{h2} - x_{h1}, y_{h2} - y_{h1}, z_{h2} - z_{h1}) = (x_{h'}, y_{h'}, z_{h'}),$$

$$AB = (x_{L2} - x_{L1}, y_{L2} - y_{L1}, z_{L2} - z_{L1}) = (x_{L'}, y_{L'}, z_{L'}).$$

Введем вектор n , параллельный DE и перпендикулярный плоскостям, в которых лежат векторы AB и CD :

$$n = (y_L \times z_h - y_h \times z_L, z_L \times x_h - z_h \times x_L, x_L \times y_h - x_h \times y_L) = (a, b, c).$$

Плоскость $S \parallel AB \parallel CD$ при $DF = DE$

$$S: ax + by + cz = d,$$

$$a = y_L z_h - y_h z_L,$$

$$b = x_h z_L - x_L z_h,$$

$$c = x_L y_h - x_h y_L.$$

$$d = a \frac{x_{L1} + x_{h1}}{2} + b \frac{y_{L1} + y_{h1}}{2} + c \frac{z_{L1} + z_{h1}}{2}.$$

Расстояние от точки $P(x_1, y_1, z_1)$ до плоскости S (то есть глубина глазницы g) определяется выражением:

$$g = \frac{|ax_1 + by_1 + cz_1 - d|}{\sqrt{a^2 + b^2 + c^2}}. \quad (1)$$

Объем конуса, в основании которого находится эллипс с осями L и h и с высотой g , равен:

$$V = \frac{\pi Lhg}{12}. \quad (2)$$

В случае оценки объема орбиты при помощи тангенциального циркуля на черепных коробках кроликов использовали формулу для расчета конуса:

$$V = \frac{1}{3} \times s \times g, \quad (3)$$

где

$$s = \frac{\pi Lhg}{4}. \quad (4)$$

Оценка объема орбиты была осуществлена двумя способами: с использованием выражения (2) и с использованием выражения (4). То есть при оценке объема глазницы с применением тангенциального циркуля использовалась такая же формула, что и в программном средстве.

Кроме того, объем орбиты был рассчитан с использованием сплошного закрашивания орбиты с последующим экспортом в трехмерную модель формата STL в программном средстве 3D Slicer. 3D Slicer осуществил расчет объемов трехмерных моделей всех исследуемых в эксперименте орбит.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе кроликов с интактной орбитой выполнялась МСКТ прижизненно и после выведения из эксперимента. Основной задачей на данном этапе являлось определение анатомо-топографических параметров орбиты кроликов по данным МСКТ и в нативном (неизменном, сохранившем структуру) черепе кролика (рис. 7, 8). Измеряли основные параметры орбиты кролика следующими методами: ручное измерение основных параметров орбиты тангенциальным циркулем на нативном черепе с использованием выражения (3) и предложенной разработанной экспериментальной версии программного прижизненного расчета исследуемых параметров по данным МСКТ с использованием выражения (2), которые в дальнейшем служили основой для обоснованного выбора размера титановой конструкции для устранения сформированного дефекта нижней стенки орбиты на втором этапе исследования.

Основные изучаемые параметры представлены в табл. 2.

Результаты измерения параметров орбиты, полученные при помощи разработанной экспериментальной версии программного средства для расчета по данным МСКТ и ручным способом с использованием тангенциального циркуля, практически не отличались друг от друга. Единственное достоверное отличие было получено при расчете объема орбиты. Объем орбиты был больше по данным МСКТ на 12,6%. Сравнение результатов расчета объемов показывает, что результаты



Рис. 7. Компьютерная томограмма орбиты кролика (коронарная проекция, 2D-реконструкция)

Fig. 7. Computer tomogram of the rabbit's orbit (coronal projection 2D reconstruction)



Рис. 8. Нативный череп кролика (3D-реконструкция)

Fig. 8. Rabbit native skull (3D reconstruction)

Таблица 2**Характеристика основных размеров орбиты кроликов по данным МСКТ и измерениям нативного черепа****Table 2**
Characteristics of the main dimensions of the orbit of rabbits according to MSCT data and measurements of the native skull

Параметр орбиты	Размеры по МСКТ (расчет в программном средстве)	Размеры по МСКТ (послойный расчет)	Размеры нативной орбиты
Высота, мм	22,2±0,5	–	21,8±0,8
Ширина, мм	25,5±0,4	–	24,6±0,8
Глубина, мм	18,8±0,4	–	19,2±0,6
Объем, мм ³	2280,8±45,6	2473,2±43,2	1987,7±46,5*

Примечание: * разница между показателями, полученными различными способами, $p \leq 0,05$.

расчета с использованием программного средства отличаются от оценки объема орбиты путем построения ее трехмерной модели на 7,8%, а расчеты с использованием тангенциального циркуля – на 19,6%.

Таким образом, было принято решение далее руководствоваться в основном данными, полученными и рассчитанными разработанной экспериментальной версией программного расчета аппаратов МСКТ.

Вторым этапом было изучение размеров и состояния парных орбит кроликов и сравнение полученных результатов правой и левой орбит. Каждый параметр орбиты рассматривался отдельно у кроликов, так как можно теоретически предположить, что орбиты не симметричны. У отдельных индивидуумов и у разных животных могут отличаться правая и левая орбиты. Средние данные отклонения в размерах основных параметров парных орбит представлены в табл. 3.

Анализ данных, представленных в табл. 3, показал, что разница между контралатеральными орбитами (правой и левой) по основным показателям в среднем составила по высоте 3,5%, ширине – 3,7%, глубине – 4,7%, что является, на наш взгляд, достаточно существенным и должно учитываться при выборе размерно-геометрических параметров титановой конструкции. При, казалось бы, небольшой разнице в линейных величинах (приведенных выше) объемы контралатеральных орбит отличались в большей мере, и разница составила в среднем 12,9%, что дает возможность теоретического предположения о том, что игнорирование данной разницы может приводить к развитию гипоптальма или энтофтальма при «слепом» зеркальном наложении контралатеральных

Таблица 3**Разница основных размеров орбиты кроликов по данным МСКТ черепа при сравнении парных орбит****Table 3**
The difference in the main dimensions of the orbit of rabbits according to MSCT of the skull when comparing paired orbits

Параметр орбиты	Отклонения параметра Mmin-Mmax	Среднее значение отклонения параметра (M±m)
Высота, мм	0,5–1,4	0,77±0,2
Ширина, мм	0,5–1,4	0,94±0,4
Глубина, мм	0,1–1,6	0,83±0,6
Объем, мм ³	45,6–456,8	293,7±26,5

орбит друг на друга, при выборе размерно-геометрических параметров имплантационной конструкции.

Отдельно изучалось строение нижней стенки орбиты, которая представлена соединительнотканной структурой. Измерение нижней стенки орбиты проводилось в нескольких направлениях. Одним из них было передне-заднее направление от дуги скуловой кости к челюстному бугру (длина), которое в среднем составило $24,5 \pm 0,8$ мм, и второе направление справа налево (ширина) в среднем составило $19,6 \pm 0,5$ мм. Средняя величина площади нижней стенки составила $294,5 \pm 14,6$ мм². Направления измерения представлены на рис. 9.

Исходя из полученных результатов строения нижней стенки и ее размеров, были выбраны дизайн и размеры конструкции для устранения дефекта нижней стенки орбиты, формируемого для имитации ее повреждения. Нижняя стенка выбрана из-за ее доступности для хирургического вмешательства и хорошей визуализации при МСКТ. Кроме того, при использовании титановых конструкций для восстановления костных дефектов в области орбиты человека не происходит остеоинтеграции имплантатов и остеогенеза самой кости, данное высказывание имеет как теоретическое, так и практическое экспериментальное доказательство. Поэтому выбор стенки орбиты, имеющей соединительнотканную структуру, является оптимальным.

Предложенная для исследования конструкция представляла собой титановую эллипсоидную пластину (рис. 10) размером 15×10 мм, имеющую продольные или округлые перфорации и элементы для фиксации к краю орбиты. В области орбиты конструкция находилась в течение 120 дней с момента ее имплантации. Всем кроликам была выполнена прижизненная МСКТ орбит, которая позволила определить положение конструкции и состояние орбиты после формирования дефекта и имплантации (рис. 11, 12). На рис. 11, 12 представлены типичные картины орбиты и расположенной в них титановой конструкции. Выраженных воспалительных явлений в орбите и параорбитальных тканях не выявлено, конструкции не оголялись и не смещались.



Рис. 9. КТ орбиты кролика (3D-реконструкция), направления измерения нижней стенки орбиты

Fig. 9. CT scan of the rabbit's orbit (3D reconstruction), directions of measurement of the lower wall of the orbit



Рис. 10. Разработанный образец имплантата для закрытия дефекта стенки орбиты кролика

Fig. 10. Developed sample of an implant for closing a defect in the wall of the rabbit's orbit



Рис. 11. КТ орбиты кролика, 2D-реконструкция на 120-е сутки после имплантации титановой конструкции с округлыми перфорациями

Fig. 11. CT scan of the rabbit's orbit 2D reconstruction on day 120 after implantation of a titanium structure with rounded perforations

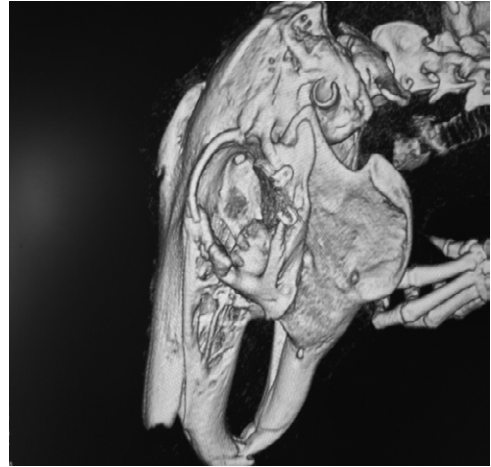


Рис. 12. КТ орбиты кролика, 3D-реконструкция на 120-е сутки после имплантации титановой конструкции со щелевидными перфорациями

Fig. 12. CT scan of the rabbit's orbit 3D reconstruction on day 120 after implantation of a titanium construction with slit-like perforations

Макроскопическая и гистологическая картины удаленных из орбит кроликов конструкций показали, что вокруг них образовывалась соединительная ткань (капсула), которая была плотно интегрирована с окружающими тканями орбиты, и эта интеграция была более выражена в имплантатах, имеющих округлые перфорации. В конструкциях, имеющих практически неперфорированную поверхность (щелевидные перфорации), капсула легко отделялась от поверхности имплантата. Это очередное практическое доказательство того факта, что для интеграции конструкций в окружающие ткани необходимо наличие сквозных, свободных пор. Гистологическая картина представлена в табл. 4.

Таблица 4
Гистограмма морфогистологической картины окружающих титановые конструкции тканей на 120-е сутки после имплантации

Table 4
Histogram of the morphohistological picture of the tissues surrounding the titanium structures on the 120th day after implantation

Морфологические признаки	Группа титановых конструкций	
	Титановая конструкция с округлыми перфорациями	Титановая конструкция с щелевидными перфорациями
Рыхлая малоклеточная волокнистая соединительная ткань	+	++
Плотная волокнистая соединительная ткань	+++	+++
Лимфоцитарная клеточная инфильтрация	+/-	+/-
Кровеносные сосуды (с элементами крови)	++++	++
Продуктивное воспаление	-	-

Данные, представленные в табл. 4, показывают, что интеграционные процессы идут из окружающих тканей, образуется зрелая соединительная ткань и при наличии округлых перфораций в конструкции образуется достаточное количество кровеносных сосудов, которые предотвращают дегенерационные процессы в области нее. Таким образом, стабильное положение конструкции определяется не только механической (винтовой) фиксацией, но и дополнительной соединительнотканной.

■ ВЫВОДЫ

1. Орбита кролика имеет как общие черты строения с глазницей человека, так и некоторые особенности, которые следует учитывать, планируя оперативные вмешательства.
2. Нижняя стенка орбиты кролика имеет соединительнотканную структуру, только наружный ее край имеет костное строение, что также нужно учитывать при планировании эксперимента.
3. Асимметричность строения орбит диктует необходимость разработки дополнительного программного обеспечения аппаратов МСКТ для расчета костных дефектов орбиты и выбора размера конструкции для устранения дефекта по данным поврежденной орбиты, а не по данным контралатеральной здоровой.
4. Разработанные титановые орбитальные конструкции хорошо визуализируются при МСКТ орбит кроликов и стабильно располагаются в месте имплантации без признаков воспаления, оголения и отторжения.
5. Установлено, что оценка объема орбиты с использованием разработанного программного средства в два раза точнее, чем при расчетах с применением тангенциального циркуля при использовании одинаковой формулы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Golubeva O., Yarovoj A. (2011) *Osobennosti hirurgicheskoy anatomii orbity krolika. IX Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Fedorovskie chteniya»* [Features of the surgical anatomy of the rabbit orbit]. Moscow, pp. 173–178.
2. Gurtovoj N., Dzerzhinskij F. (1992) *Prakticheskaya zootomiya pozvonochnyh. Pticy. Mlekopitayushchie. Uchebnoe posobie dlya biol. spec. vuzov* [Practical vertebrate zootomy. Birds. Mammals]. M.: Vyssh. shk., pp. 281–285.
3. Lazarenko V., Shumilovab A., Proskurina E., Volkova V., Kirichenkoa A., Shishackaya E. (2016) *Rekonstrukciya model'nyh defektov nizhnej stenki glaznoj orbity laboratornyh zhivotnyh s primeneniem rezorbiruemyh 3d-plastin* [Reconstruction of model defects in the lower wall of the eye orbit in laboratory animals using resorbable 3d plates]. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya*, 9 (2), pp. 98–108.
4. Makkraken T., Kajner R. (2009) *Atlas anatomii melkih domashnih zhivotnyh* [Anatomy Atlas of Small Animals]. «Akvarium-Print», 144 p.
5. Nikulina N., Nikonova N. (2019) *Osteologiya. Uchebnoe posobie* [Osteology. Tutorial]. IPC «Prokrost», pp. 186–193.
6. Gradinaru S., Popescu L., Piticescu R., Zurac S., Ciuluvica R., Burlacu A., Tutuianu R., Valsan S., Motoc A., Voinea L. (2016) *Repair of the Orbital Wall Fractures in Rabbit Animal Model Using Nanostructured Hydroxyapatite-Based Implant. Nanomaterials (Basel)*, 6 (1), p. 11.
7. Rui-Dong Gu, Fan Xiao, Lin Wang, Kai-Jian Sun, Lin-Lin Chen (2020) *Biocompatibility of polyetheretherketone for the treatment of orbital bone defects. Int. J. Ophthalmol.*, 13 (5), pp. 725–730.

Подана/Submitted: 28.04.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: oksana_s20@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.027>
УДК 617.723-006.81-085.849.1-06.615.849.19

Науменко Л.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Naumenko L.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Структура осложнений после проведения брахитерапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль отграничительной лазеркоагуляции в их профилактике

The Profiles of Morbidities Related to Brachytherapy Administered to Choroid Melanoma Patients and the Contribution of Delimiting Laser Photocoagulation to Their Prevention

Резюме

Введение. К одному из основных осложнений лечения меланомы сосудистой оболочки глаза, или меланомы хориоидеи (МХ), относится ретинопатия и/или оптикоретинопатия. Выраженность ретинопатии (РП) зависит от исходного уровня величины опухоли, подвергающейся лучевому или комбинированному методу лечения, локализации опухоли, площади воздействия ионизирующего излучения на оболочки глаза с опухолью, сопутствующей патологии в организме пациента.

Цель. Оценить структуру осложнений после брахитерапии (БТ) у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза и роль отграничительной лазеркоагуляции (ОЛК) в их профилактике.

Материалы и методы. Данные Белорусского канцер-регистра и истории болезни 383 пациентов с клинически установленным диагнозом МХ глаза (С69.3 по МКБ-10) за 2000–2018 гг. в ретроспективном исследовании. ОЛК проводилась с 2010 г. Для БТ использовались β-офтальмоаппликаторы (β-ОА) с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Для оценки осложнений пациенты разделены на подгруппы по размерам опухоли: подгруппа А (n=117) – пациенты с базальным диаметром опухоли $7,2\pm 1,4$ мм и толщиной $3,2\pm 1,3$ мм; подгруппа Б (n=156) – $10,9\pm 0,6$ и $4,6\pm 1,7$; подгруппа В (n=110) – $13,9\pm 1,5$ и $5,8\pm 1,6$ мм. ОЛК – излучение желтого либо зеленого спектра (длина волны 532–577 нм) с использованием режима непрерывных импульсов, 2–4 рядами в шахматном порядке, диаметр пятна 200–500 мкм, длительность 100–200 мс, мощность 150–250 мВт с интенсивностью коагулятов II–III степени. ОЛК проведена у 76 (19,8%) пациентов после БТ. Для сравнительной оценки групп использован двусторонний критерий Фишера.

Результаты. Зарегистрировано 79 (20,6%) пациентов с осложнениями после БТ. Из них РП, включая макулопатию и оптикопатию, у 40 (50,6%), вторичная глаукома у 12 (15,2%), токсический увеит у 4 (5,1%), локальная отслойка сетчатки у 11 (13,9%), кровоизлияния в стекловидное тело у 12 (15,2%). Количество РП зависело от размера опухоли. Частота вторичных глауком, локальных отслоек сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело повышались с увеличением

размера опухоли. Анализ эффективности ОЛК при подготовке пациентов к БТ показал, что количество РП статистически значимо не уменьшилось. Их выраженность была меньше, отмечалась положительная динамика на фоне местного применения глюкокортикостероидов. При развитии РП у пациентов после проведенной БТ к одному из компонентов лечения относится панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК) сетчатки. В группе после проведенной ОЛК только 1 (1,3%) пациенту проведена ПРЛК сетчатки. Из 307 пациентов без ОЛК 27 (8,8%) пациентам потребовалась ПРЛК ($p=0,009$), что показывает эффективность ОЛК в профилактике РП и ОРП.

Выводы. Частота постлучевых осложнений возрастает с увеличением размеров опухоли. Перед началом специального лечения при применении ОЛК статистически значимо снижается частота развития РП, требующих ПРЛК сетчатки.

Ключевые слова: меланома сосудистой оболочки глаза, осложнения, брахитерапия, ограничительная лазеркоагуляция, ретинопатия, профилактика.

Abstract

Background. One of the main complications of the treatment of choroidal melanoma (CM) is retinopathy (RP) and/or opticoretinopathy. The intensity of retinopathy depends on the initial size of the tumor subjected to radiation or multimodality treatment, the tumor site, the ionizing radiation exposure area of choroid with tumor and concomitant disorders in the patient's body.

Objective. Assessing the profiles of morbidities related to brachytherapy (BT) administered to choroid melanoma patients and the contribution of delimiting laser photocoagulation (DLP) to their prevention.

Materials and methods. The data of Belarusian Cancer Registry and case histories of 383 patients with clinically confirmed choroid melanoma diagnosis (ICD-10 C69.3) in the 2000–2018 period of time, the study being retrospective. DLP has been provided since 2010. Ophthalmic applicators with $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ isotope (β -OA) were used for BT. The morbidities to be assessed, the patients were assigned to subgroups according to the tumor sizes: subgroup A ($n=117$) – 7.2 ± 1.4 mm basal tumor diameter and 3.2 ± 1.3 mm thickness; subgroup B ($n=156$) – 10.9 ± 0.6 mm and 4.6 ± 1.7 mm; subgroup C ($n=110$) – 13.9 ± 1.5 mm and 5.8 ± 1.6 mm, respectively. DLP: irradiation of the yellow or green spectrum (532–577nm wave length) in the continuous pulse mode, in two-four rows, checkerwise, with 200–500 μm spot diameter, 100–200 ms duration, 150–250 mW power and grade II–III coagulate intensity. DLP was administered to 76 (19.8%) patients after BT. The comparative assessment of the groups was performed using the two-sided Fisher's test.

Results. The number of patients with complications following BT was 79 (20.6%). Of those patients, RP including maculopathy and opticopathy was in 40 (50.6%), secondary glaucoma in 12 (15.2%), toxic uveitis in 4 (5.1%), local retinal detachment in 11 (13.9%), hemorrhage in the vitreous body in 12 (15.2%). RP amount depended on the tumor size. The incidence of secondary glaucoma, total retinal detachment and hemorrhage in the vitreous bodies was rising with tumor size increase. The analysis of DLP efficacy in patient preparation for BT demonstrated no statistically significant reduction in RP amount. They were of lower intensity, positive changes were noted with local application of glucocorticosteroids. In case of RP developing in patients after BT administered, one of the treatment components is panretinal laser coagulation (PRLC) of the retina. In the group of patients receiving DLP, only 1 (1.3%) patient underwent PRLC of the retina. Of 307 patients receiving no DLP, 27 (8.8%) were needed of PRLC ($p=0.009$), which is indicative of DLP efficacy in RP and ORP prevention.

Conclusion. The incidence of postradiation morbidity is rising with tumor size increase. The employment of DLP prior to the start of the special treatment provides a statistically significant reduction in the incidence of RP development requiring PRLC of the retina.

Keywords: choroid melanoma, morbidities, brachytherapy, delimiting laser photocoagulation, retinopathy, prevention.



■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома сосудистой оболочки глаза, или меланома хориоидеи (МХ), относится к злокачественным опухолям и способна к метастазированию, приводящему пациента к фатальному исходу. Выбор метода лечения МХ основан на размере опухоли. Важную роль играют как толщина опухоли, так и ее базальный диаметр, локализация относительно важных анатомических структур (макула, папилломакулярный пучок, диск зрительного нерва (ДЗН), цилиарное тело), степень пигментации опухоли, особенность васкуляризации, наличие некрозов в ткани опухоли, отслойки сетчатки, дегенеративных изменений в сетчатке, диабетических или гипертонических изменений в оболочках глаза. В лечении используются лазерные методы: фотодинамическая терапия (ФДТ), транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия (БТ), гамма-нож, протонотерапия, эндорезекция, комбинированные методы лечения [1–3]. Одним из лучших методов лечения МХ во всем мире признана брахитерапия [4–7]. Однако использование БТ в ряде случаев приводит к развитию осложнений в оболочках глазного яблока. К одним из основных осложнений лечения МХ относятся ретинопатия, макулопатия и/или оптикоретинопатия. Актуальной является разработка методов, препятствующих их развитию.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру осложнений и роль отграничительной лазерной коагуляции после проведения брахитерапии с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование послужили данные о пациентах с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10). Период наблюдения – с декабря 2000 г. по декабрь 2018 г.

Группу после проведенной БТ составили 383 пациента с распространенностью опухоли cT1–3N0M0. Из группы исключены 5 пациентов в связи с нарушением сроков динамического наблюдения. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Для проведения БТ использовались бета-офтальмоаппликаторы (β -ОА) с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Расчетная доза на вершину опухоли при установке β -ОА составляла 120–130 Гр и 100–110 Гр при локализации опухоли в зоне ДЗН. Комбинированное лечение включало ТТТ, ФДТ и БТ. Транспупиллярная термотерапия проводилась с использованием диодного лазера с длиной волны 869 нм и мощностью излучения 200–800 мВт. Диаметр лазерного пятна составил от 1 до 3 мм, время экспозиции – 60 сек. Фотодинамическая терапия проводилась лазером мощностью 600 мВт/см² и лазерным пятном диаметром от 1 до 3 мм в течение 60 сек. на одно поле, энергия пятна – 50 Дж/см². Воздействию подвергалась вся поверхность опухоли, располагая поля «черепицеобразно», от периферии к вершине опухоли, с перекрытием полей. Расчетная доза на вершину опухоли при комбинированном лечении с применением БТ составляла 110 Гр.

Таблица 1
Характеристика групп пациентов

Показатели		БТ (n=383)
Пол	Мужчин	159
	Женщин	224
Средний возраст		58,6±13,7
T1		38 (9,9%)
T2		302 (78,9%)
T3		43 (11,2%)
Отграничительная лазеркоагуляция		76 (19,8%)
Панретинальная лазеркоагуляция		27 (7,1%)
Первично-множественные опухоли		63 (16,5%)

Table 1
Characterization of patient groups

Factors		BT (n=383)
Gender	Male	159
	Female	224
Median age		58.6±13.7
T1		38 (9.9%)
T2		302 (78.9%)
T3		43 (11.2%)
Delimiting laser photocoagulation		76 (19.8%)
Panretinal laser coagulation		27 (7.1%)
Multiple primary tumors		63 (16.5%)

Для оценки осложнений пациенты были разделены на подгруппы по размерам опухоли: подгруппа А (n=117) с базальным диаметром опухоли 7,2±1,4 мм и толщиной 3,2±1,3 мм; подгруппа Б (n=156) – 10,9±0,6 и 4,6±1,7; подгруппа В (n=110) – 13,9±1,5 и 5,8±1,6 мм соответственно.

Локализация заднего края опухоли относительно важных анатомических структур (диска зрительного нерва и макулы) определялась как: прилежит к ДЗН менее 3 мм; отстоит более 3 мм от ДЗН; прилежит к макуле менее 3 мм; отстоит от макулы более 3 мм; локализуется на периферии.

Отграничительная лазеркоагуляция сетчатки вокруг опухоли выполнялась излучением желтого либо зеленого спектра (длина волны 532–577 нм) с использованием режима непрерывных импульсов. Лазерная коагуляция сетчатки производилась 2–4 рядами в шахматном порядке, не доводя отграничение до сливного характера. Диаметр пятна 200–500 мкм, длительность импульса 100–200 мс при мощности лазерного излучения 150–250 мВт с интенсивностью коагулятов II–III степени на расстоянии одного диаметра диска зрительного нерва от края меланомы сосудистой оболочки глаза. Отбор пациентов для проведения отграничительной лазерной коагуляции проводился одним специалистом на основании локализации опухолевого края относительно зоны макулы, папилломакулярного пучка и диска зрительного нерва. При сравнительной оценке групп использовался двусторонний критерий Хи-квадрат (χ^2).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в группе после проведенной БТ зарегистрированы 79 (20,6%) пациентов с осложнениями. Из них постлучевая ретинопатия (РП), включая макулопатию и оптикопатию, развилась у 40 (10,4%) пациентов; вторичная глаукома – у 12 (3,1%); токсический увеит – у 4 (1,1%); локальная отслойка сетчатки – у 11 (2,9%); кровоизлияние в стекловидное тело – у 12 (3,1%). У 28 пациентов постлучевая РП развилась в течение 1 года после лечения, на 2-м году – у 5 пациентов, на 3-м году наблюдения – у 5 пациентов. В табл. 2 представлено распределение осложнений по группам.

Количество ретинопатий, включая макулопатию и оптикопатию, зависело от размера опухоли. Частота развития вторичных глауком, локальных отслоек сетчатки и кровоизлияний в стекловидное тело с увеличением размера опухоли повышалась.

У 50 (63,3%) пациентов с осложнениями опухоли локализовались за экватором глазного яблока (задний полюс), у 29 – в презкваториальной зоне. В табл. 3 представлено распределение осложнений в группах в зависимости от локализации опухоли в сосудистой оболочке глаза.

В подгруппе А из 25 осложнений наибольшее их количество (11 (29,7%)) приходится на область, когда задний край опухоли прилежит

Таблица 2
Распределение осложнений по группам в зависимости от размеров опухоли

Показатель	Группы, общее количество осложнений		
	А (n=117)	Б (n=156)	В (n=110)
Количество пациентов с осложнениями (% от всех пациентов группы)	25 (21,4%)	26 (16,7%)	28 (25,4%)
Базальный размер (мм)	7,2±1,4	10,9±0,6	13,9±1,5
Толщина (мм)	3,2±1,3	4,6±1,7	5,8±1,6
Ретинопатия (включая макулопатию, оптикопатию)	17 (14,5%)	12 (7,7%)	11 (10,0%)
Вторичная глаукома	2 (1,7%)	4 (2,6%)	6 (5,4%)
Токсический увеит	2 (1,7%)	2 (1,2%)	–
Локальная отслойка сетчатки	1 (0,9%)	4 (2,6%)	6 (5,4%)
Кровоизлияние в стекловидное тело	3 (2,6%)	4 (2,6%)	5 (4,6%)

p>0,05

Table 2
Group distribution of morbidities depending on the tumor size

Factor	Groups, total amount of morbidities		
	A (n=117)	B (n=156)	C (n=110)
Number of patients with morbidities (% of all patients of the group)	25 (21.4%)	26 (16.7%)	28 (25.4%)
Basal size (mm)	7.2±1.4	10.9±0.6	13.9±1.5
Thickness (mm)	3.2±1.3	4.6±1.7	5.8±1.6
Retinopathy (including maculopathy. opticopathy)	17 (14.5%)	12 (7.7%)	11 (10.0%)
Secondary glaucoma	2 (1.7%)	4 (2.6%)	6 (5.4%)
Toxic uveitis	2 (1.7%)	2 (1.2%)	–
Local retinal detachment	1 (0.9%)	4 (2.6%)	6 (5.4%)
Hemorrhage in the vitreous body	3 (2.6%)	4 (2.6%)	5 (4.6%)

p>0.05

Таблица 3

Распределение осложнений по подгруппам в зависимости от локализации и размера опухоли в сосудистой оболочке глаза

Локализация опухоли, р	Подгруппы					
	А (n=117)		Б (n=156)		В (n=110)	
	Количество пациентов		Количество пациентов		Количество пациентов	
	всего	с осложнениями	всего	с осложнениями	всего	с осложнениями
Задний край опухоли прилежит к ДЗН менее 3 мм	37 (31,6%)	11 (29,7%)	39 (25,0%)	4 (10,3%)	17 (15,5%)	2 (11,8%)
р	p=0,034 p>0,05					
Задний край опухоли отстоит от ДЗН более 3 мм	27 (23,1%)	4 (14,8%)	43 (27,6%)	6 (13,9%)	29 (26,4%)	5 (17,2%)
р	p>0,05					
Задний край опухоли прилежит к макуле менее 3 мм	20 (17,1%)	3 (15,0%)	32 (20,5%)	8 (25,0%)	18 (16,4%)	7 (38,9%)
р	p>0,05					
Задний край опухоли отстоит от макулы более 3 мм	18 (15,4%)	4 (22,2%)	25 (16,0%)	4 (16,0%)	31 (28,4%)	7 (22,6%)
р	p>0,05					
Опухоль локализуется на периферии	15 (12,8%)	3 (20,0%)	17 (10,9%)	4 (23,5%)	15 (13,6%)	7 (46,7%)
р	p>0,05					
Всего	117	25 (21,4%)	156	26 (16,7%)	110	28 (25,5%)
р	p>0,05					

Table 3

Subgroup distribution of morbidities depending on the tumor site and choroid tumor size

Tumor site, factor, p	Subgroups					
	A (n=117)		B (n=156)		C (n=110)	
	Number of patients		Number of patients		Number of patients	
	total	with morbidities	total	with morbidities	total	with morbidities
The posterior tumor margin borders on disk of optic nerve (DON) less than 3 mm	37 (31.6%)	11 (29.7%)	39 (25.0%)	4 (10.3%)	17 (15.5%)	2 (11.8%)
р	P=0.034 p>0.05					
The posterior tumor margin is spaced away from DON more than 3 mm	27 (23.1%)	4 (14.8%)	43 (27.6%)	6 (13.9%)	29 (26.4%)	5 (17.2%)
р	P>0.05					
The posterior tumor margin borders on macula less than 3 mm	20 (17.1%)	3 (15.0%)	32 (20.5%)	8 (25.0%)	18 (16.4%)	7 (38.9%)
р	p>0.05					
The posterior tumor margin is spaced away from macula more than 3 mm	18 (15.4%)	4 (22.2%)	25 (16.0%)	4 (16.0%)	31 (28.4%)	7 (22.6%)
р	p>0.05					
Peripheral location of the tumor	15 (12.8%)	3 (20.0%)	17 (10.9%)	4 (23.5%)	15 (13.6%)	7 (46.7%)
р	p>0.05					
Total	117	25 (21.4%)	156	26 (16.7%)	110	28 (25.5%)
р	p>0.05					

к ДЗН менее 3 мм. В подгруппах Б и В, когда задний край опухоли прилежит к ДЗН менее чем 3 мм, осложнения распределились равномерно. Статистически значимых различий не выявлено при сравнении групп А, Б и В ($p=0,067$). При сравнении групп А и Б и локализации опухоли менее 3 мм от ДЗН статистически значимо имеет место увеличение количества осложнений в зависимости от размера опухоли ($p=0,034$).

Отграничительная лазерная коагуляция (ОЛК) за две недели до начала БТ проведена 76 (19,8%) пациентам, из них в группе А было 26 (22,2%) пациентов, в группе Б – 31 (19,9%), в группе В – 19 (17,7%). ОЛК не проводилась у 307 (81,2%) пациентов. В табл. 4 представлен сравнительный анализ осложнений у пациентов с отграничительной лазерной коагуляцией и без нее.

При развитии ретинопатий, особенно оптикоретинопатий, у пациентов после проведенной БТ к одному из компонентов лечения относится панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК) сетчатки. В группе после проведенной ОЛК только 1 (1,3%) пациенту проведена панретинальная лазерная коагуляция сетчатки. Из 307 пациентов без ОЛК 27 (8,8%) потребовалась ПРЛК сетчатки ($p=0,009$), что показывает эффективность ОЛК в профилактике ретинопатий и оптикоретинопатий.

К осложнениям БТ относится постлучевая ретинопатия, которая является прогрессирующим хроническим заболеванием, вызываемым

Анализ эффективности отграничительной лазерной коагуляции при подготовке пациентов к БТ показал, что количество ретинопатий, включая макулопатию, оптикопатию, статистически значимо не уменьшилось. Однако их выраженность была меньше, а также отмечалась быстрая положительная динамика на фоне местного применения глюкокортикостероидов.

Таблица 4
Сравнительный анализ осложнений у пациентов с отграничительной лазерной коагуляцией и без нее

Показатель	Подгруппы, общее количество пациентов, количество осложнений, %					
	А (n=117), n=25 (21,4%)		Б (n=156), n=26 (16,7%)		В (n=110), n=28 (25,5%)	
Базальный размер (мм)	7,2±1,4		10,9±0,6		13,9±1,5	
Толщина (мм)	3,2±1,3		4,6±1,7		5,8±1,6	
	ОЛК n=25	без ОЛК n=92	ОЛК n=30	без ОЛК n=126	ОЛК n=19	без ОЛК n=91
Ретинопатия (включая макулопатию, оптикопатию)	3 (12,0%)	14 (15,1%)	2 (6,7%)	10 (8,1%)	4 (21,1%)	7 (7,7%)
p	0,686		0,815		0,078	
Вторичная глаукома	0	2 (2,2%)	0	4 (3,2%)	2 (10,5%)	4 (4,4%)
p	0,458		0,323		0,285	
Токсический увеит	1 (4,0%)	1 (1,1%)	0	2 (9,1%)	0	0
p	0,320		0,488		–	
Локальная отслойка сетчатки	0	1 (1,1%)	1 (3,3%)	3 (1,6%)	0	6 (6,6%)
p	0,601		0,767		0,230	
Кровоизлияние в стекловидное тело	0	3 (3,3%)	1 (3,3%)	3 (2,4%)	0	5 (5,5%)
p	0,361		0,767		0,296	

Table 4
Comparative analysis of complications in patients with and without delimiting laser photocoagulation

Tumor site, p	Subgroups, total number of patients, amount of morbidities, %					
	A (n=117, n=25 (21.4%))		B (n=156, n=26 (16.7%))		C (n=110, n=28 (25.5%))	
Basal size (mm)	7.2±1.4		10.9±0.6		13.9±1.5	
Thickness (mm)	3.2±1.3		4.6±1.7		5.8±1.6	
	with DLP n=25	without DLP n=92	with DLP n=30	without DLP n=126	with DLP n=19	without DLP n=91
Retinopathy (including maculopathy, opticopathy)	3 (12.0%)	14 (15.1%)	2 (6.7%)	10 (8.1%)	4 (21.1%)	7 (7.7%)
p	0.686		0.815		0.078	
Secondary glaucoma	0	2 (2.2%)	0	4 (3.2%)	2 (10.5%)	4 (4.4%)
p	0.458		0.323		0.285	
Toxic uveitis	1 (4.0%)	1 (1.1%)	0	2 (9.1%)	0	0
p	0.320		0.488			
Local retinal detachment	0	1 (1.1%)	1 (3.3%)	3 (1.6%)	0	6 (6.6%)
p	0.601		0.767		0.230	
Hemorrhage in the vitreous body	0	3 (3.3%)	1 (3.3%)	3 (2.4%)	0	5 (5.5%)
p	0.361		0.767		0.296	

ионизирующим излучением, характеризуется поражением эндотелия сосудов и отеком макулы, диска зрительного нерва и пролиферативной ретинопатией сетчатки [8]. Ретинопатия приводит к изменению кровотока в сетчатке и хориоиде и насыщению их кислородом. Rose K. et al. показали, что среднее значение общего кровотока в глазу с ретинопатией значительно ниже по сравнению со здоровым глазом [9]. Артериальное и венозное насыщение кислородом крови выше в глазу с ретинопатией. Ионизирующее излучение влияет на эти показатели и клинически проявляется, подобно быстро развивающейся диабетической ретинопатии.

Пятилетняя и десятилетняя частота пролиферативной ретинопатии – 24% и 32%; макулопатии – 56% и 65%; оптикопатии – 61% и 77%; катаракты – 66% и 80%; неоваскулярной глаукомы – 15% и 22%; кровоизлияния в стекловидное тело – 35% и 42%; вторичной энуклеации – 16% и 26%. Брахитерапия при юкстапапиллярной МХ обычно приводит к ретинопатии и оптикопатии, но сохранить глазное яблоко в период наблюдения 5 лет удалось у 84% пациентов. Однако БТ остается вариантом выбора при лечении юкстапапиллярной меланомы [7].

По данным Бровкиной А.Ф. и Stoffelns V.M. et al., возникновение осложнений и их характер зависят от размеров МХ, количества проведенных сеансов терапии и предшествующего лечения [10, 11]. Необходимо определение четких показаний к методу лечения МХ и выявления факторов, способствующих предотвращению возможных осложнений.

Бровкина А.Ф. с соавт. отмечают, что осложнения после проведенной БТ в научной литературе представлены недостаточно в связи с различными периодами наблюдения [12]. Изучены 200 пациентов с МХ. Период наблюдения составил 9,84±6,16 года. Проводилась БТ с изотопами ¹⁰⁶Ru. Период наблюдения за 83% пациентов составил 5 лет. Осложнения возникли у 68,5% пациентов. Частота осложнений зависит от

размера опухоли и ее локализации. Менее частыми были осложнения у пациентов с толщиной опухоли 5 мм или менее.

Saminal J.M. et al. сравнили методику транссклеральной резекции, выполненной без гипотензивной анестезии, с БТ с изотопами ^{125}I при лечении МХ [13]. Наиболее частые осложнения в группе БТ: ретинопатия (45,3%), неоваскулярная глаукома (28,3%), макулярный отек (24,5%), регматогенная отслойка сетчатки (21,1%), глазная гипертензия (21,1%) и субмакулярные кровоизлияния (15,8%) после эндорезекции.

В исследованиях, проведенных Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), приведены сравнительные результаты БТ с изотопами ^{106}Ru и ^{125}I [2, 5]. Оптикпатия зарегистрирована у 6,7%, ретинопатия – у 20% и катаракта – у 33% пациентов. Авторы отмечают, что лучевые осложнения возникали несколько реже в группе пациентов после БТ с аппликаторами ^{106}Ru по сравнению с пациентами, которые получали БТ с изотопами ^{125}I . В COMS-исследовании оценено лечение 650 пациентов, которым проведена БТ с ^{125}I . Зарегистрированы следующие осложнения: макулярные микроаневризмы (75,6%), макулярное просачивание контрастного вещества по ангиографической картине (75,1%) и гиперфлуоресценция диска зрительного нерва (62,8%). Среднее число изменений на глазном дне значительно увеличивалось с периодом наблюдения максимум до 7 признаков за 8 лет. Неоваскуляризация ДЗН через 5 лет составила 5,2%, оптикопатия – 27,4%. Прогностическими факторами для распространенных и тяжелых изменений заднего полюса явились диабет, локализация опухоли вблизи как зрительного нерва, так и зоны макулы (а это аваскулярная зона), большая доза лучевой нагрузки на макулу и ДЗН. Количество и степень выраженности ретинопатии и оптикопатии после БТ с изотопами ^{125}I увеличились через 8 лет наблюдения. Полученные авторами результаты подтверждают, что диабет, локализация опухоли вблизи как ДЗН, так и зоны макулы и большая доза лучевой нагрузки на макулу и ДЗН относятся к факторам, которые в дополнение к лучевой терапии могут способствовать патологическим изменениям в заднем полюсе глаза.

Miguel D. et al. проанализировали лечение 243 пациентов с МХ с использованием БТ ^{125}I [6]. При медиане наблюдения в 73,9 месяца через 3 и 5 лет ретинопатия развилась у 59% и 48% соответственно; у 71% и 55% – катаракта; у 63% и 57% – отслойка сетчатки; у 88% и 79% – оптикопатия; у 87% и 83%, – кровоизлияние в стекловидное тело; у 92% и 89% – неоваскулярная глаукома. Авторы делают вывод о том, что размеры и локализация опухоли и БТ способствуют вторичным изменениям в оболочках глаза. Необходимо повышать клиническую оптимизацию радиобиологических доз, доставляемых к опухоли и окружающим нормальным структурам глаза.

Finger P.T. et al. сообщили о 66 пациентах с МХ, получавших БТ [14]. Лучевая ретинопатия развилась у 50 пациентов, при этом для регрессии 45 из них были подвергнуты лазерной фотокоагуляции клинически выраженной лучевой ретинопатии. Консервативная терапия проведена 16 пациентам, у которых был высокий риск развития ретинопатии. Авторы отмечают, что лучевая ретинопатия проявляется в среднем через 26 месяцев после БТ. Лазерная фотокоагуляция позволила получить регрессию лучевой ретинопатии у 29 (64,4%) из 45 пациентов.

До клинических проявлений ретинопатии лазерная коагуляция проведена 16 пациентам. Радиационная макулопатия развилась у 1 пациента и у 2 – ретинопатия без макулопатии, в связи с чем проведена дополнительная лазерная фотокоагуляция, позволившая регрессировать лучевую ретинопатию. Авторы констатируют, что раннее лечение лучевой ретинопатии представляется более эффективным.

Tarmann L. et al. проанализировали лечение 143 пациентов с МХ после БТ (^{106}Ru) [4]. Медиана наблюдения 37,9 месяца. Риск возникновения постлучевой ретинопатии в заднем полюсе глаза через 12, 24 и 48 месяцев после лечения составил 3,1%, 6,7% и 18,3%; у 18,3%, 27,1% и 42,6% – постлучевая макулопатия, у 16,5%, 21,0% и 32,8% – оптикопатия соответственно. Риск развития отслойки сетчатки после лечения составил 14,7%, 14,7% и 17,4% в 12, 24 и 48 месяцев соответственно. Кровоизлияние в стекловидное тело, возникшее после лечения, составило 6,2%, 8,1% и 12,7%, а развитие вторичной неоваскуляризации – 15,4%, 17,4% и 19,0%. У одного пациента наблюдался некроз склеры.

По литературным данным, основными осложнениями, развивающимися в оболочках глазного яблока после лучевой терапии МХ, являются ретинопатия и/или оптикоретинопатия, и, по данным ряда авторов, составляют от 68,5% до 75% за период наблюдения 10 лет [7, 12]. Таким образом, дать сравнительную оценку осложнений, учитывая разные критерии и периоды наблюдения пациентов, затруднительно [7, 9, 12, 15].

Постлучевая ретинопатия впоследствии приводит к снижению остроты зрения, вплоть до полной ее потери, и даже к потере органа. Размер, локализация опухоли, степень пигментации, доза лучевой нагрузки и сопутствующая патология (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) влияют на частоту развития осложнений [13, 14].

По нашим данным, после проведенной БТ зарегистрировано 79 (20,6%) пациентов с осложнениями. Из них постлучевая ретинопатия, включая макулопатию и оптикопатию, развилась у 40 (10,4%) пациентов; вторичная глаукома – у 12 (3,1%); токсический увеит – у 4 (1,1%); локальная отслойка сетчатки – у 11 (2,9%); кровоизлияние в стекловидное тело – у 12 (3,1%). У 28 пациентов постлучевая ретинопатия развилась в течение 1 года после лечения, на 2-м году наблюдения – у 5 пациентов, на 3-м году – у 5 пациентов. В нашем исследовании количество осложнений статистически значимо увеличивалось с увеличением размеров опухоли. Также частота осложнений была выше при локализации заднего края опухоли у ДЗН ($p=0,034$).

Профилактика осложнений после лучевой терапии у пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза играет важную роль. При проведении профилактических мероприятий этим пациентам выраженность постлучевых осложнений на фоне терапии глюкокортикоидными лекарственными средствами статистически меньше по сравнению с пациентами, которые были пролечены без применения ОЛК ($p=0,009$). Учитывая результаты анализа ретроспективных данных, необходимо проведение проспективных исследований, направленных на анализ ОЛК как возможного компонента предварительной ретикулярной лазерной коагуляции в профилактике постлучевых осложнений в сетчатке и сосудистой оболочке глаза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота постлучевых осложнений возрастает с увеличением размеров опухоли. Перед началом специального лечения пациентам с меланомой сосудистой оболочки глаза при применении ограничительной лазеркоагуляции значительно снижается частота развития ретинопатии, требующей панретинальной лазерной коагуляции сетчатки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Primary C.L. Shields transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Outcomes and limitations. *Ophthalmology*, 2002;109(2):225–234. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00902-2.
2. Browne A.W. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy*, 2015;14(5):718–25. doi: 10.1016/j.brachy.2015.04.010.
3. Jmor F. Photodynamic therapy as initial treatment for small choroidal melanomas. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2017;20:175–181. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.018.
4. Tarmann L. Tumor parameters predict the risk of side effects after ruthenium-106 plaque brachytherapy of uveal melanomas. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183833. doi: 10.1371/journal.pone.0183833.
5. I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: The Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 30 / HC Boldt. *Ophthalmology*, 2009;116(1):106–115.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.013.
6. Miguel D. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(4):347–359. doi: 10.5114/jcb.2018.77955.
7. Sagoo M.S. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):697–702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111.
8. Filev F.S., Mirshahi A. Intravitreal therapy combining dexamethasone and bevacizumab in treating radiation retinopathy and opticopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(3):319–322. doi: 10.1055/a-0735-9865.
9. Rose K. Retinal perfusion changes in radiation retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):e727–e731. doi: 10.1111/aos.13797.
10. Brovkina A.F., Borisova Z.L. Optimization for transpupillary thermotherapy for choroid melanomas. *Vestnik ophthalmologii*. 2010;126(4):48–52.
11. Stoffelns B.M. Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy – a comparative analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010;227(4):262–8. doi: 10.1055/s-0029-1245224.
12. Brovkina A.F., Khionidi Ya.N. Late complications of brachytherapy for choroid melanomas and the potential for their prevention. *Vestnik ophthalmologii*. 2018;134(1):4–11.
13. Caminal J.M. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2016;30(6):833–42. doi: 10.1038/eye.2016.49.
14. Finger P.T., Kurlit M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):730–8. doi: 10.1136/bjo.2004.052159.
15. Mashayekhi A. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015;122(3):600–609. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029.

Подана/Submitted: 28.01.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: larisana@mail.ru

RELINS® КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ УВЛАЖНЯЮЩИЕ

Немецко-белорусская компания ООО «Доктор Клаус» является экспертом в производстве изделий медицинского назначения. Современная производственная база, сотрудничество с лучшими немецкими специалистами, применение высокотехнологичного оборудования и новейших разработок обеспечивает продукции уровень европейского образца. Капли глазные увлажняющие RELINS* создаются с учетом всех необходимых требований для изготовления изделий медицинского назначения.

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ RELINS УВЛАЖНЯЮЩИЕ

с L-КАРНИТИНОМ и L-МЕНТОЛОМ

- Устраняют симптомы синдрома «сухого глаза»
- Мгновенно снимают ощущение дискомфорта
- Уменьшают покраснение глаз
- Эффективно увлажняют
- Сохраняют естественную слезную жидкость
- Создают легкий охлаждающий эффект

Совместимы со всеми видами мягких контактных линз, для закапывания не требуется снятие линзы.



КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ RELINS УВЛАЖНЕНИЕ ACTIVE

и H₂O - ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ 0,41%

- Мгновенно снимают ощущение дискомфорта
- Устраняют симптомы синдрома «сухого глаза»
- Эффективно увлажняют
- Уменьшают покраснение глаз
- Специально разработанный состав высокой вязкости обеспечивает более пролонгированное сохранение гиалуроновой кислоты на поверхности глаза, в результате чего продлевается увлажняющий и защитный эффект от использования капель

Можно закапывать только в глаза без контактных линз.



КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ RELINS с ВИТАМИНАМИ А-Е-В6

- Работают в качестве дополнительной профилактики дефицита витаминов А, Е, В6
- Улучшают сумеречное зрение
- Мгновенно снимают ощущение дискомфорта и усталость
- Эффективно увлажняют
- Предупреждают развитие различных заболеваний глаз

Можно закапывать только в глаза без контактных линз.



КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ RELINS с ДЕКСПАНТЕНОЛОМ 2% и H₂O - ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ 0,15%

- Ускоряют процесс заживления после повреждений глаз различной этиологии, травм глаза, в период постоперационного состояния
- Сокращают процесс реабилитации после оперативных вмешательств
- Способствуют стимулированию регенерации слизистых оболочек, ускорению деления клеток и увеличению прочности коллагеновых волокон, оказанию регенерирующего и противовоспалительного действия
- Усиливают проводимую терапию заболеваний глаза различной этиологии (при кератитах, кератоконъюнктивитах, недостаточном слезоотделении, синдроме Стивенса-Джонсона, болезни Шегрена, эрозиях роговицы, ожогах глаз, дистрофических изменениях роговицы различного генеза)
- Эффективно увлажняют благодаря высокой концентрации гиалуроновой кислоты

Совместимы со всеми видами жестких и мягких контактных линз, для закапывания не требуется снятие линзы.



УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ПРОДУКЦИИ RELINS НА САЙТЕ WWW.RELINS.BY

[@RELINS_SOLUTION](https://www.instagram.com/RELINS_SOLUTION)



Изготовитель ООО «Доктор Клаус», УНП 690662600, Республика Беларусь, Минский р-н, д.Боровляны, ул. 40 лет Победы, д. 27/4, комн. 616

REG. УД. ИМ7-1.108424 от 07.04.2020

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ, ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИЗДЕЛИИ ПРИВЕДЕНА В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

*Отчеты о проведении клинических испытаний испытательных центров:

УЗ «10-я городская клиническая больница», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клунова».

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.028>
УДК 617.713-002-022.7-07:616.379-008.64

Заволока О.В.¹, Бездетко П.А.¹, Карлийчук М.А.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Zavoloka O.¹, Bezditko P.¹, Karliychuk M.²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

К вопросу о диагностике степени тяжести бактериальных кератитов у пациентов с сахарным диабетом

On the Diagnosis of the Severity of Bacterial Keratitis in Patients with Diabetes Mellitus

Резюме

Введение. Сахарный диабет (СД) является фактором риска воспалительных заболеваний роговицы, которые характеризуются более тяжелым течением, чаще приводят к опасным последствиям и имеют клинические особенности.

Цель работы – повысить эффективность диагностики степени тяжести бактериального кератита у больных с СД 1-го типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента (62 глаза) с бактериальными кератитами и СД 1-го типа основной группы и 43 пациента (43 глаза) с бактериальными кератитами без СД контрольной группы при первичном обращении к врачу, до проведения лечения. Диагноз бактериального кератита был установлен на основе характерной клинической картины заболевания и подтвержден бактериологически. Кроме стандартных, методы офтальмологического исследования включали бактериологическое исследование, флюоресцеиновый тест, ОКТ переднего отрезка глаза, бесконтактное исследование чувствительности роговицы.

Результаты. На основе анализа клинических особенностей заболевания нами была разработана схема для определения степени тяжести бактериальных кератитов, которая включает 8 признаков (локализация заболевания, степень воспалительной реакции в передней камере глаза, степень перикорнеальной инъекции, размер и глубина язвенного дефекта роговицы, инфильтрация и отек роговицы, степень снижения среднего порога чувствительности роговицы), каждый из которых в зависимости от тяжести оценивают в баллах (0–3). Максимальная сумма баллов, согласно предложенной нами схеме, равна 24. I степень тяжести бактериальных кератитов определяют при общей сумме баллов ≤ 14 , II степень – 15–21, III степень – ≥ 22 и угрозе потери глаза как органа. Согласно предложенной нами схеме у 56,5% пациентов с СД и бактериальным кератитом отметили I степень тяжести бактериальных кератитов, у 35,5% – II степень, у 8,0% – III степень. У пациентов без СД: 53,5% – I степень тяжести бактериальных кератитов; 39,5% – II степень; 7% – III степень.

Выводы. Разработанная схема определения степени тяжести бактериальных кератитов эффективна для клинической диагностики состояния пациентов с СД. У пациентов с СД чаще

всего (56,5%) отмечается I степень тяжести бактериальных кератитов, II и III степени тяжести диагностируют в 1,6 и 7,1 раза реже соответственно.

Ключевые слова: бактериальный кератит, сахарный диабет, диагностика степени тяжести бактериальных кератитов.

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is a risk factor for corneal inflammatory diseases, which are characterized by a more severe course, often lead to severe consequences and have clinical features.

The purpose was to improve the efficiency of diagnostics of the severity of bacterial keratitis in patients with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 62 patients (62 eyes) with bacterial keratitis and type 1 diabetes mellitus the main group and 43 nondiabetic patients (43 eyes) with bacterial keratitis of the control group at the initial visit to the doctor before treatment. The diagnosis of bacterial keratitis was established on the basis of the characteristic clinical picture of the disease and was confirmed bacteriologically. In addition to standard, ophthalmic examination methods included bacteriological examination, fluorescein test, OCT of the anterior eye segment, non-contact examination of corneal sensitivity.

Results. Based on the analysis of the clinical features of the disease, we developed a scheme for determining the severity of bacterial keratitis, which includes 8 signs (localization of the disease, the degree of inflammatory reaction in the anterior chamber of the eye, the degree of pericorneal injection, the size and depth of the corneal ulcer, infiltration and edema of the cornea, the degree of decrease in the average threshold of corneal sensitivity), each of which, depending on the severity, is evaluated in points (0–3). The maximum amount of points, according to our proposed scheme, is 24 points. I degree of severity of bacterial keratitis is determined with a total score of ≤ 14 , II degree – 15–21, III degree – ≥ 22 and the threat of loss of the eye as an organ. According to our proposed scheme, 56.5% of DM patients with bacterial keratitis had I degree of severity of bacterial keratitis, 35.5% of patients – II degree, 8.0% of patients – III degree. In nondiabetic patients 53.5% of patients with bacterial keratitis had I degree of severity of bacterial keratitis, 39.5% of patients – II degree, 7.0% of patients – III degree.

Conclusions. The developed scheme for determining the severity of bacterial keratitis is effective for the clinical diagnosis of the state of patients with diabetes. DM patients most often (56.5%) have I degree of severity of bacterial keratitis, II and III severity are diagnosed 1.6 and 7.1 times less often, respectively.

Keywords: bacterial keratitis, diabetes mellitus, diagnosis of the severity of bacterial keratitis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является фактором риска воспалительных заболеваний роговицы, которые характеризуются более тяжелым течением, чаще приводят к опасным последствиям и имеют клинические особенности [1–4]. Известно, что у пациентов с СД отмечаются нарушения нейротрофического состояния роговицы за счет диабетической нейропатии роговицы, которая является локальным проявлением диабетической полинейропатии (ДПН) [5, 6].

Существуют многочисленные классификации кератитов по степени тяжести [7–10], однако в настоящее время нет общепринятой. Ни одна существующая классификация не учитывает нейротрофическое состояние роговицы, которое может влиять на процесс ее заживления,

длительность заболевания и последствия лечения. По нашему мнению, дальнейшего изучения требуют вопросы разработки схемы для определения степени тяжести бактериальных кератитов с учетом снижения чувствительности роговицы, которая даст возможность более полно охарактеризовать воспалительный процесс и определиться с лечением и прогнозом заболевания у пациентов с СД.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность диагностики степени тяжести бактериального кератита у пациентов с СД 1-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 62 пациента (62 глаза) с бактериальными кератитами и СД 1-го типа основной группы и 43 пациента (43 глаза) с бактериальными кератитами без СД контрольной группы при первичном обращении к врачу, до проведения лечения. Диагноз бактериального кератита был установлен на основе характерной клинической картины заболевания и подтвержден бактериологически.

Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинской декларацией, разрешение на его проведение получено на заседании комиссии по вопросам этики и биоэтики Харьковского национального медицинского университета от 5 декабря 2018 г. (протокол № 11).

Среди пациентов с СД и бактериальным кератитом основной группы было 43,5% женщин (27 человек), 56,5% мужчин (35 человек), возраст колебался от 18 до 49 лет, в среднем составлял $30,9 \pm 8,4$ года. Длительность СД до 5 лет отмечалась у 12,9% пациентов (8 человек), от 5 до 10 лет – у 45,2% (28 человек), выше 10 лет – у 41,9% (26 человек). У 19,4% пациентов (12 человек) СД был компенсированным ($HbA1c < 7,1\%$), у 29% (18 человек) – субкомпенсированным ($HbA1c - 7,1 - 7,5\%$), у 51,6% (32 человека) – декомпенсированным ($HbA1c > 7,5\%$). У всех пациентов с СД неврологом была диагностирована ДПН: асимптоматическая стадия – 27,4% пациентов (17 человек), симптоматическая – 33,9% (21 человек) и стадия с нарушением работоспособности – 38,7% пациентов (24 человека), согласно Международной классификации ДПН по степени тяжести [11].

Среди пациентов с бактериальными кератитами без СД контрольной группы было 41,9% женщин (18 человек), 58,1% мужчин (25 человек), возраст колебался от 18 до 50 лет, в среднем составлял $32,7 \pm 8,4$ года. Таким образом, основная и контрольная группа были сопоставимы по полу и возрасту.

Кроме стандартных (визометрия, тонометрия, биомикроскопия переднего и заднего отделов глаза с помощью щелевой лампы), методы офтальмологического исследования включали бактериологическое исследование, флюоресцеиновый тест, ОКТ переднего отрезка глаза на аппарате TOPCON 3D OCT-2000, бесконтактное исследование чувствительности роговицы.

Бесконтактное исследование чувствительности роговицы осуществляли с помощью разработанного нами устройства [12]. Исследования проводили в определенных 9 точках, затем рассчитывали средний порог чувствительности роговицы. Использовали следующие параметры: диаметр отверстия для выхода струи воздуха 0,5 мм; длительность

импульса 1 с; расстояние до поверхности роговицы 4 мм; температуру струи воздуха 20 °С. Сначала применяли минимальную силу потока воздуха, которую постепенно увеличивали до появления ощущения роговицей исследуемого «легкого ветерка», о чем просили сообщить.

Для оценки степени тяжести бактериальных кератитов у пациентов с СД определяли локализацию заболевания, степень воспалительной реакции в передней камере глаза, степень перикорнеальной инъекции, размер и глубину язвенного дефекта роговицы, инфильтрацию и отек роговицы, степень снижения среднего порога чувствительности роговицы.

Для оценки числовых показателей, а именно среднего порога чувствительности роговицы, использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнительном анализе частоты разных степеней тяжести бактериальных кератитов у пациентов с СД использовали непараметрический метод для независимых выборок (ранговый критерий Манна – Уитни), результаты оценивались при предельном уровне погрешности не более 5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом визите у пациентов с СД и бактериальными кератитами основной группы отметили следующие клинические особенности заболевания: локализация кератитов у 25,8% пациентов (16 глаз) была центральной, у 54,8% (34 глаза) – парацентральной, у 19,4% (12 глаз) – периферической; степень воспалительной реакции в передней камере глаза у 17,7% пациентов (11 глаз) была тяжелой (>50 клеток в поле зрения, фибринные депозиты, гипопион), у 27,4% (17 глаз) – средней (10–50 клеток в поле зрения, флер, преципитаты), у 48,4% (30 глаз) – легкой (5–10 клеток в поле зрения), у 6,5% (4 глаза) – отсутствовала; степень перикорнеальной инъекции у 48,4% пациентов (30 глаз) была тяжелой, у 37,1% (23 глаза) – средней, у 14,5% (9 глаз) – легкой; размер язвенного дефекта роговицы у 27,4% пациентов (17 глаз) превышал 5 мм, у 35,5% (22 глаза) составлял 2–5 мм, у 37,1% (23 глаза) был меньше 2 мм; глубина язвенного дефекта роговицы у 8,0% пациентов (5 глаз) была более 2/3 толщины роговицы, у 33,9% (21 глаз) составляла 1/3–2/3 толщины роговицы, у 58,1% (36 глаз) была менее 1/3 толщины роговицы; инфильтрация роговицы у 8,1% пациентов (5 глаз) была диффузной, у 62,9% (39 глаз) – стромальной, у 29,0% (18 глаз) – эпителиальной; отек роговицы у 21,0% пациентов (13 глаз) был диффузным, у 40,3% (25 глаз) – стромальным, у 38,7% (24 глаза) – эпителиальным; степень снижения среднего порога чувствительности роговицы у 64,5% пациентов (40 глаз) была тяжелой (более 150 мл/мин), у 25,8% (16 глаз) – средней (130–150 мл/мин), у 9,7% (6 глаз) – легкой (80–130 мл/мин).

У пациентов с бактериальными кератитами без СД контрольной группы отметили следующие клинические особенности заболевания: локализация кератитов у 27,9% пациентов (12 глаз) была центральной, у 60,5% (26 глаз) – парацентральной, у 11,6% (5 глаз) – периферической; степень воспалительной реакции в передней камере глаза у 7% пациентов (3 глаза) была тяжелой, у 25,6 (11 глаз) – средней, у 51,2% (22 глаз) – легкой, у 16,2% (7 глаз) – отсутствовала; степень перикорнеальной инъекции у 46,5% пациентов (20 глаз) была тяжелой, у 37,2% (16 глаз) – средней, у 16,3% (7 глаз) – легкой; размер язвенного

дефекта роговицы у 30,2% пациентов (13 глаз) превышал 5 мм, у 30,2% (13 глаз) составлял 2–5 мм, у 39,6% (17 глаз) был меньше 2 мм; глубина язвенного дефекта роговицы у 7,0% пациентов (3 глаза) была более 2/3 толщины роговицы, у 27,9% (12 глаз) составляла 1/3–2/3 толщины роговицы, у 65,1% (28 глаз) была менее 1/3 толщины роговицы; инфильтрация роговицы у 7% пациентов (3 глаза) была диффузной, у 60,5% (26 глаз) – стромальной, у 32,5% (14 глаз) – эпителиальной; отек роговицы у 20,9% пациентов (9 глаз) был диффузным, у 39,5% (17 глаз) – стромальным, у 39,5% (17 глаз) – эпителиальным; степень снижения среднего порога чувствительности роговицы у 7% пациентов (3 глаза) была тяжелой, у 39,5% (17 глаз) – средней, у 53,5% (23 глаза) – легкой.

На основе анализа клинических особенностей заболевания нами была разработана схема для определения степени тяжести бактериальных кератитов, которая включает 8 признаков:

- 1) локализацию кератита: периферическую – 1 балл; парацентральную – 2 балла; центральную – 3 балла;
- 2) степень воспалительной реакции в передней камере глаза: легкую (5–10 клеток в поле зрения) – 1 балл; среднюю (10–50 клеток в поле зрения, флер, преципитаты) – 2 балла; тяжелую (>50 клеток в поле зрения, фибринные депозиты, гипопион) – 3 балла;
- 3) степень перикорнеальной инъекции: легкую – 1 балл; среднюю – 2 балла; тяжелую – 3 балла;
- 4) размеры язвенного дефекта роговицы: <2 мм – 1 балл; 2–5 мм – 2 балла; >5 мм – 3 балла;
- 5) глубину язвенного дефекта роговицы, полученного с помощью ОКТ: до 1/3 толщины роговицы – 1 балл; 1/3–2/3 толщины роговицы – 2 балла; >2/3 толщины роговицы – 3 балла;
- 6) глубину инфильтрации роговицы: эпителиальную – 1 балл; стромальную – 2 балла; диффузную – 3 балла;
- 7) глубину отека роговицы: эпителиальную – 1 балл; стромальную – 2 балла; диффузную – 3 балла;
- 8) степень снижения среднего порога чувствительности роговицы при бесконтактной альгезиметрии: легкую (80–130 мл/мин) – 1 балл; среднюю (130–150 мл/мин) – 2 балла; тяжелую (более 150 мл/мин) – 3 балла.

Максимальная сумма баллов, согласно предложенной нами схеме, составляет 24 балла.

I. степень тяжести бактериальных кератитов определяют при общей сумме баллов ≤ 14 . При адекватном лечении прогноз по восстановлению зрительных функций, как правило, благоприятный. Не является показанием для оптической кератопластики.

II. степень тяжести бактериальных кератитов диагностируют при общей сумме баллов 15–21. Часто приводит к значительному снижению зрения, для восстановления которого в дальнейшем рекомендовано проведение реконструктивных хирургических вмешательств.

III. степень тяжести бактериальных кератитов определяют при общей сумме баллов ≥ 22 и угрозе потери глаза как органа: при десцеметоцеле, перфорации роговицы, отслойке оболочек, эндофтальмите, панофтальмите. Вероятность восстановления зрения низкая. Рекомендована лечебная кератопластика.

Согласно предложенной нами схеме у 56,5% пациентов (35 глаз) с СД основной группы отметили I степень тяжести бактериальных кератитов (количество баллов ≤ 14), у 35,5% (22 глаза) – II степень (15–21 балл), у 8,0% (5 глаз) – III степень (количество баллов ≥ 22 , угроза потери глаза как органа). То есть чаще всего у пациентов с СД диагностировали I степень тяжести бактериальных кератитов, ее частота в 1,6 раза превышала частоту выявления II степени тяжести бактериальных кератитов и в 7,1 раза – III степени тяжести бактериальных кератитов ($p < 0,05$).

У пациентов без СД контрольной группы I степень тяжести бактериальных кератитов отметили у 53,5% пациентов (23 глаза), II степень – у 39,5% (17 глаз), III степень – у 7% (3 глаза). Таким образом, чаще всего у пациентов без СД также диагностировали I степень тяжести бактериальных кератитов, ее частота в 1,4 раза превышала частоту выявления II степени тяжести бактериальных кератитов и в 7,6 раза – III степени тяжести бактериальных кератитов ($p < 0,05$).

■ ВЫВОДЫ

Разработанная схема определения степени тяжести бактериальных кератитов эффективна для клинической диагностики состояния пациентов с СД. У них чаще всего (56,5%) отмечается I степень тяжести бактериальных кератитов, II и III степени тяжести диагностируют в 1,6 и 7,1 раза реже соответственно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Badawi A.E., Moemen D., El-Tantawy N.L. (2017) Epidemiological, clinical and laboratory findings of infectious keratitis at Mansoura Ophthalmic Center, Egypt. *Intern. J. of Ophthalmology*, vol. 18(10/1), pp. 61–67.
2. Chang Y.S., Tai M.C., Ho C.H., Chu C.C., Wang J.J., Tseng S.H., Jan R.L. (2020) Risk of Corneal Ulcer in Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Large-Scale Cohort Study. *Sci Rep*, vol. 10(1), p. 7388.
3. Wang B., Yang S., Zhai H.L., Zhang Y.Y., Cui C.X., Wang J.Y., Xie L.X. (2018) A comparative study of risk factors for corneal infection in diabetic and non-diabetic patients. *Intern. J. of Ophthalmology*, vol. 18(11/1), pp. 43–47.
4. Zavaloka O.V. (2020) Osoblyvosti perebihu bakterial'nykh keratytiv u khvorykh na tsukrovyy diabet [Peculiarities of bacterial keratitis in patients with diabetes mellitus]. *Archive of Ophthalmology of Ukraine*, vol. 8(1), pp. 43–49. doi: 10.22141/2309-8147.8.1.2020.200735
5. Bikbova G., Oshitari T., Baba T., Bikbov M., Yamamoto S. (2018) Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol*, vol. 25(12), pp. 981–987.
6. Tavakoli M., Kallinikos P.A., Efron N., Boulton A.J., Malik R.A. (2007) Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care*, vol. 30(7), pp. 1895–1897.
7. Jones D.B. (1981) Decision-making in the management of microbial keratitis. *Ophthalmology*, vol. 88(8), pp. 814–820.
8. Kasparov A.A., Sadykhov S.K., Malozhen S.A. (1987) Lecheniye gnoynykh yazv rogovitsy [Treatment of purulent corneal ulcers]. *Vestnik oftalmologii*, vol. 6, pp. 67–71.
9. Vital M.C., Bellosio M., Prager T.C., Lanier J.D. (2008) Classifying the severity of corneal ulcers by using the «1, 2, 3» rule. *Cornea*, vol. 26(1), pp. 16–20.
10. Sitnik G.V. (2007) Sovremennyye podkhody k lecheniyu yazv rogovitsy [Modern approaches to the treatment of corneal ulcers]. *Meditsinskiy zhurnal*, vol. 4, pp. 100–114.
11. (1995) *International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy*, 17 p.
12. Zavaloka O.V., Bezditko P.A., Lukhanin O.O. (2019) Efektyvnist' novoho prystroyu dlya bezkontaktnoy diahnozyky chutlyvosti rohovky pry vyznachenni yiyi neyrotrofnichnoho stanu u khvorykh na tsukrovyy diabet I typu ta bakterial'nyy keratyt [Efficacy of a novel non-contact corneal esthesiometer in assessing the neurotrophic status of the cornea in T1DM patients with bacterial keratitis]. *J. ophthalmol*, vol. 6, pp. 29–33. doi: 10.31288/oftalmolzh201962933

Подана/Submitted: 31.05.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: olesya_zavaloka@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.029>
УДК 617.7-007.57-008.331.1-037

Садовская О.П., Дравица Л.В.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Sadovskaya O., Dravitsa L.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Оценка эффективности гипотензивной терапии симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с эндокринной офтальмопатией

Hypotensive Therapy in Symptomatic Ophthalmohypertension
Patients with Graves Orbitopathy

Резюме

В статье проведена оценка эффективности монотерапии и комбинированной терапии симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). Изучены показатели внутриглазного давления (ВГД) и активность течения ЭОП у 145 пациентов (290 глаз и орбит) с различными формами ЭОП. Из общего числа обследованных пациентов выделена подгруппа пациентов с впервые выявленной симптоматической офтальмогипертензией – 28 пациентов (56 глаз и орбит), 19% случаев.

Учитывая активное течение ЭОП, пациентам с симптоматической офтальмогипертензией назначена противоотечная, противовоспалительная (пульс-терапия метилпреднизолоном) и местная гипотензивная терапия.

На старте всем пациентам с симптоматической офтальмогипертензией назначена монотерапия селективными бета-адреноблокаторами (ББ) или аналогами простагландинов (АПГ). При отсутствии компенсации уровня ВГД пациенты переведены на фиксированные комбинации бета-адреноблокатор и ингибитор карбоангидразы (ББ/ИКА) или бета-адреноблокатор и аналог простагландинов (ББ/АПГ).

В подгруппе пациентов с симптоматической офтальмогипертензией монотерапия эффективна при повышении уровня ВГД в пределах Ме 25,5 [25; 26] мм рт. ст. (критерий Уилкоксона, $p=0,0004$) и среднеактивном течении процесса по шкале CAS Ме 5 [4; 5] баллов. В качестве монотерапии наиболее эффективно снижают уровень ВГД селективные ББ (на 20% от исходного). При активном течении процесса (Ме 6 [6; 7] баллов) и уровне офтальмотонуса свыше Ме 29 [27,5; 30,5] мм рт. ст. наиболее выраженным гипотензивным эффектом обладают фиксированные комбинации ББ/ИКА (критерий Манна – Уитни, $p=0,005$), они позволяют снизить уровень ВГД в комплексной терапии на 31,1% от исходного.

При выборе стартовой гипотензивной терапии у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией на фоне ЭОП необходимо учитывать не только уровень ВГД, но и активность течения процесса.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, симптоматическая офтальмогипертензия, гипотензивная терапия.

Abstract

The purpose of this study to compare effect of monotherapy and fixed combination therapy of symptomatic hypertension in patients with Graves orbitopathy (GO).

The study included 145 patients (290 eyes and orbits) with different forms and activity of GO. In group with symptomatic ophthalmohypertension included 28 patients (56 eyes and orbits), 19% of cases. In monotherapy patients received selective beta-blocker (BB) or prostaglandin analogue (PGA). In fixed combination ophthalmic solution patients received beta-blocker/carbonic anhydrase inhibitor (BB/CAI) or beta-blocker/prostaglandin analogue (BB/PGA).

In group with symptomatic ophthalmohypertension, monotherapy is effective in baseline IOP level Me 25.5 [25; 26] mm Hg (Wilcoxon test, $p=0.0004$) in mild activity of the process according to the CAS scale Me 5 [4; 5]. Selective BB can effective reduced IOP by 20% from baseline. In cases of symptomatic ophthalmohypertension with IOP level Me 29 [27.5; 30.5] mm Hg and the active course of the process in CAS scale Me 6 [6; 7] fixed combinations BB/CAI (Mann – Whitney test, $p=0.005$) can reduce the IOP level in complex therapy by 31.1%.

Keywords: graves orbitopathy, symptomatic ophthalmohypertension, hypotensive therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

К симптоматической офтальмогипертензии относят кратковременное или длительное повышение внутриглазного давления (ВГД) выше нормативных показателей на фоне какого-либо общего или местного заболевания. До тех пор, пока офтальмогипертензия не привела к глаукоматозным нарушениям в структуре зрительного нерва, она остается неглаукоматозной [1]. В последующем возможен переход симптоматической офтальмогипертензии во вторичную глаукому при необратимых изменениях в дренажном аппарате глаза [2].

При этом одной из причин развития симптоматической офтальмогипертензии является активная стадия ЭОП, в большинстве случаев протекающая на фоне аутоиммунной патологии ЩЖ [3–5].

Причины повышения уровня внутриглазного давления у пациентов с ЭОП активно изучаются и в настоящее время. Доказана комбинация местных и системных этиологических факторов, приводящих к повышению уровня офтальмогипертензии у пациентов с ЭОП. Известно, что первичным звеном в патогенезе ЭОП является диффузная клеточная инфильтрация лимфоцитами, накопление гликозамингликанов (ГАГ) в интерстициальной ткани наружных мышц глаза, орбитальной клетчатке, что и приводит к увеличению мягкотканного содержимого орбиты и развитию отечного экзофтальма [4, 6]. Увеличение объема экстраокулярных тканей приводит к повышению внутриорбитального давления, смещению глазного яблока кпереди и механическому сдавлению структур глазного яблока, что и является первичным компонентом в развитии офтальмогипертензии [7, 9]. Компрессия главных венозных коллекторов – верхней и нижней глазничных вен – приводит к нарушению венозного оттока и повышению давления в эписклеральных венах, что затрудняет отток внутриглазной жидкости [7, 9–13]. Существуют и интраокулярные причины повышения уровня ВГД: отложение ГАГ (гялуроновой кислоты), отек трабекулярной сети, что приводит к росту со-



противления оттоку водянистой влаги [14]. Дополнительным фактором повышения офальмотонуса у пациентов с ЭОП является системный прием глюкокортикостероидов [15].

Изменения офальмотонуса при ЭОП зависят от активности течения процесса, формы и длительности течения заболевания. Пациенты с активной стадией ЭОП относятся к группе риска возникновения симптоматической офтальмогипертензии и компрессионно-ишемической оптической нейропатии [16].

Длительно существующая офтальмогипертензия и компрессия структур глазного яблока экстраокулярными тканями являются фактором риска развития вторичной глаукомы [8].

В качестве препаратов выбора при симптоматической офтальмогипертензии предложены селективные бета-адреноблокаторы и комбинированные гипотензивные средства: бета-адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы (ББ/ИКА), оказывающие в том числе вазодилатирующий и противооптозный эффект [17].

Поэтому своевременная диагностика симптоматической офтальмогипертензии, комплексный подход в терапии ЭОП представляют важную клиническую задачу.

Комплексный подход и своевременное назначение местной гипотензивной терапии позволяют сохранить, стабилизировать зрительные функции и препятствуют прогрессированию оптической нейропатии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить активность течения процесса, уровень офальмотонуса, а также эффективность монотерапии и комбинированной терапии симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с ЭОП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены показатели ВГД и активность течения процесса у 145 пациентов (290 глаз и орбит) с различными формами ЭОП.

После обследования в группе пациентов с ЭОП выделена подгруппа с впервые выявленной симптоматической офтальмогипертензией – 56 глаз и орбит (28 пациентов) (19%).

Алгоритм обследования пациентов с диагнозом ЭОП включал: жалобы, анамнез, визометрию, определение характера зрения, определение объема монокулярных дукций на дуге Ферстера, экзофтальмометрию по Гертелю, тонометрию по Маклакову грузом массой 10 грамм, гониоскопию трехзеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование ретробульбарного пространства (OTI-scan US-3300 (Канада)), оптическую когерентную томографию сетчатки (Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, USA)), статическую периметрию (Humphrey Zeiss HFA II 740i (Германия)), пороговую программу SITA-Standard тест 30-2, магнитно-резонансную томографию (МРТ) орбит (GE Signa HDe 1.5T).

Исходя из полученных данных, определена активность аутоиммунного процесса с помощью шкалы клинической активности CAS (Clinical Activity Score, Mourits et al., в редакции 1997 года) в баллах для каждой орбиты по 7 параметрам: 2 симптома и 5 клинических признаков.

Клиническая характеристика исследуемой группы отображена в виде таблицы со значениями медианы и интерквартильным размахом (верхний и нижний квартили) (табл. 1).

Таблица 1
Клиническая характеристика обследуемой группы

Исследуемый показатель	Симптоматическая офтальмогипертензия, N=56
Средний возраст, лет, Me [25; 75]	49 [38; 61]
Экзофтальмометрия по Гертелю, мм, Me [25; 75]	24 [22; 26]
Активность процесса по шкале CAS, Me [25; 75]	6 [4; 7]
ВГД, мм рт. ст., Me [25; 75]	29 [26; 33]
Средняя длительность течения ЭОП, мес., Me [25; 75]	9 [6,5; 13,5]

Table 1
Patient demographics

Parameter	Symptomatic ophthalmohypertension, N=56
Age, years, Me [25; 75]	49 [38; 61]
Gertel exophthalmometry, mm, Me [25; 75]	24 [22; 26]
Activity on CAS, Me [25; 75]	6 [4; 7]
IOP, mm Hg, Me [25; 75]	29 [26; 33]
Average duration GO, months, Me [25; 75]	9 [6,5; 13,5]

Все пациенты проконсультированы эндокринологом. Диагноз патологии ЩЖ установлен эндокринологом на основании анамнеза, данных осмотра и показателей уровня гормонов щитовидной железы.

Учитывая активное течение ЭОП, пациентам с симптоматической офтальмогипертензией назначена противоотечная, противовоспалительная (пульс-терапия метилпреднизолоном) и местная гипотензивная терапия.

Всем пациентам на старте назначена монотерапия препаратами первого выбора: селективные бета-адреноблокаторы (ББ) по 1 капле 2 раза в день или аналоги простагландинов (АПГ) по 1 капле 1 раз в день. Дополнительно назначен системный прием ингибитора карбоангидразы (ацетазоламид) по 250 мг 2 раза в день 3–5 дней. При отсутствии достижения давления «цели» в течение 7 дней пациенты переведены на комбинированную терапию. В качестве комбинированной терапии назначались фиксированные комбинации бета-адреноблокатор и ингибитор карбоангидразы (ББ/ИКА) по 1 капле 2 раза в день или бета-адреноблокатор и аналог простагландинов (ББ/АПГ) по 1 капле 1 раз в день.

Эффективность гипотензивной терапии оценена на основании данных тонометрии, динамики зрительных функций (максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ)), данных периметрии (индекса средней светочувствительности сетчатки) и ОКТ (толщины перипапиллярной зоны слоя нервных волокон сетчатки (СНВС)) через 1 месяц от старта гипотензивной и противовоспалительной терапии.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W-test), данные приведены в виде медианы (Me), первых и третьих квартилей Q25–Q75. При сравнении групп использовали непараметрические критерии: для анализа количественных

признаков в двух зависимых группах – критерий Уилкоксона (Wilcoxon), для сравнения двух независимых групп – критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney). Критический уровень значимости при проверке статистических теорий принят равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Симптоматическая офтальмогипертензия у пациентов с активным течением ЭОП выявлена в 19% случаев. На момент постановки диагноза активность по шкале CAS составила Ме 6 [4; 7] баллов. Средняя длительность течения ЭОП с момента появления первых признаков до развития офтальмогипертензии составила Ме 9 [6,5; 13,5] месяцев. Показатели уровня ВГД в данной подгруппе до назначения терапии составили Ме 29 [26; 33] мм рт. ст.

Всем пациентам с симптоматической офтальмогипертензией первоначально назначена монотерапия: в 28 глаз назначены селективные ББ (учитывая наличие дополнительного нейропротекторного действия) и в 28 глаз – АПГ.

Компенсация уровня ВГД на монотерапии ББ и АПГ достигнута у 11 пациентов (30%). В подгруппе пациентов с применением селективных ББ уровень ВГД компенсирован у 8 (16 глаз) пациентов. Показатели ВГД до назначения терапии – Ме 25,5 [25; 26] мм рт. ст.; на гипотензивном режиме селективными ББ уровень ВГД составил Ме 20 [19; 21,5] мм рт. ст. (рис. 1). Активность процесса по шкале CAS составила Ме 5 [4; 5] баллов (табл. 2).

На монотерапии АПГ компенсация уровня ВГД достигнута только у 3 пациентов (6 глаз). Показатели ВГД до назначения терапии – Ме 26 [26; 27] мм рт. ст.; на гипотензивном режиме АПГ уровень ВГД составил Ме 23 [22; 24] мм рт. ст. (рис. 1). Активность процесса по шкале CAS сопоставима с группой селективных ББ и составила Ме 5 [4; 5] баллов (табл. 2).

При проведении сравнительного анализа выявлено статистически значимое снижение уровня ВГД при назначении монотерапии ББ (критерий Уилкоксона, $p=0,0004$) на 20% от исходного (рис. 2). В подгруппе пациентов при назначении монотерапии АПГ уровень ВГД снизился на 14% от исходного (критерий Уилкоксона, $p=0,04$).

При сравнении показателей уровня ВГД в подгруппах пациентов до назначения монотерапии не обнаружено статистически значимых различий (критерий Манна – Уитни, $p=0,15$).

В связи с отсутствием компенсации уровня ВГД 17 пациентов с симптоматической офтальмогипертензией разделены на две подгруппы и переведены на комбинированную гипотензивную терапию (63% случаев).

Первой подгруппе пациентов (14 глаз) назначена фиксированная комбинация ББ/ИКА. Активность процесса по шкале CAS Ме 6 [6; 7] баллов. ВГД до назначения терапии – Ме 29 [27,5; 30,5] мм рт. ст.; показатели уровня ВГД на фоне терапии – Ме 20 [19; 21] мм рт. ст. (табл. 2, рис. 1).

Второй группе пациентов (14 глаз) назначена фиксированная комбинация ББ/АПГ. Активность процесса по шкале CAS Ме 6 [6; 7] баллов. ВГД до назначения терапии составило Ме 28 [27; 30] мм рт. ст.; показатели уровня ВГД на фоне терапии составили Ме 21,5 [21; 22,5] мм рт. ст. (табл. 2, рис. 1).

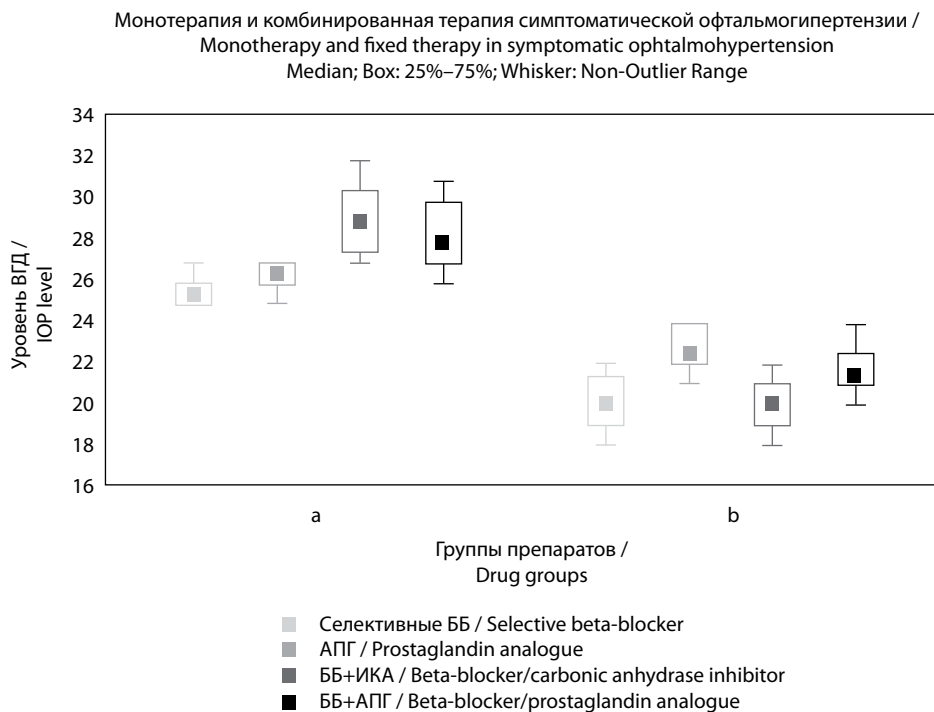


Рис. 1. Динамика уровня ВГД на монотерапии и комбинированной терапии у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией

Fig. 1. IOP level in monotherapy and combination therapy in patients with symptomatic ophthalmic hypertension

В 3 случаях (6 глаз) в связи с высокой активностью и тяжелым течением ЭОП к фиксированной комбинации добавляли препарат ИКА или АПГ. Шкала активности CAS Me 7 [7; 7] баллов и уровень ВГД до назначения терапии Me 33 [29; 35] мм рт. ст.

При сравнении показателей уровня ВГД в подгруппах пациентов до назначения комбинированной гипотензивной терапии не обнаружено статистически значимых различий (критерий Манна – Уитни, $p=0,3$).

Сравнительный анализ в группах до назначения комбинированной гипотензивной терапии и на фоне гипотензивного режима выявил статистически значимое снижение уровня ВГД в комбинации ББ/ИКА (критерий Уилкоксона, $p=0,0004$) и комбинации ББ/АПГ (критерий Уилкоксона, $p=0,002$) (табл. 2).

При анализе данных МКОЗ, средней толщины СНВС перипапиллярной зоны и показателей периметрического индекса MD через 1 месяц на комплексной (местной гипотензивной, противовоспалительной и противоотечной) терапии выявлено статистически значимое улучшение всех показателей на фоне снижения активности процесса (табл. 2). При оценке МКОЗ выявлено статистически значимое улучшение остроты зрения во всех подгруппах пациентов с максимальным повышением МКОЗ на 133% от исходного в подгруппе пациентов, находящихся на

Таблица 2**Динамика показателей в подгруппе пациентов с симптоматической офтальмогипертензией**

	Селективный ББ (n=16)	АПГ (n=6)	Комбинация ББ/ИКА (n=14)	Комбинация ББ/АПГ (n=14)
ВГД, мм рт. ст., Ме [25; 75], исходное	25,5 [25; 26]	26 [26; 27]	29 [27,5; 30,5]	28 [27; 30]
ВГД, мм рт. ст., Ме [25; 75], через 1 месяц	20 [19; 21,5]*	23 [22; 24]*	20 [19; 21]*	21,5 [21; 22,5]*
Активность САС, Ме [25; 75], исходная	5 [4; 5]	5 [4; 5]	6 [6; 7]	6 [6; 7]
Активность САС, Ме [25; 75], через 1 месяц	3 [2; 3]*	3 [2; 3]*	4 [3; 5]*	4 [3; 5]*
Средняя толщина СНВС, мкм, Ме [25; 75], исходная	98 [96; 115]	101 [88; 110]	115 [98; 119]	110 [97; 117]
Средняя толщина СНВС, мкм, Ме [25; 75], через 1 месяц	92 [90; 95]*	93 [90; 99]*	99 [91; 101]*	96 [92; 100]*
МКОЗ, Ме [25; 75], исходная	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,6; 1,0]	0,3 [0,2; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]
МКОЗ, Ме [25; 75], через 1 месяц	0,9 [0,8; 1,0]*	0,9 [0,7; 1,0]*	0,7 [0,6; 0,8]*	0,8 [0,7; 0,9]*
MD (dB) исходная	-2,55 [0,98; -3,81]	-3,12 [-0,7; -4,11]	-11,28 [-7,79; -14,21]	-12,12 [-8,6; -13,4]
MD (dB) через 1 месяц	-1,55 [0,7; -2,1]*	-2,1 [0,98; -2,9]*	-4,75 [-3,8; -6,1]*	-5,5 [-4,98; -6,8]*

Примечание: * p<0,05 – статистическая значимость различий при сравнительном анализе в группе до лечения и на фоне гипотензивной терапии через 1 месяц (критерий Уилкоксона).

Table 2**Dynamics of functional values of group with symptomatic ophthalmohypertension**

	Selective BB (n=16)	PGA (n=6)	Fixed combination BB/CAI (n=14)	Fixed combination BB/PGA (n=14)
IOP, mmHg, Me [25; 75], baseline	25.5 [25; 26]	26 [26; 27]	29 [27.5; 30.5]	28 [27; 30]
IOP, mmHg, Me [25; 75], after 1 month	20 [19; 21.5]*	23 [22; 24]*	20 [19; 21]*	21.5 [21; 22.5]*
Activity on CAS, Me [25; 75], baseline	5 [4; 5]	5 [4; 5]	6 [6; 7]	6 [6; 7]
Activity on CAS, Me [25; 75], after 1 month	3 [2; 3]*	3 [2; 3]*	4 [3; 5]*	4 [3; 5]*
Average RNFL, μ m, Me [25; 75], baseline	98 [96; 115]	101 [88; 110]	115 [98; 119]	110 [97; 117]
Average RNFL, μ m, Me [25; 75], after 1 month	92 [90; 95]*	93 [90; 99]*	99 [91; 101]*	96 [92; 100]*
VA with correction, Me [25; 75], baseline	0.7 [0.6; 0.9]	0.8 [0.6; 1.0]	0.3 [0.2; 0.6]	0.4 [0.2; 0.7]
VA with correction, Me [25; 75], after 1 month	0.9 [0.8; 1.0]*	0.9 [0.7; 1.0]*	0.7 [0.6; 0.8]*	0.8 [0.7; 0.9]*
MD (dB) baseline	-2.55 [0.98; -3.81]	-3.12 [-0.7; -4.11]	-11.28 [-7.79; -14.21]	-12.12 [-8.6; -13.4]
MD (dB) after 1 month	-1.55 [0.7; -2.1]*	-2.1 [0.98; -2.9]*	-4.75 [-3.8; -6.1]*	-5.5 [-4.98; -6.8]*

Note: * p<0.05 – the statistical significance of the differences in the comparative analysis in the group before treatment and on therapy (Wilcoxon test).

фиксированной комбинации ББ/ИКА. При оценке показателей средней толщины СНВС перипапиллярной зоны также выявлено статистически значимое снижение толщины СНВС на всех подобранных гипотензивных режимах с максимальным улучшением показателей на 14% от исходного в подгруппе пациентов, находившихся на фиксированной комбинации ББ/ИКА. При анализе среднего показателя светочувствительности сетчатки (индекс MD) выявлено статистически значимое

улучшение показателей во всех подгруппах пациентов с наибольшим улучшением показателей на 130% от исходного в подгруппе пациентов, находившихся на фиксированной комбинации ББ/ИКА. Исходное утолщение СНВС перипапиллярной зоны, снижение остроты зрения и ухудшение среднего показателя светочувствительности сетчатки в группе пациентов с симптоматической офтальмогипертензией на фоне активного течения ЭОП обусловлено наличием отека ретробульбарных тканей, нарушением венозного оттока орбиты и развитием компрессионно-ишемической оптиконейропатии. Противовоспалительная и противоотечная терапия ГКС позволяет уменьшить компрессию зрительно-го нерва, устранить перипапиллярный отек, повысить остроту зрения и улучшить средний показатель светочувствительности сетчатки.

При сравнении показателей уровня ВГД на фоне гипотензивной терапии выявлено статистически значимое снижение офтальмотонуса во всех подгруппах (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Однако максимальное снижение уровня ВГД на 31,1% от исходного выявлено в комбинации ББ/ИКА. Фиксированная комбинация ББ/АПГ позволила снизить уровень ВГД на 22,6% (рис. 2).

Всем пациентам на период проведения противоотечной и противовоспалительной терапии сохранен подобранный гипотензивный режим.

На фоне ГКС-терапии и снижения активности процесса, учитывая положительную динамику течения ЭОП (уменьшение экзофтальма, обратимость функциональных изменений (улучшение остроты зрения, данных компьютерной периметрии, офтальмоскопии, ОКТ)), 22 пациентам (81% случаев) с симптоматической офтальмогипертензией отменена гипотензивная терапия. Через месяц после отмены гипотензивного режима Ме ВГД составила 21 [19; 22] мм рт. ст.

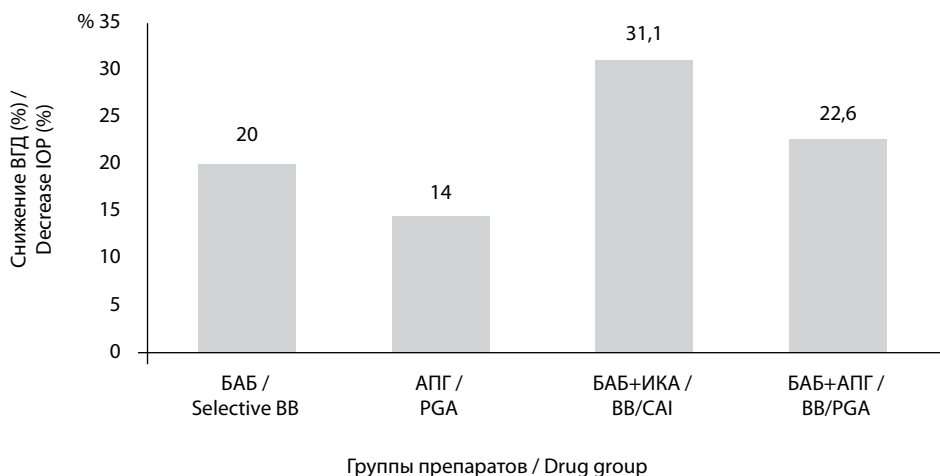


Рис. 2. Снижение уровня ВГД (%) от исходного уровня при использовании различных групп препаратов у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией

Fig. 2. Decrease IOP (%) from baseline in patients with symptomatic ophthalmohypertension in different groups of drugs



В 6 случаях (19%) после окончания противоотечной и противовоспалительной терапии диагностирован переход симптоматической офтальмогипертензии во вторичную глаукому (учитывая данные тонометрии, гониоскопии, офтальмоскопии, периметрии и морфометрические показатели ОКТ). В данной подгруппе пациентов ЭОП в дебюте имела высокоактивное (Me 7 [7; 7] баллов) тяжелое течение и проведен длительный курс ГКС-терапии – медиана суммарной дозы полученного метилпреднизолона за курс лечения составила 7,5 грамма.

■ ВЫВОДЫ

1. В группе исследуемых пациентов симптоматическая офтальмогипертензия на фоне активного течения ЭОП выявлена в 19% случаев (CAS Me 6 [4; 7] баллов).
2. Местная гипотензивная терапия симптоматической офтальмогипертензии у пациентов с ЭОП должна сочетаться в комплексе с противоотечной, противовоспалительной (пульс-терапия метилпреднизолоном) терапией.
3. Монотерапия симптоматической офтальмогипертензии эффективна при повышении уровня ВГД в пределах Me 25,5 [25; 26] мм рт. ст. (критерий Уилкоксона, $p=0,0004$) и среднеактивном течении процесса по шкале CAS Me 5 [4; 5] баллов. В качестве монотерапии наиболее выраженным гипотензивным эффектом обладают селективные ББ, снижающие уровень ВГД на 20% от исходного.
4. При повышении уровня офтальмотонуса свыше Me 29 [27,5; 30,5] мм рт. ст. и активном течении процесса по шкале CAS Me 6 [6; 7] баллов наиболее эффективно в сочетании с комплексной терапией снижают уровень ВГД на 31,1% от исходного фиксированные комбинации ББ/ИКА (критерий Манна – Уитни, $p=0,005$).
5. АПГ и фиксированные комбинации ББ/АПГ снижают уровень офтальмотонуса у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией на 14% и 22,6% от исходного при активном течении ЭОП.
6. Комплексная противоотечная, противовоспалительная и гипотензивная терапия при активном течении ЭОП позволяет снизить активность процесса, улучшить зрительные функции, компенсировать уровень ВГД и в 81% случаев отменить местную гипотензивную терапию после окончания курса.
7. Тяжелое течение, высокая активность ЭОП Me 7 [7; 7] баллов, длительное применение ГКС в 19% случаев привели к развитию вторичной глаукомы.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Дравица Л.В.; концепция исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Садовская О.П.

Authors' contribution: research concept and design, editing – Dravitsa L.; research concept, collecting material, processing, writing text – Sadovskaya O.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Volkov V.V., Sukhinina L.B., Ustinova E.I. (1985) *Glaukoma, preglaukoma, ophthalmohypertensia* [Glaucoma, preglaucoma, ophthalmic hypertension]. Leningrad: Medicina. (in Russian)
2. Nesterov A.P. (2008) *Glaukoma* [Glaucoma]. Moscow: OOO Medical Information Agency. (in Russian)
3. Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Rudenko E.A., Vygodin V.A. (2014) Izuchenie roli autoimmunnogo vospaleniya orbity v razvitií oftal'mogipertenzii [The study of autoimmune orbital inflammation role in the development of ocular hypertension]. *National Journal glaucoma*, vol. 13, no 1, pp. 6–12.
4. Brovkina A.F. (2004) *Endocrinnaya oftalmopatiya* [Endocrine ophthalmopathy]. Moscow: Geotar Media. (in Russian)
5. Carballo M., De Sá B., Rocha D., Arbex A. (2017) Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, vol. 7, no 1, pp. 77–87. doi: 10.4236/ojemd.2017.71008
6. Wiersinga W. (2010) *Graves orbitopathy a multidisciplinary approach-questions and answers*, USA: Karger.
7. Potemkin V.V., Goltsman E.V., Kovaleva M.S. (2018) Uroven' episkleral'nogo vnoznoznogo davleniya u pacientov s endokrinnoj oftal'mopatiej [Episcleral venous pressure level in patients with thyroid associated orbitopathy]. *Ophthalmology Journal*, vol. 11, no 3, pp. 21–25. doi: 10.17816/OV11321-25
8. Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Kovelonova I.V., Budanov S.V., Ben Rezh A. (2016) Deficit glaznogo krovotoka – klyuchevoj faktor, opredelyayushchij formu vtorichnoj glaukomy pri ehndokrinnoj oftal'mopatii [Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy]. *Russian Ophthalmological Journal*, vol. 9, no 3, pp. 43–49. doi: 10.1016/0014-4835(92)90793-r.
9. Aleskerova P.M. (2010) *Vnutriglaznaya gidrodinamika u pacientov s endokrinnoj oftal'mopatiej* [Intraocular hydrodynamics in patients with endocrine ophthalmopathy] (PhD Thesis), Moscow.
10. Goldberg I. (2003) Thyroid eye disease and glaucoma. *Journal of Glaucoma*, vol. 12, no 6, pp. 494–496.
11. Kiseleva T.N., Panteleeva O.G., Shamshinova A.M. (2007) Krovotok v sosudah glaza i orbity u bol'nyh endokrinnoj oftal'mopatiej [Ocular and orbital vascular blood flow in patients with endocrine ophthalmopathy]. *Annals of ophthalmology*, vol. 123, no 1, pp. 33–36.
12. Onaran Z., Konuk O., Oktar SÖ. (2014) Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves orbitopathy. *Current Eye Research*, vol. 39, no 7, pp. 666–672. doi: 10.3109/02713683.2013.867355
13. Dravitsa L.V., Sadvovskaya O.P., Shestakova N.A. (2018) Osobennosti gidrodinamiki glaz u pacientov s razlichnymi formami endokrinnoj oftal'mopatii [Eye hydrodynamics in patients with different forms of endocrine]. *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 8, no 2, pp. 198–205.
14. Duncan K., Jumper M., Ribeiro R. (1999) Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol 237, pp. 231–240. doi: 10.1007/s004170050224
15. Vitovskaya O.P. (2014) Medikamentozno inducirovannaya glaukoma [Medically induced glaucoma]. *Ophthalmologic vedomosti*, vol. 7, no 3, pp. 58–62.
16. Brovkina A.F. (2020) Opticheskaya nejropatiya i otyochnyj ekzofal'm: simptom ili oslozhnenie? [Optic neuropathy and exophthalmos edematous: symptom or complication?] *Ophthalmology Journal*, vol. 13, no 1, pp. 71–76. doi: 10.17816/OV25334
17. Bratko G., Trunov A., Chernykh V. (2017) Simptomaticheskaya oftalmogipertenziya kak odno iz proyavlenij tyazhelej formy endokrinnoj oftal'mopatii [Symptomatic ocular hypertension as one of manifestations of severe forms of endocrine ophthalmopathy]. *Practical medicine*, vol. 2, no 9 (110), pp. 49–54.

Подана/Submitted: 02.02.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: dr.olgasadovskaya@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.030>
УДК 616.716.78/.3-001-06-079.1-08]-616.8

Агзамова С.С.

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Agzamova S.

Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Совершенствование диагностики и лечения офтальмологических осложнений при скуло-орбитальных травмах

Improvement of Diagnostics and Treatment of Ophthalmic
Complications in Zygomatic and Orbital Injuries

Резюме

Целью нашего исследования явилось изучение офтальмологической симптоматики у пациентов с переломами скуло-орбитального комплекса, развития травматической оптической нейропатии (ТОН) в зависимости от гемодинамических нарушений.

Материалы и методы: с 01.09.2015 по 01.09.2019 в отделение челюстно-лицевой хирургии госпитализировано 3013 пациентов с черепно-мозговой травмой, из них у 821 диагностированы различные переломы костей средней зоны лица.

Результаты. Ведущими офтальмологическими симптомами травм скуло-орбитального комплекса являются: энтофальм, ограниченное движение глазных яблок, диплопия. Травматическая оптическая нейропатия при данной патологии встречается в 20,9% случаев. Своевременное выполнение реконструктивных операций на раннем этапе позволяет восстановить функциональные расстройства: дистопию – в 89,8% случаев, исправление страбизма – 73,6%, диплопию – 91,5% – и получить хорошие косметические результаты.

Ключевые слова: скуло-орбитальный комплекс, глазное яблоко, реконструктивная операция.

Abstract

Purpose: The aim of our study was to study the ophthalmological symptoms in patients with fractures of the zygomatic-orbital complex in craniocerebral trauma, the development of TONS depending on hemodynamic disorders.

Materials and methods: From 01.09.2015 to 01.09.2019, 3013 patients with craniocerebral trauma were hospitalized in the department of maxillofacial surgery, of which 821 were diagnosed with various fractures of the bones of the middle zone of the face.

Results: The leading ophthalmological symptoms of injuries of the zygomatic-orbital complex are: enophthalmos, limited movement of the eyeballs, diplopia. Traumatic optical neuropathy in this pathology occurs in 20.9%. Timely implementation of reconstructive operations at an early stage allows you to restore functional disorders: dystopia in 89.8% of cases, strabismus correction in 73.6%, diplopia in 91.5% and get good cosmetic results

Keywords: zygomatic-orbital complex, eyeball, reconstructive surgery.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых распространенных форм челюстно-лицевой травмы являются переломы скуло-орбитального комплекса (СОК). Частота встречаемости переломов СОК при ЧМТ составляет 6–7%, в то время как среди всех видов сочетанной ЧМТ переломы СОК наблюдаются в 34% случаев [6, 10]. Наиболее высокий процент встречаемости переломов стенок орбиты до 64% наблюдается при травмах СОК, которые в 48% случаев сопровождаются травмами глазного яблока (ранения, контузии) [3, 4, 6, 9, 12]. При ЧМТ частота встречаемости повреждения зрительного нерва составляет 0,5–5%, при травмах СОК – 11,2% [5, 6, 9, 15, 19].

При переломах СОК необходимо тщательное обследование со стороны нескольких специалистов хирургического профиля – нейрохирургов, офтальмологов, лор-врачей и челюстно-лицевых хирургов.

Последствия переломов СОК являются ведущей причиной инвалидности по зрению. Выраженные нарушения зрительных функций снижают качество жизни пациента и приводят к утрате трудоспособности. При повреждениях зрительного нерва, а также при тяжелых, осложненных повреждениях органа зрения у пациентов со скуло-орбитальными травмами развитие травматической оптической нейропатии (ТОН) в 50% случаев может явиться причиной слепоты и слабовидения [8, 17]. Для травматических атрофий зрительного нерва в 80% случаев характерно прогрессирующее течение [5].

Современным методом диагностики ТОН являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют наиболее достоверно выявить различные патологические изменения ЗН и окружающих тканей [7, 12, 14, 16].

В связи с локальным нарушением гемодинамики в патогенезе ТОН исследование состояния кровообращения в сосудах глаза и орбитальной области имеет актуальное значение.

Поздняя диагностика и неправильная тактика лечения переломов СОК могут привести к косметическим дефектам, гнойно-септическим осложнениям и инвалидизации по зрению [2, 3, 15].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить офтальмологическую симптоматику у пациентов с переломами СОК при ЧМТ, развитие ТОН в зависимости от гемодинамических нарушений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 01.09.2015 по 01.09.2019 в отделение челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ) госпитализировано 3013 пациентов с ЧМТ, из них у 821 диагностированы различные переломы костей средней зоны лица (СЗЛ). На долю переломов СОК пришлось 423 (14,0%) наблюдения. Мужчины составляли 66,6%, женщины – 33,4%. Возраст пациентов – от 18 до 55 лет (средний возраст – $36,5 \pm 5,35$ года), большинство пациентов (80%) были в возрасте 18–39 лет.

При первичном обследовании патологический процесс у большинства пациентов наблюдался в одном глазу, и поэтому при описании полученных результатов будут приведены данные по количеству глаз.

Среди них 25,2% составляли пациенты с поздней обращаемостью к офтальмологу и 74,8% – с ранней обращаемостью; 89 пациентов были жителями г. Ташкента, остальные (61 человек) – Ташкентской области и других регионов республики.

Анализ пациентов с переломами СЗЛ позволил установить, что наиболее частой причиной является травма в быту, полученная в результате драки или падения с высоты собственного роста, зачастую им способствовало состояние алкогольного опьянения (рис. 1).

По этиологическому фактору возникновения переломов превалировали: насильственная травма – 47,1%, ДТП – 22,4%, падение с высоты роста – 21,0%, падение с большой высоты – 9,5%. При дорожно-транспортных происшествиях, а также при нападении у пациентов преобладали множественные и сочетанные повреждения костей челюстно-лицевой области, а также придаточного аппарата глаза.

Пациентам проведено обследование челюстно-лицевым хирургом, неврологом и офтальмологом, выполнены МСКТ костей лицевого скелета, МРТ головного мозга и орбит, УЗИ глазного яблока и ретробульбарной клетчатки, а также ультразвуковая офтальмодоплерография (УЗОДГ) сосудов глаза.

В комплексное офтальмологическое обследование были включены: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия и бесконтактная тонометрия. На основании данных МРТ головного мозга и клинических признаков определяли характер ЧМТ: сотрясение головного мозга диагностировано у 575 (70,3%) пациентов, ушибы головного мозга – 246 (29,7%).

Пострадавшим с подозрением на переломы СОК выполняли КТ костей челюстно-лицевой области в аксиальной и фронтальной плоскостях. При подозрении на контузию глазного яблока и стенок орбиты проводили МРТ головного мозга и орбиты.

УЗОДГ в бассейне глазничной артерии проводилась в клинике ANDROMED& HOREV в г. Ташкенте на ультразвуковой системе

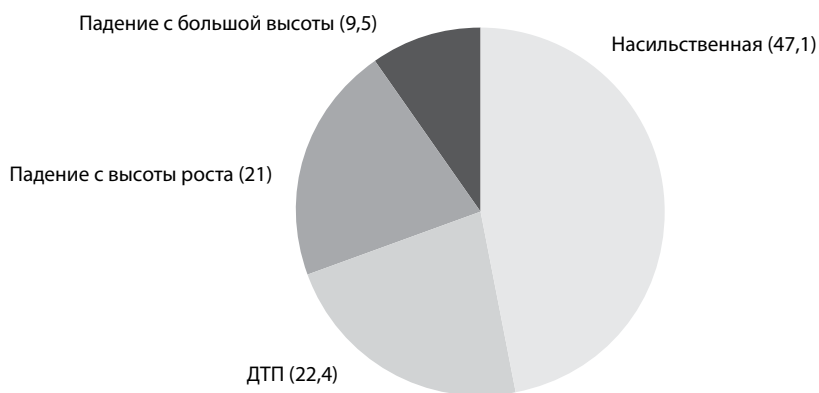


Рис. 1. Причины и механизм травмы у пациентов с переломами СЗЛ

Fig. 1. Causes and mechanism of injury in patients with fractures of the bones of the midface

экспертного класса PHILIPSHD11XE в стандартном положении пациента лежа с использованием линейного датчика при частоте излучения 4 и 8 МГц в непрерывном (или импульсном) режиме.

Гемодинамические характеристики определяли в глазничной артерии (ГА) на отрезке до образования ее дуги над зрительным нервом, в центральной артерии сетчатки (ЦАС) – не дальше 10 мм от заднего полюса глазного яблока в непосредственной близости от зрительного нерва, в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) – в 0,7–0,33 мм от заднего полюса глазного яблока в непосредственной близости от зрительного нерва.

Учитывались следующие параметры спектра доплеровского сдвига частот при анализе результатов исследования ГА, ее ветвей, а также вен орбиты:

1. Максимальная систолическая (V_{syst}) и минимальная диастолическая (V_{diast}) скорость кровотока ЦАС, ЗКЦА, ГА, ПВА и ЦВС.
2. Индекс резистивности (индекс Пурсело) RI.
3. Коэффициент ишемии (КИ), вычисляющийся по соотношению индекса резистентности внутренней сонной артерии к индексу резистентности глазничной артерии, в норме равный 0,86.

Среднестатистические показатели скорости кровотока в глазничной артерии в норме составляют: V_{syst} – от 32,7 до 37,3 см/с, V_{diast} – от 8,3 до 9,2 см/с [8].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для идентификации заболевания нами использована классификация Рыбальченко Г.Н., предложенная ВОЗ.

В зависимости от локализации повреждений стенок орбиты выделены следующие группы (рис. 2): A_1 – латеральная группа (повреждения наружного края и наружной стенки орбиты); A_2 – нижелатеральная группа (скуло-глазнично-верхнечелюстного (СГВЧ) комплекса, включая изолированный перелом дна глазницы); A_3 – верхнемедиальная группа (носо-глазнично-решетчатого (НГР) комплекса); A_4 – верхняя группа (повреждения верхнего края и верхней стенки орбиты).

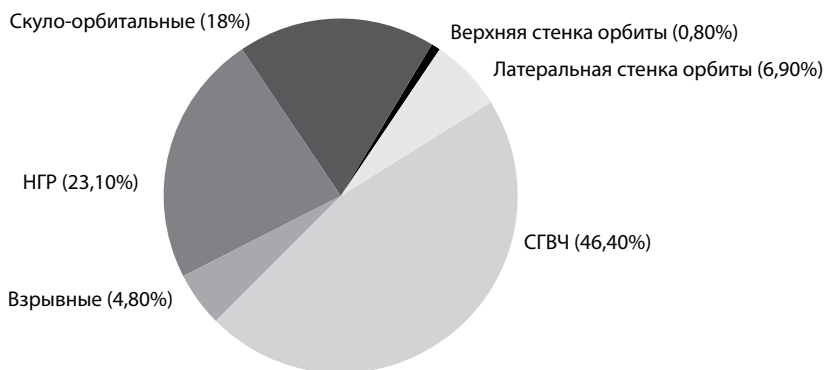


Рис. 2. Локализация травм средней зоны лица

Fig. 2. Localization of injuries of the midface

На основании данных (рис. 2) наибольшее количество пациентов с травматическими повреждениями СЗЛ находилось в группе с переломами СГВЧ-комплекса (2-я группа) – 46,4%, включая так называемые взрывные переломы в 4,8% случаев, скуло-орбитальные переломы в 18% случаев. На долю повреждений НГР-комплекса (3-я группа) пришлось 23,1%, и самая малочисленная группа пациентов с переломами наружного края и наружной стенки орбиты – 6,9% (1-я группа). Кроме того, имелись наблюдения по поводу изолированных переломов нижней стенки орбиты и верхнего края орбиты (4-я группа) – 0,8% случаев, в единичных случаях по годам исследований отмечались двусторонние повреждения СЗЛ – в 0,1% случаев. Одновременное повреждение двух стенок орбиты наблюдалось у n=83 пациентов (6,7%).

Среди изолированных переломов (рис. 3) преобладали переломы нижней стенки орбиты – 31%, медиальной стенки орбиты – 17,4%, латеральной стенки орбиты – 3,2%, костей носа – 33,3%, скуловой кости – 8%, стенки гайморовой пазухи – 7,1%. Сочетанные переломы двух стенок орбиты наблюдались у 7,1% пациентов.

Множественные переломы нижней стенки орбиты наблюдались в 61,2% случаев, костей носа – 34%, скуловой кости – 38%, медиальной стенки орбиты – 23%, стенки гайморовой пазухи – 18%. Реже сочетались переломы латеральной и верхней стенок орбиты.

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы на нарушение зрительных функций. Отмечалось изменение показателей остроты зрения от нормальных значений до его отсутствия (табл. 1).

Основной причиной снижения зрительных функций являлось наличие ТОН, которая наблюдалась у 34 пациентов (22%) из 150. Другой причиной нарушения зрительных функций были контузии органа зрения различной степени тяжести (54,3%): легкой степени – 13,6% случаев, средней – 35,3%, тяжелой – 5,4%.

При офтальмоскопическом исследовании только у 142 (33,56%) пациентов наблюдались изменения глазного дна (рис. 4). Наибольшее количество изменений было в виде ангиопатии сосудов сетчатки у 84 (22,7%) пациентов, на втором месте был периневральный отек диска

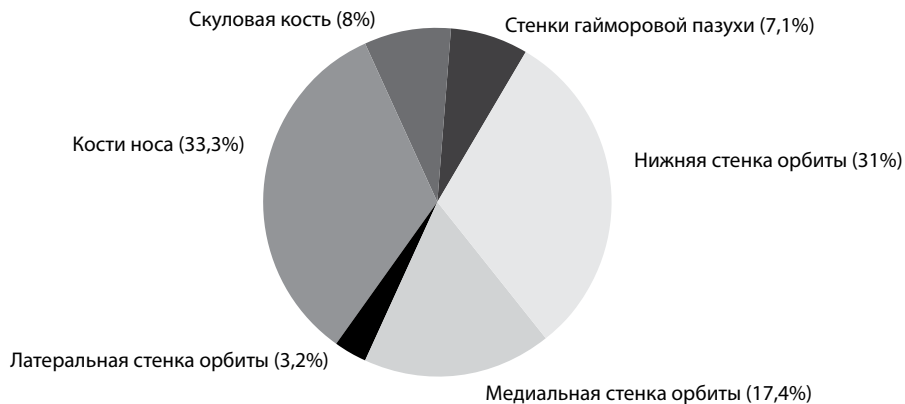


Рис. 3. Локализация изолированных переломов при травмах средней зоны лица

Fig. 3. Localization of isolated fractures with injuries of the midface

Таблица 1
Нарушение зрительных функций у пациентов с травмами СОК

Table 1
Visual impairment in trauma patients zygomatic-orbital complex

Степень нарушения зрительных функций	Количество пациентов	
	Абс.	%
Амавроз	4	0,95
Счет пальцев	4	0,95
0,05–0,09	11	2,60
0,1–0,3	12	2,84
0,4–0,6	51	12,05
0,7–0,9	74	17,5
1,0	267	63,12
Всего	423	100

зрительного нерва у 29 (8,5%), наименьшее количество наблюдалось в виде нисходящей атрофии зрительного нерва у 2 (0,4%) человек.

При переломах скуло-орбитальной области основными офтальмологическими симптомами были: нарушения подвижности глазного яблока (страбизм), нарушение положения глазного яблока в орбите (дистопия) и диплопия (рис. 5).

По данным наших исследований, среди пострадавших наибольшее количество офтальмологических симптомов проявлялось в виде нарушения подвижности глазного яблока – 151 (41,6%).

При исследовании подвижности глазного яблока по 4 основным меридианам наиболее часто встречались ограниченное движение кнаружи – 47 (31,1%) и комбинированные формы – 43 (28,6%) (табл. 2).

На основании анализа положения глазного яблока в орбите наиболее количество дистопий выявлено в виде энтофальма у 98 (21,5% от всех травм) пациентов с переломами СОК и 71,5% от всех дистопий глазного яблока (табл. 3).

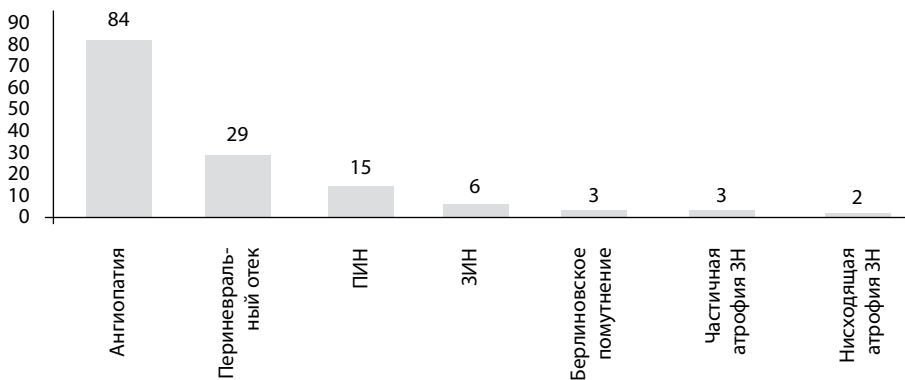


Рис. 4. Офтальмологическая картина глазного дна у пациентов с переломами скуло-орбитальной области

Fig. 4. Ophthalmic picture of the fundus in patients with fractures of the zygomatic-orbital region

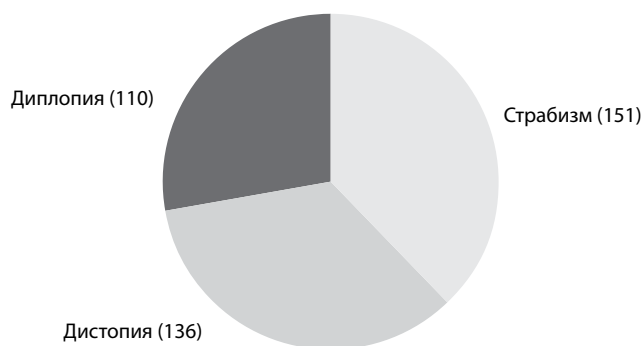


Рис. 5. Офтальмологические симптомы у пациентов с переломами скуло-орбитальной области

Fig. 5. Ophthalmic Symptoms in Patients with Zygomatic-Orbital Fractures

Ультразвуковое В-сканирование глазного яблока, ретробульбарной области и УЗДГ глазничной артерии проведено 51 (12,0%) пациенту. Ретробульбарные кровоизлияния диагностированы у 49 (12,9%) пострадавших, эмфизема ретробульбарной клетчатки – 9 (2,8%), кровоизлияние в стекловидное тело – 15 (3,8%), отслойка сетчатки – 3 (0,9%). Показатели УЗОДГ ГА

**Таблица 2
Нарушение движения глазного яблока у пациентов с травмами СОК**

**Table 2
Eyeball movement disorder in patients with zygomatic-orbital injuries**

Страбизм	Количество больных		
	Абс.	% (n=151)	% (n=423)
Вверх	29	19,2	6,8
Вниз	13	8,6	3,0
Кнаружи	47	31,1	11,1
Кнутри	19	12,5	4,4
Комбинированные формы	43	28,6	10,1
Всего	151	100	35,4

**Таблица 3
Нарушение положения глазного яблока в орбите у пациентов с травмами СОК**

**Table 3
Violation of the position of the eyeball in the orbit in patients with injuries of the zygomatic-orbital region**

Дистопии	Количество больных		
	Абс.	% (n=136)	% (n=423)
Энофтальм	98	71,5	21,5
Гипофтальм	9	6,5	2,1
Эзотропия	5	3,6	1,1
Экзофтальм	5	3,6	1,1
Гиперофтальм	1	0,7	0,2
Экзотропия	1	0,7	0,2
Комбинированные формы	17	13,1	4,2
Всего	136	100	30,4

до начала лечения составляли $19,1 \pm 0,14$ см/с. Выявлено снижение исходного уровня максимальной систолической скорости кровотока (V_s) и повышение индекса резистентности RI: снижение V_s в ЦАС на 10–35%, в ЗКЦА – на 8–26% и в ГА – на 5–23%; повышение RI в ЦАС до 10%, в ЗКЦА – до 7% и в ГА – до 9%, а также снижение коэффициента ишемии (КИ) на 10–13%.

Всем пациентам проводилась комплексная консервативная терапия с использованием антибактериальных, стероидных, нейропротекторных, антиоксидантных, гемолитических, ноотропных и улучшающих микроциркуляцию в ретинальных сосудах препаратов, физиотерапия проводилась на 14-й день от начала заболевания.

Реконструктивные операции проведены у 142 (33,5%) пострадавших, из них с тяжелой ЧМТ и сочетанной травмой – после стабилизации состояния.

В зависимости от общего состояния пострадавших операции проводились в 1–2-е сутки у 66 (50,9%) пациентов, до 7-го дня – 25 (18,1%), до 2 недель – 34 (24,7%) и через 14 суток и более – 9 (7,1%). Наибольшее количество реконструктивных операций выполнено с целью репозиции и фиксации костных отломков орбиты различными имплантатами у 81 (63,1%) пациента, репозиция костных отломков и первичная пластика с применением титановых имплантов – 29 (20,2%) пациентов.

В результате реконструктивных операций орбиты полное или частичное восстановление положения глазного яблока наблюдалось у 104 (94,5%) пациентов, что составило 80,2% от числа оперированных, окуломоторика восстановлена у 110 (98,2%) – 83,9% соответственно (табл. 4).

Во всех случаях первичной реконструкции орбиты получен удовлетворительный результат. Коэффициент асимметрии не превышал 1,8.

Показатели скорости кровотока в ГА после лечения (10 дней) повысились до $29,1 \pm 0,21$ см/с, на первом месяце наблюдения было выявлено, что скорость кровотока в ГА составила $29,3 \pm 0,17$ см/с, через 3 месяца – $26,5 \pm 0,15$ см/с ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ результатов хирургического и совместного офтальмологического консервативного лечения пострадавших показал достоверное улучшение гемодинамических показателей, которые указывают на стабилизацию ишемического процесса в 95% случаев. Эти параметры у пациентов достоверно коррелировали с показателями остроты зрения. Полное восстановление зрительных функций у пациентов с травмами СОК наблюдалось у 68,1% пациентов, частичное – у 29,1%, полная утрата зрения была у 2,8%.

Ввиду увеличения количества пострадавших со сложными сочетанными переломами орбиты, связанными с ростом ДТП, криминальных и чрезвычайных происшествий, нейрохирургам, офтальмохирургам и челюстно-лицевым хирургам все чаще приходится оказывать высококвалифицированную специализированную помощь пострадавшим.

Таблица 4
Функциональные исходы лечения пациентов с сочетанными травмами СОК

Table 4
Functional outcomes of treatment of patients with combined injuries of the zygomatic-orbital region

Исходы	Симптомы					
	Дистопия (n=110)		Нарушение окуломоторики (n=112)		Диплопия (n=74)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Полное восстановление	88	80	97	86,6	64	86,5
Частичное восстановление	16	14,5	13	11,6	8	10,8
Полная утрата функции	6	5,4	2	1,8	2	2,7



По результатам наших исследований частота переломов СОК при ЧМТ составила 11,8%. В большинстве случаев каждый узкий специалист самостоятельно решает задачи, вследствие чего лечение разбивается на несколько этапов и занимает более длительное время.

В связи с поздней обращаемостью к офтальмологу у таких пациентов одновременно с ЧМТ возникают повреждения различных отделов орбиты и глазного яблока. Офтальмологическая картина при сочетанном повреждении головного мозга, орбиты и глазного яблока характеризовалась полиморфизмом симптоматики, которая проявлялась в виде контузии глазного яблока и зрительного нерва, экстраокулярных мышц, отека и эмфиземы ретробульбарной клетчатки, поражения III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов.

В нашем исследовании ТОН наблюдалась в 21,9% случаев. Своевременное офтальмологическое обследование пациентов с переломами СОК позволяет в минимально ранние сроки диагностировать и начать консервативное симптоматическое лечение, а также в кратчайшие сроки определить объем и сроки хирургического вмешательства (первые 2 суток после травмы).

У 42% пациентов с переломами СОК при ЧМТ с повреждениями глазного яблока и зрительного нерва на фоне проведенной медикаментозной терапии наблюдалось улучшение зрительных функций [7]. В послеоперационном периоде положительная динамика зрительных функций у пациентов с ТОН была у 68,8% пациентов [1]. В нашем исследовании доля восстановления зрительных нарушений составила 87,2%.

По данным авторов, снижение ЛСК в системе ГА у больных с травмами глазного яблока и орбиты свидетельствует о тяжести посттравматических повреждений органа зрения, которые наиболее выражены в сроке до 2 недель от момента травмы [8, 13]. Результаты наших исследований выявили снижение ЛСК у пациентов с контузиями органа зрения при переломах СОК в 72,9% случаев.

Согласно стандартам лечения сочетанных травм, СОК предусмотрено проведение оперативного вмешательства в течение первых 3 суток после получения травмы. Позднее проведение хирургического лечения переломов орбиты приводит у большинства пострадавших к ее деформации, которая сопровождается чаще диплопией, нарушением положения глазного яблока в орбите и ограничением его подвижности [3]. По нашим данным, при ЧМТ с переломом СОК нарушения подвижности глазного яблока наблюдаются в 41,6% случаев, нарушение положения в орбите – 38,5%, а диплопия – 30,1%. Наше исследование доказывает, что своевременное выполнение реконструктивных операций на раннем этапе позволяет восстановить функциональные расстройства: правильное положение глаза в орбите – в 82,5% случаев, исчезновение нарушений окуломоторики – 86,6%, диплопии – 86,5%.

Таким образом, пациентам с контузиями органа зрения при переломах СОК необходимо своевременное офтальмологическое, рентгенологическое, ультразвуковое обследование, включающее МСКТ орбиты, а также офтальмодопплерографию для предупреждения возникновения ТОН на ранних этапах травмы.

В настоящее время при диагностике ТОН специалисты чаще обращаются к наиболее высокоинформативному и малоинвазивному методу исследования – офтальмодопплерографии, которая позволяет определить скорость кровотока в сосудах глазного яблока.

■ ВЫВОДЫ

1. Переломы СОК при ЧМТ встречаются в 11,4%.
2. Ведущими офтальмологическими симптомами травм скуло-орбитального комплекса являются: энофтальм, ограниченное движение глазных яблок, диплопия.
3. Травматическая оптическая нейропатия при данной патологии встречается в 20,9%. Для своевременной диагностики ТОН, выбора тактики лечения необходимо раннее офтальмологическое обследование и УЗОДГ.
4. Своевременное выполнение реконструктивных операций на раннем этапе позволяет восстановить функциональные расстройства: дистопию – в 89,8% случаев, исправление страбизма – 73,6%, диплопии – 91,5% – и получить хорошие косметические результаты.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gundorova R.A., Kapelyushnikova N.I. (2007) Struktura glaznogo travmatizma [The structure of eye trauma]. *Novye tekhnologii v plasticheskoy hirurgii pridatochnogo apparata glaza i orbity v usloviyah chrezvychajnykh situacij i katastrof: materialy nauch.-prakt. konf.* [New technologies in plastic surgery of the accessory apparatus of the eye and orbit in emergencies and disasters: materials of scientific-practical. conf.]. Moscow, pp. 152–154.
2. Eolchyan S.A., Serova N.K., Kataev M.G. (2006) Sovremennye podhody k hirurgicheskomu lecheniyu kraniiorbital'nykh povrezhdenij [Modern approaches to the surgical treatment of crano-orbital injuries]. *Vestnik oftalmologii*, no 6, pp. 9–13.
3. Kataev M.G., Eolchyan S.A., Tishkova A.P. (2006) Diagnostika i taktika lecheniya pri perelomah orbity [Diagnostics and treatment tactics for orbital fractures]. *Vestnik oftalmologii*, no 1, pp. 26–32.
4. Kotelin I.V. (2014) Povrezhdeniya glaza, orbity i zritel'nogo nerva, sochetannye s cherepno-mozgovoy travmoy: Klinika, MRT-diagnostika, lechenie [Injuries of the eye, orbit and optic nerve, combined with traumatic brain injury: Clinic, MRI diagnostics, treatment] (PhD Thesis). Moscow, 25 p.
5. Krylov V.V. (2012) Hirurgicheskoe lechenie kraniiorbital'nykh povrezhdenij v ostrom periode cherepno-mozgovoy travmy [Surgical treatment of crano-orbital injuries in the acute period of traumatic brain injury]. *Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*, no 2–3, pp. 119–130.
6. Kutrovskaya N.Yu. (2011) Oftalmologicheskaya diagnostika i taktika lecheniya kraniiorbital'nykh povrezhdenij v ostrom periode cherepno-mozgovoy travmy [Ophthalmic diagnosis and treatment tactics for crano-orbital injuries in the acute period of traumatic brain injury] (PhD Thesis). Moscow, 23 p.
7. Levchenko O.V., Krylov V.V., Davydov D.V. (2014) Rentgenovskaya kompyuternaya tomografiya dlya ocenki effektivnosti hirurgicheskoj rekonstrukcii posttravmaticheskikh defektov i deformacij glaznicy [X-ray computed tomography for evaluating the effectiveness of surgical reconstruction of post-traumatic defects and deformities of the orbit]. *Nejrohirurgiya*, no 1, pp. 29–33.
8. Libman E.S., Kaleeva E.V., Ryazanov D.I. (2011) Kompleksnaya karakteristika invalidnosti vsledstvie oftalmopatologii v Rossijskoj Federacii [Complex characteristics of disability due to ophthalmopathology in the Russian Federation]. *Fedorovskie chteniya – 2011: sbornik nauchnykh trudov* [Fedorov readings – 2011: collection of scientific papers]. Moscow.
9. Medvedev Yu.A., Nikolenko V.N., Volkova V.A., Petruk P.S. (2015) Anatomico-topometricheskie pokazateli nizhnjej stenki glaznicy v travmatologii skuloglaznitsnogo kompleksa [Anatomical and topometric indicators of the lower wall of the orbit in traumatology of the zygomatic orbital complex]. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*, vol. 19, no 4, pp. 9–12.
10. Nikolajchuk N.K., Trojnikov V.G., Vlasova E.F. (2012) Nekotorye aspekty okazaniya neotložnoj pomoshchi pri sochetannykh cherepno-mozgovykh i oftalmologicheskikh travmah [Some aspects of providing emergency care for combined craniocerebral and ophthalmic injuries]. *Trudy Vserossijskoj konferencii, posvyashchennoj 110-letiyu so dnya rozhdeniya T.I. Broshevskogo «Broshevskie chteniya»* [Proceedings of the All-Russian Conference dedicated to the 110th anniversary of the birth of T.I. Broshevsky «Broshevsky readings»]. Samara, pp. 435–436.
11. Samohvalov D.P. (2011) 3 Noveye vozmozhnosti hirurgicheskoj reabilitacii bol'nykh s travmaticheskimi povrezhdeniyami skuloorbital'nogo kompleksa [3 New possibilities of surgical rehabilitation of patients with traumatic injuries of the zygomatic-orbital complex]. *Medicina-Ural*, no 2, pp. 10–12.
12. Sangueva L.M., Serova N.S., Vyklyuk M.V. (2007) Luchevaya diagnostika travm glaza i struktur orbity [Radiation diagnostics of eye injuries and orbital structures]. *Vesti, rentgenologii i radiologii*, no 2, pp. 60–63.
13. Tarasova L.N., Kiseleva T.N., Fokin A.A. (2003) Glaznoj ishemiceskij sindrom [Ocular ischemic syndrome]. *Medicina*. 176 p.
14. Chupova N.A., Bodrova I.V., Ternovoj S.K. (2012) Rol' funkcional'noj mul'tisrezovoj kompyuternoj tomografi v opredelenii sokratimosti pryamykh myshc pri travme orbity [The role of functional multislice computed tomography in determining the contractility of the rectus muscles in orbital injury]. *Meditsinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*, no 57 (5), pp. 47–53.
15. Shaginjan G.G., Smirnov V.A., Morozova L.A. (2004) Hirurgicheskoe lechenie bol'nykh s pronikayushchimi kraniiorbital'nymi raneniyami [Surgical treatment of patients with penetrating crano-orbital wounds]. *Nejrohirurgiya*, no 3, pp. 43–46.
16. Darryl J.A., Mazzoli R.A. (2007) Ocular trauma sales. *Ophthalmic care of the combat casualty*, no 3, pp. 97–112.
17. Emanuelli E., Bignami M., Diglio E. (2015) Post-traumatic optic neuropathy: our surgical and medical protocol. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, no 272 (11), pp. 3301–3309.
18. Holmgren E.J., Dierks E.J., Homer L.D., (2004) Potter B.E. Facial computed tomography use in trauma patients who require a head computed tomogram. *Oral Maxillofac Surg.*, vol. 62, no 8, pp. 913–918.
19. Rizaev J.A., Agzamova S.S., Yuldashov S.A. (2020) Improvement of Surgical Treatment with Combined Sculoorbital Injuries. *Global Journal of Medical Research: J Dentistry & Otolaryngology*, vol. 20, no 1, pp. 13–16.
20. Warner N., Eggenberger E. (2010) Traumatic optic neuropathy: a review of the current literature. *Curr. Opin. Ophthalmol*, no 21 (6), pp. 459–462.

Подана/Submitted: 01.09.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: dyly@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.031>
УДК 617.72-006.81-036.87/.039.36-073.756.8

Жиляева Е.П.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Zhyliayeva K.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Оптическая когерентная томография в диагностике рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза

Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Recurrence
and Continued Growth of Choroid Melanoma

Резюме

Введение. Сложности диагностики рецидива и продолженного роста меланомы хориоидеи (МХ) связаны с недостаточной диагностической эффективностью стандартного обследования. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет на ранних стадиях зафиксировать микронные изменения слоев сетчатки и с высокой точностью зарегистрировать рецидив.

Цель исследования. Определить возможности оптической когерентной томографии в диагностике рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза после проведенного органосохраняющего лечения.

Материалы и методы. В исследование включены данные результатов ОКТ 18 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом МХ после органосохраняющего лечения. Мужчин – 6 (33,3%), женщин – 12 (66,6%). Средний возраст пациентов составил 63 ± 10 лет, толщина опухоли, по данным УЗИ, составила от 0,9 до 3,3 мм. ОКТ выполнялась пациентам в стандартном режиме по 21 линии с анализом сосудистой сети.

Результаты. ОКТ была проведена у 17 (94,4%) пациентов. Выявлены общие признаки рецидива МХ. Изменение хориоретинального комплекса встречается у 18 (100%) пациентов. Отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС) с отеком и появлением субретинальной жидкости отмечалась у 16 (66,6%) пациентов. Складчатость мембраны Бруха (МБ) наблюдалась у 6 (33,3%) пациентов с толщиной опухоли более 2,5 мм. При высоте до 2,5 мм по периферии МБ представлена уплотнением, наблюдалось у 11 (66,6%) пациентов. Уплотнение ретинального пигментного эпителия (РПЭ) наблюдалось у 10 (55%) пациентов. Утолщение РПЭ регистрировалось у 8 (44,4%) пациентов. Дистрофические изменения РПЭ непосредственно связаны с пигментацией опухоли. При оценке сосудистой сети отмечался атипичный ход сосудов в виде эктазированных сосудов с застоем крови в них. Изменение в сосудистой сети было у всех пациентов – 17 (94,4%).

Обсуждение. Зарегистрированы микроизменения зоны рецидива МХ, которые определяют наличие отслойки НЭС со скоплением субретинальной жидкости. Основным признаком рецидива опухоли наряду с изменениями сосудистого рисунка – это наличие эктазированных сосудов. Изменения остальных параметров являются дополнительными и зависят от размеров опухоли и степени пигментации.

Выводы. ОКТ позволяет диагностировать рецидив или продолженный рост меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров у 94% пациентов после проведенного

органосохраняющего лечения. К признакам рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза относятся: куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка (конфигурации и количества сосудов), изменения ретинального пигментного эпителия в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроэпителия сетчатки с наличием субретинальной жидкости.

Ключевые слова: меланома сосудистой оболочки глаза, рецидив меланомы хориоидеи, продолженный рост меланомы хориоидеи, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография с ангиографией.

Abstract

Introduction. Difficulties in the diagnosis of recurrence and continued growth of choroidal melanoma (MC) are associated with the insufficient diagnostic efficiency of the standard examination. Optical coherence tomography (OCT) makes it possible to record micron-sized changes in the retinal layers at early stages and to register a relapse with high accuracy.

Purpose. To determine the possibilities of optical coherence tomography in the diagnosis of recurrence and continued growth of choroidal melanoma after organ-preserving treatment.

Materials and Methods. The study included OCT data from 18 patients with clinically confirmed MC after organ-preserving treatment. Men – 6 (33.3%), women – 12 (66.6%). The average age of the patients was 63 ± 10 years, the thickness of the tumor, according to ultrasound data, ranged from 0.9 to 3.3 mm. OCT was performed on patients in a standard mode along 21 lines with analysis of the vasculature.

Results. OCT was performed in 17 (94.4%) patients. Common signs of MC recurrence were revealed. Changes in the chorioretinal complex occur in 18 (100%) patients. Detachment of the retinal neuroepithelium (NES) with edema and the appearance of subretinal fluid was observed in 16 (66.6%) patients. Folding of the Bruch's membrane (MB) was observed in 6 (33.3%) patients with a tumor thickness of more than 2.5 mm. At a height of up to 2.5 mm, along the periphery of the MB it is represented by flattening and was observed in 12 (66.6%) patients. Flattening of retinal pigment epithelium (RPE) was observed in 10 (55%) patients. RPE thickening was recorded in 8 (44.4%) patients. Dystrophic changes in the retinal pigment epithelium (RPE) are directly related to tumor pigmentation. When assessing the vascular network, an atypical course of vessels in the form of ectazed vessels with stagnation of blood in them was noted. Changes in the vasculature were observed in all patients 17 (94.4%).

Discussion. Microchanges in the MC recurrence and continued growth zone were registered, which determine the presence of NES detachment with accumulation of subretinal fluid. The main sign of tumor recurrence, along with changes in the vascular pattern, is the presence of ectazed vessels. Changes in other parameters are optional and depend on the size of the tumor and the degree of pigmentation.

Conclusion. OCT allows diagnosing recurrence or continued growth of small-sized choroid melanoma in 94% of patients after organ-preserving treatment. Signs of recurrence and continued growth of melanoma in the choroid of the eye include: a dome-shaped chorioretinal profile, changes in the vascular pattern (configuration and number of vessels), changes in the retinal pigment epithelium depending on the degree of tumor pigmentation, flattening and folding of Bruch's membrane, detachment of the retinal neuroepithelium with the presence of subretinal fluid.

Keywords: choroidal melanoma, recurrent of choroidal melanoma, continued growth of choroidal melanoma, optical coherence tomography, optical coherence tomography with angiography.



■ ВВЕДЕНИЕ

Меланома сосудистой оболочки глаза (хориоидеи, МХ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль и составляет 95% от всех опухолей сосудистой оболочки глаза [1–3]. От 2% до 3% составляют меланомы цилиарного тела и радужки [1]. Органосохраняющее лечение (ОЛ) МХ в Республике Беларусь включает: метод брахитерапии (БТ) с использованием β -офтальмоаппликаторов с изотопами ^{106}Ru - ^{106}Rh , метод транспупиллярной фотодинамической терапии (ФДТ) и транспупиллярной термотерапии (ТТТ). При лечении опухолей больших размеров используются методы комбинированного лечения [2].

При проведении одного из видов ОЛ воздействию подвергается не только опухоль, но и прилегающие оболочки с анатомически важными структурами периферического зрительного анализатора (диск зрительного нерва (ДЗН), зрительный нерв, зона макулы и папилломакулярного пучка). Это связано с локализацией опухоли, ее размерами, степенью пигментации, уровнем кровотока, наличием экссудативной отслойки сетчатки или некрозов в ткани опухоли, кровоизлияниями в опухоль и сетчатку. Регрессия опухоли, как правило, начинается уже через 1–2 мес. после проведенного органосохраняющего лечения и может длиться до 18 мес. [1, 2]. Принято считать, что чем меньше опухоль, тем более благоприятный прогноз для ее регрессии [1]. Длительность регрессии опухоли зависит от совокупности большого количества факторов [1, 2, 4].

Для диагностики рецидива и продолженного роста (РиП) меланомы хориоидеи глаза в Республике Беларусь применяются различные инструментальные методы: офтальмоскопия, ультразвуковое исследование с доплерографией (УЗИ), флюоресцентная ангиография (ФАГ). При подозрении на рецидив опухоли по данным УЗИ при отсутствии визуализации заднего полюса глаза проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, однако разрешающая способность метода информативна при толщине рецидива от 3 мм. Учитывая высокий процент аллергических реакций на флюоресцеин, ФАГ проводится редко и только у молодых пациентов. Для оценки состояния оболочек глазного яблока и оценки сосудистой сети в опухолях малых размеров на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова использовали оптическую когерентную томографию с ангиографией (ОКТ) и определили общие признаки РиП меланомы сосудистой оболочки.

Оптическая когерентная томография – это метод диагностики, позволяющий с высоким разрешением получить томографические срезы внутренних биологических систем оболочек глаза. Метод ОКТ впервые был применен *in vitro* в 1991 г. коллективом Массачусетского технологического университета и продемонстрировал томографические изображения перипапиллярной зоны сетчатки [5]. Оптическая когерентная томография позволяет оценить практически на клеточном уровне морфологию тканей (форму, структуру, размер, пространственную организацию в целом) [6].

Учитывая плохую визуализацию, диагностика МХ с помощью ОКТ базируется на оценке поверхностных слоев сетчатки [7]. Оценка состояния МХ с использованием метода ОКТ была представлена в 2005 г. американской группой исследователей (Shields C.L. et al.) [8]. Torres et al.

использовали ОКТ для диагностики опухолей для оценки толщины слоев сетчатки и хориоидеи. Хотелось бы отметить, что данный метод исследования был применен в ограниченном количестве случаев [9]. В литературе отсутствуют упоминания об использовании ОКТ для диагностики рецидива и продолженного роста МХ. Shah et al. впервые стали применять методы ОКТ для диагностики опухолей малых размеров (≤ 3 мм). В ходе проведенного исследования выявлено, что размеры МХ и невуса хориоидеи при ОКТ-исследованиях меньше, чем при УЗИ, в среднем на 55%. Разница в размерах связана с включением в измерение склеры и подлежащих слоев при проведении УЗ-исследования [10].

Меланома хориоидеи малых размеров чаще всего регрессирует быстро и полностью с формированием хориоретинальной атрофии (беспигментным или слегка пигментированным рубцом). Необходимо отметить, что существуют различные типы регресса опухоли после проведения органосохраняющего лечения.

Варианты регрессирования МХ:

- Регресс с формированием хориоретинального атрофического рубца.
- Регресс с формированием хориоретинального атрофического рубца и зонами локального накопления меланина.
- Регрессирование опухолевого очага с формированием остаточной девитализированной ткани.
- Стабилизация процесса [2].

При оценке результатов органосохраняющего лечения МХ наиболее подозрительным в отношении возможного развития РИП является регресс с формированием стабилизации опухолевого процесса.

Оптическая когерентная томография позволяет визуализировать структуры оболочек глаза в поперечном сечении на глубине до 7 мкм. Оптическая когерентная томография позволяет определить деструктивное влияние опухоли на структуры сетчатки (состояние ретинального пигментного эпителия (РПЭ)) и фоторецепторов [12, 13]. Интерпретацию ОКТ-изображений следует проводить от стекловидного тела по направлению к сосудистой оболочке глаза с последовательной оценкой структур каждого слоя [13]. Фиброзные изменения представляют собой на сканировании активную гиперэхогенную зону, которая затрудняет оценку подлежащих слоев сетчатки. Такие уплотнения на ОКТ отбрасывают на нижележащие слои эхонегативную тень [12]. Не стоит забывать, что хориоретинальная атрофия характеризуется полным оголением мембраны Бруха и отсутствием РПЭ. За счет этих изменений происходит обратное рассеивание света, проникающего в сосудистую оболочку [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможности оптической когерентной томографии в диагностике рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза после проведенного органосохраняющего лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 18 пациентов с клинически установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза $cT_1-T_3N_0M_0$ (С69.3) после ранее проведенного одного из видов



органосохраняющего лечения. Проведена оценка результатов ОКТ и ОКТ-ангиографии 18 пациентам с рецидивом и продолженным ростом МХ. Мужчин было 6 (33%), женщин – 12 (67%). Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 10,0$ года. В ходе анализа данных производилась оценка состояния опухоли и прилегающих тканей сетчатки по следующим параметрам:

- 1) состояние хориоидального комплекса;
- 2) состояние сосудов в зоне поражения;
- 3) состояние профиля опухолевого очага;
- 4) состояние мембраны Бруха;
- 5) изменения ретинального пигментного эпителия;
- 6) состояние нейроэпителия.

Всем пациентам выполнена ОКТ в режимах: High Definition image: HD 21 line, Angiography Analysis с использованием оптического когерентного томографа Stratus (Zeiss, Германия). Анализ томограмм проводился от стекловидного тела к сосудистой оболочке, РПЭ, мембране Бруха и подлежащим оболочкам глаза.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проминенция опухоли в стекловидное тело по данным УЗИ составила от 0,9 до 3,3 мм (в среднем толщина опухоли составила $1,35 \pm 0,25$ мм). У 1 (5,6%) пациента определение состояния оболочек глазного яблока было невозможно из-за наличия выраженного фиброза в зоне девитализированных тканей опухоли.

Определены общие признаки РиП опухоли при ОКТ-диагностике:

1. Состояние хориоидального комплекса (ХК) в зоне опухоли у всех пациентов (100%) имело общую картину. Хориоидальный комплекс имел куполообразную форму с плавным переходом на неизмененную сетчатку или на очаг хориоретинальной атрофии, характеризующий начало зоны роста РиП МХ.
2. Изменение сосудистого рисунка зарегистрировано у 17 (94,4%) пациентов. Это один из важнейших признаков активности опухоли и характеризуется: усилением сосудистого рисунка и его извитостью, атипичным ходом эктазированных сосудов с застоем крови в них, расширением периферических сосудов в опухоли, что обуславливает периферический отек и свидетельствует о росте опухоли.
3. При оценке РПЭ важную роль играет офтальмологическая картина опухоли. При активно пигментированных очагах РПЭ представлен отложением гиперрефлективных очагов (утолщение РПЭ), что зарегистрировано у 7 (39%) пациентов. У 10 (55%) пациентов с апигментной и слабопигментной опухолью РПЭ характеризовался уплощением. Оба изменения относятся к дистрофическим изменениям ретинального пигментного эпителия на уровне сканирования.
4. Мембрана Бруха (МБ) – пограничная мембрана между пигментным эпителием и хориоидеей. Складчатость МБ наблюдалась у 6 (33%) пациентов с толщиной опухоли более 2,5 мм. При опухолях с толщиной менее 2,5 мм по периферии МБ представлена уплощением. Уплотнение МБ зарегистрировано у 11 (61%) пациентов.

5. Отслойка НЭС с наличием субретинальной жидкости в небольшом количестве является одним из постоянных признаков при РиП меланомы сосудистой оболочки глаза и имела место у 17 (94%) пациентов. Изменения НЭС влекут за собой изменения структуры фоторецепторов. Появление «shaggy» («мохнатых») фоторецепторов на фоне нарастающего скопления субретинальной жидкости является признаком возврата опухоли.

Использование ОКТ для характеристики хориоидеального профиля в случаях, когда высота очага опухоли выше 3,5 мм, было затруднено. При высоковыстоящих опухолях проводилось сканирование через периферию опухоли на границе со здоровыми тканями. В таких случаях, помимо оценки состояния хориоидального профиля, проводилась и оценка прилежащих к опухоли оболочек глаза, что позволяло определить не визуализируемую клинически границу опухоли.

Все вышеописанные признаки были отмечены нами при оценке ОКТ-исследований. На рис. 1–4 представлены ОКТ-срезы оболочек глазного яблока, где представлены изменения, связанные с опухолевым ростом. На рис. 5–7 представлены ОКТ-ангиограммы РиП меланомы сосудистой оболочки глаза. Оптическая когерентная томография является методом диагностики, на который можно опираться при постановке диагноза РиП меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров.

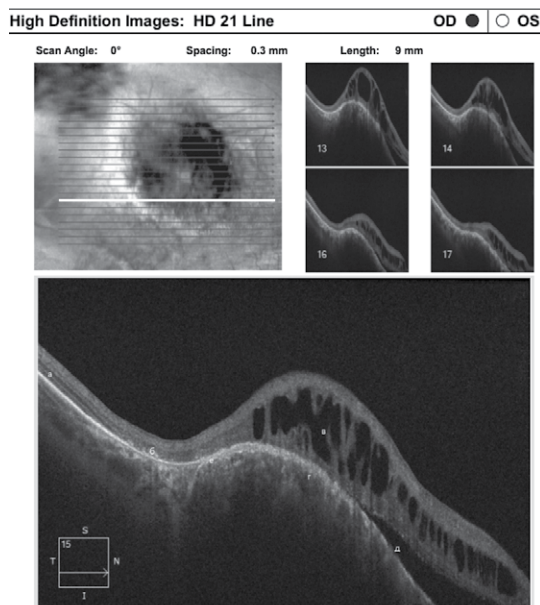


Рис. 1. ОКТ-картина горизонтального среза через рецидив МХ, рецидив в виде куполообразного ХК зоны рецидива опухоли: а – норма на границе атрофии; б – зона атрофии с уплощением на границе роста, с – кистозный отек; d – отложение мелких гиперрефлективных очажков и уплощение РПЭ; е – отслойка НЭС

Fig. 1. OCT picture of horizontal slice through recurrence of choroidal melanoma, in the form of dome chorioretinal complex of tumor recurrence zones: a – atrophy rate at the border area; b – zone of atrophy with flattening at the border of growth, c – cystic edema; d – deposition of small hyperreflexive foci and flattening of RPE; e – detachment of the NES

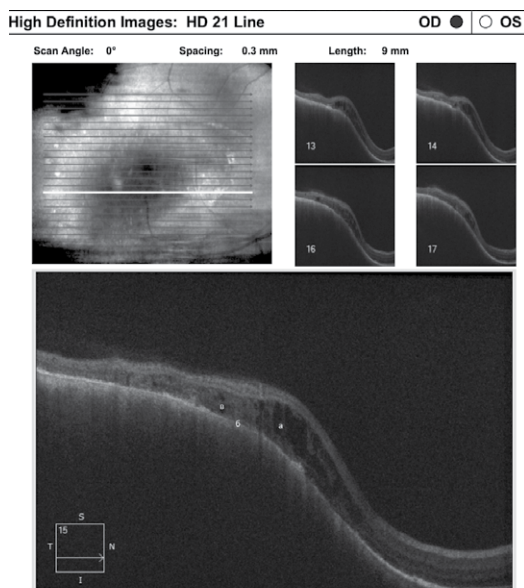


Рис. 2. ОКТ-картина горизонтального среза через зону продолженного роста МХ: формирования куполообразного ХК контура: а, с – отслойка НЭС с накоплением субретинальной жидкости, b – уплощение РПЭ в зоне роста образования

Fig. 2. The OCT horizontal cut through the zone of continued grow MC: the formation of a domed chorioretinal complex: a, c – detachment of the NES with accumulation of subretinal fluid, b – flattening of the RPE in the formation of growth zone

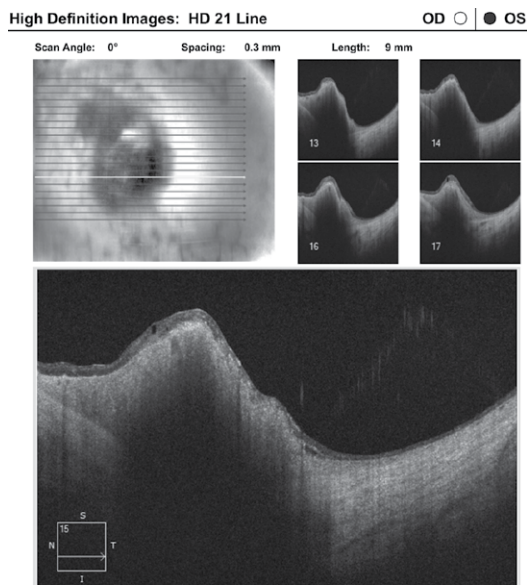


Рис. 3. ОКТ-картина горизонтального среза через остаточные девитализированные ткани (фиброз). На сканировании представлены изменения в виде активной гиперэхогенной зоны, затрудняющей оценку подлежащих слоев сетчатки

Fig. 3. The OCT horizontal section through residual devitalized tissues (fibrosis). The scan shows changes in the form of an active hyperechoic zone, which makes it difficult to assess the underlying layers of the retina

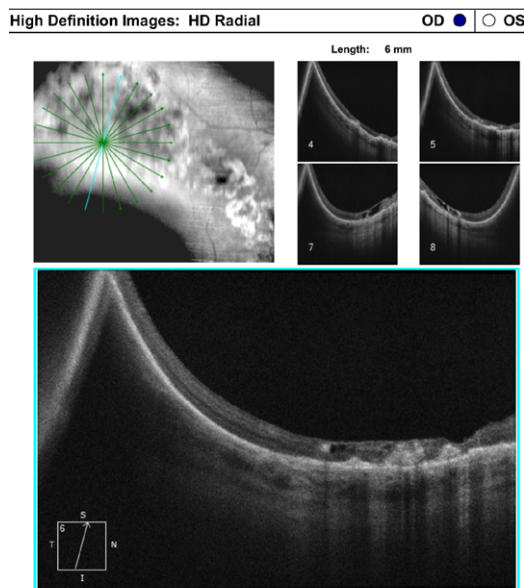


Рис. 4. ОКТ-срезы через ХР атрофию после ограничительной лазеркоагуляции. Характеризуется неровным контуром ПЭС и в некоторых местах потерей ПЭС. Усиление сигнала от низлежащих гиперэхогенных слоев эллипсоида и мембраны Бруха (учитывая усиления сигнала, гиперэхогенные слои трудноотделяемы)

Fig. 4. OCT-sections through chorioretinal atrophy after delimiting laser coagulation. It is characterized by an uneven PRE and, in some places, by the loss of PRE. Amplification of the signal from the underlying hyperechoic layers of the ellipsoid and Bruch's membrane (given the amplification of the signal, the hyperechoic layers are difficult to separate)

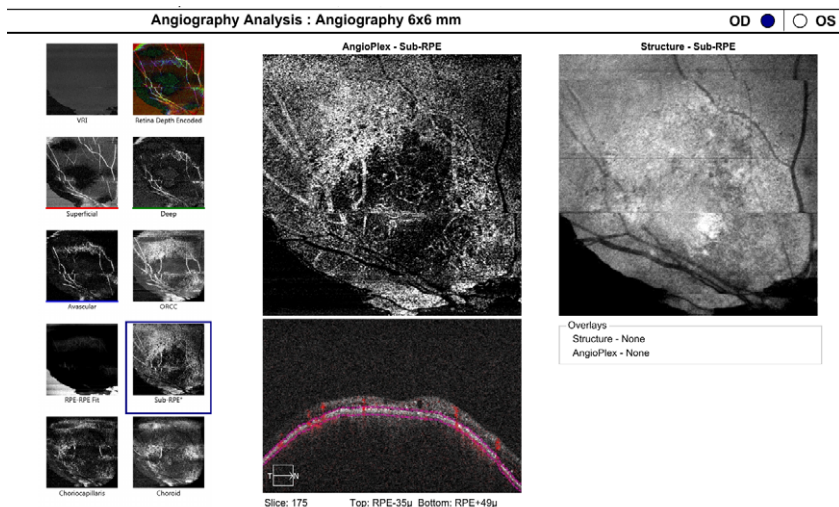


Рис. 5. ОКТ-ангиограмма. Картина измененного профиля ХК с признаками измененного сосудистого рисунка хориоидеи. Визуализируется заполненная сосудистой тканью гипо- и гиперэхогенная зона округлой формы

Fig. 5. OCT angiography. A picture of an altered chorioretinal complex with signs of an altered vascular pattern of the choroid. A hypo- and hyperechoic round-shaped zone filled with vascular tissue is visualized

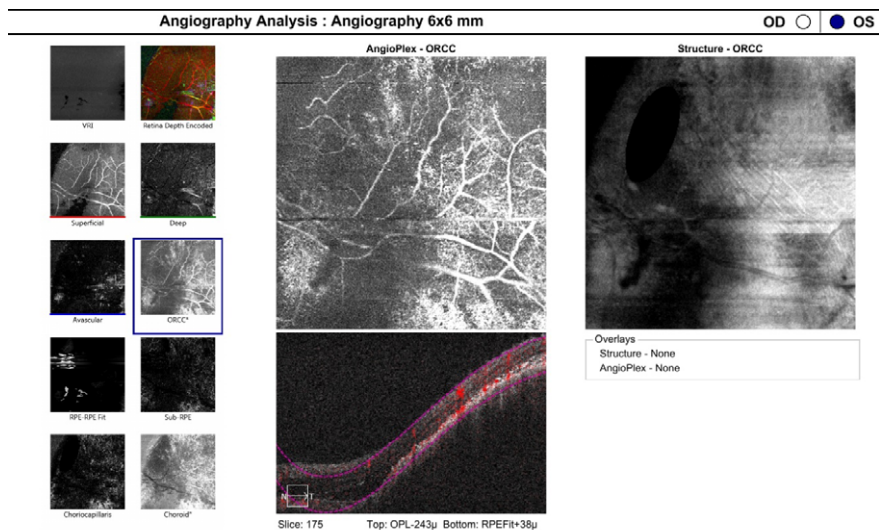


Рис. 6. ОКТ-ангиограмма. На фоне измененного хориоретинального профиля изменения сосудистого рисунка и кровотока в тканях опухоли

Fig. 6. OCT angiography. Changes in the vascular pattern and blood flow in the tumor tissues following the altered chorioretinal profile

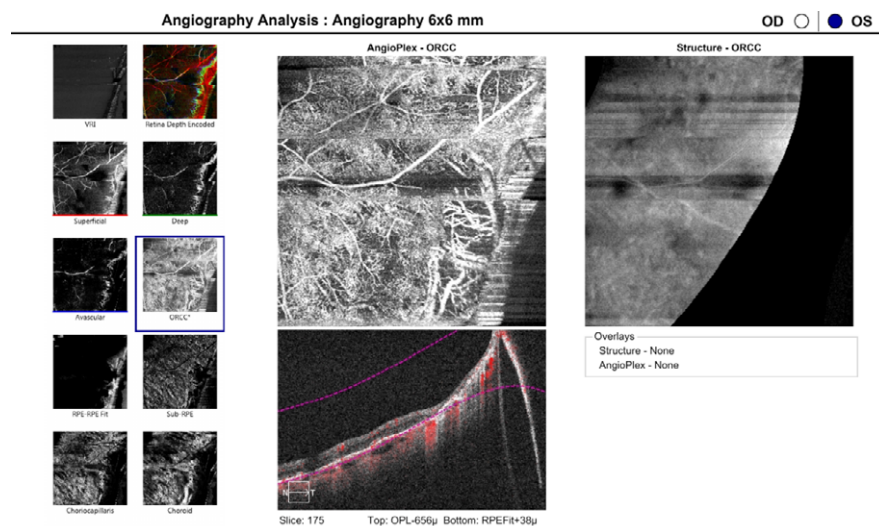


Рис. 7. ОКТ-ангиограмма через край опухоли. На фоне нормального сосудистого рисунка картина измененного хориоретинального контура с уплощением РПЭ и усилением сосудистого рисунка с усилением кровотока в тканях опухоли

Fig. 7. OCT angiography over the edge of the tumor. Against the background of a normal vascular pattern, a picture of an altered chorioretinal contour with a flattening of the RPE and an increase in the vascular pattern with increased blood flow in the tumor tissues

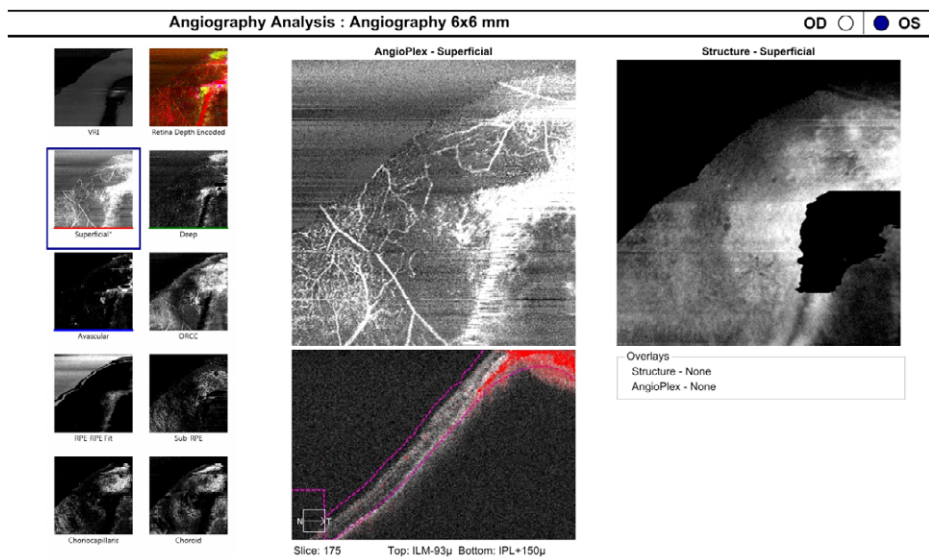


Рис. 8. ОКТ-ангиограмма через край образования на границе неизменных оболочек глаза. Визуализируется четко определяемая граница образования, характеризующаяся дополнительной сосудистой сетью и кровотоком в опухоли

Fig. 8. OCT-angiography over the edge of the of the unchanged membranes of the eye on the border. A clearly defined lesion boundary is visualized, characterized by additional vasculature and blood flow in the tumor

■ ВЫВОДЫ

Оптическая когерентная томография позволяет диагностировать рецидив или продолженный рост меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров у 94% пациентов после проведенного органосохраняющего лечения. К признакам рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза относятся: куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка (конфигурации и количества сосудов), изменения ретинального пигментного эпителия в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроретинального эпителия с наличием субретинальной жидкости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, сбор информации, анализ и проработка отобранных источников научной медицинской литературы; подготовка и оформление полученных результатов исследования и заключения к статье, работа над оформлением описательной части текста и его написанием, резюме и списка использованной литературы – Жилиева Е.П.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of information, analysis and study of selected sources of scientific medical literature; preparation and formalization of the research results and conclusions for the article, work on the design of the descriptive part of the text and its writing, summary and list of used literature – Zhyliayeva K.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brovkina A. (ed.) (2002) *Ophthalmooncology*. M.: Medicine, 402 p. (in Russian)
2. Naumenko L. (2006) *Organ-preserving treatment of patients with choroidal melanoma T1-2N0M0 using β -ophthalmic applicators with $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ isotopes* (PhD Thesis), M., 112 p. (in Russian)
3. Minoda K. (1994) Diagnosis and management of intraocular tumors. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 98 (4), pp. 317–8.
4. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. (1991) Optical coherence tomography. *Science*, vol. 254, 5034, pp. 1178–1181.
5. Zhang E.Z., Povazay B., Laufer J., Alex A., Hofer B., Pedley B., Glittenberg C., Treeby B., Cox B., Beard P., Drexler W. (2011) Multimodal photoacoustic and optical coherence tomography scanner using an all optical detection scheme for 3D morphological skin imaging. *Biomed Opt Express*, 2 (8), pp. 2202–15. doi: 10.1364/BOE.2.002202. Epub 2011 Jul 8.
6. Shields C.L., Materin M.A., Shields J.A. (2005) Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol*, 16 (3), pp. 141–54. doi: 10.1097/01.icu.0000158258.01681.40.
7. Sahakyan S., Neroev V., Yurovskaya N. (2009) Optical coherence tomography of tumor-associated changes on the retina in neoplasms of the choroid. *Russian Ophthalmological Journal*, 2 (2), pp. 35–41.
8. Shields C.L., Mashayekhi A., Materin M.A., Luo C.K., Marr B.P., Demirci H., Shields J.A. (2005) Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina*, 25 (3), pp. 243–52. doi: 10.1097/00006982-200504000-00001.
9. Torres V.L., Brugnoli N., Kaiser P.K., Singh A.D. (2011) Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol*, 151 (4), pp. 586–593. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.028. Epub 2011 Jan 22.
10. Shah S.U., Kaliki S., Shields C.L., Ferenczy S.R., Harmon S.A., Shields J.A. (2012) Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology*, 119 (5), pp. 1066–72. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.001. Epub 2012 Jan 31.
11. Regatieri C.V., Branchini L., Fujimoto J.G., Duker J.S. (2012) Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*, 32 (5), pp. 865–76. doi: 10.1097/IAE.0b013e318251a3a8.
12. Styukhina A., Musatkina I. Morphogenesis of choroid melanomas in the light of optical coherence tomography. *Bulletin of ophthalmology*, 5 (part 2), pp. 186–194.
13. Lumbrosso B., Rispoli M. (2014) *OCT (retina, choroid, glaucoma). Practical guide*. Moscow: Binom, pp. 58, 61–62 (in Russian).
14. Sahakyan S., Myakoshina E., Yarovskaya N. (2013) Spectral optical coherence tomography in assessing the effectiveness of transpupillary thermotherapy of initial choroidal melanoma. *Bulletin of ophthalmology*, 3, pp. 32–37.

Подана/Submitted: 23.06.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: kukuuu@yandex.ru

Каплич Л.Л.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Kaplich L.

Republican Clinical Medical Center Under the Property Management Directorate
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Случай хирургического лечения эктопии зрачка в исходе проникающего ранения роговицы с выпадением радужки

Case of Surgical Treatment of Ectopic Pupil because
of Traumatic Injury of Cornea with Prolapse of Iris

Резюме

Цель. Продемонстрировать случай хирургического лечения эктопии зрачка в исходе проникающего ранения.

Материалы. Пациент Л., 34 года, получил травму в детстве, в результате которой произошла эктопия зрачка, что привело к снижению зрения и косметическому дефекту.

Результаты. Была проведена реконструкция зрачка. Спустя 2 месяца проведена лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика. Устранили косметический дефект, повысились зрительные функции.

Ключевые слова: ранение, эктопия, зрачок, хрусталик, радужка, роговица.

Abstract

Purpose. The purpose of the work is demonstration of the case of surgical treatment ectopia of the pupil in the outcome of a penetrating injury.

Materials. Patient L., 34 years old, suffered an injury in childhood, the outcome of which occurred ectopia of the pupil, which led to a decrease in vision and a cosmetic defect.

Results. The pupil was reconstructed. After 2 months, a laser discission of the posterior capsule of the lens. Dropped out cosmetic defect, increased visual function.

Keywords: injury, ectopia, pupil, lens, iris, cornea.

■ ВВЕДЕНИЕ

Глазной травматизм является одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем в современной офтальмологии. Пациенты с травмами глаз занимают от 18 до 32% коечного фонда офтальмологических стационаров [1].

75% случаев проникающих ранений глаз имеют место среди лиц моложе 30 лет, причем одна треть из них – дети до 10 лет [2]. В структуре всех проникающих травм глазного яблока 44–66% приходятся на ранения роговицы [3, 4].

Проникающие ранения роговицы с повреждением радужной оболочки составляют 75% от всех роговичных ранений [2]. В их исходе формируются различные дефекты радужки и эктопии зрачка, которые являются серьезной клинической проблемой, приводящей к значительному снижению зрительных функций и косметическим дефектам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать случай хирургического лечения эктопии зрачка в исходе проникающего ранения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние годы значительно возросла доля малоинвазивных микрохирургических вмешательств в офтальмологии, благодаря внедрению в клиническую практику микрохирургической техники и современного оборудования.

В отделении офтальмологии ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь обратился пациент Л., 1987 г. р., с жалобами на низкое зрение и косметический недостаток правого глаза. В анамнезе проникающее ранение роговицы с выпадением радужки правого глаза в возрасте 10 лет. В 2015 г. была проведена факэмульсификация травматической катаракты с имплантацией торической монокулярной интраокулярной линзы с расчетом на эмметропию. После операции острота зрения была 0,1 н/к. Снижение зрения отмечает в течение последнего года.

При обращении острота зрения правого глаза равна 0,01 экцентрично. Внутриглазное давление 22 мм рт. ст. по Маклакову.

Объективно ОД: глазное яблоко отклонено кнаружи. Угол отклонения до 45 градусов. Движения глазного яблока в полном объеме. Первичный угол отклонения равен вторичному. Имеется рубец роговицы у лимба на 5 часах, сращенный с радужкой. Зрачок полностью смещен к лимбу, к 5 часам. Верхний край зрачка расположен в 2 мм от лимба. Диаметр зрачка – 2 мм. Зрачок расширяется медикаментозно до 3,5 мм. За ним визуализируется интраокулярная линза (ИОЛ) в склерозированном капсульном мешке.

Диагноз: рубец роговицы ОД, сращенный с радужкой, эктопия зрачка в исходе проникающего ранения роговицы с выпадением радужки в 1994 г. Артифакция ОД. Вторичная пленчатая катаракта ОД. Расходящееся содружественное правостороннее косоглазие. Амблиопия высокой степени ОД.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенту была произведена реконструкция зрачка. Через парацентез на 6 часах от верхнего края зрачка к центру вертикально рассечена радужка до оптической зоны. Затем в оптической зоне выкроены два сквозных полулунных лоскута радужки размером 1,5×4 мм с двух



Рис. 1. Глаз пациента Л. до операции

Fig. 1. Patient L's eye before surgery



Рис. 2. Глаз пациента Л. в конце операции

Fig. 2. Patient L's eye at the end of operation

сторон разреза. Проведен гемостаз. На края «родного» зрачка наложены несколько узловых швов (полипропилен 10:0) через парацентезы на 4 и 8 часах. Таким образом был сформирован новый зрачок диаметром 3 мм в оптической зоне. В процессе операции был надсечен передний капсулофимоз. Положение ИОЛ стабильное. Обнаружено выраженное помутнение задней капсулы хрусталика.

Пациент получал стандартную терапию путем инстилляций капель антибиотика, кортикостероида и увлажняющего препарата. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика.

На первые сутки после операции острота зрения составила 0,04–0,05 н/к. Внутриглазное давление, измеренное бесконтактным способом, составило 23 мм рт. ст. На вторые сутки после операции внутриглазное давление полностью компенсировалось без использования гипотензивных средств. Пациенту предложена лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика, от которой он временно воздержался.

К нашему удивлению, на третьи сутки после операции правый глаз стал в правильное положение.

Спустя 2 месяца после операции пациенту была проведена лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика. Острота зрения повысилась до 0,1–0,15. Ортофория.

Пациент очень доволен результатом операции, особенно в косметическом плане.

■ ВЫВОДЫ

1. Предложенный метод реконструкции зрачка при его смещении вследствие травмы позволяет исправить косметический недостаток и, в случае сохранности функций глубжележащих глазных структур, повысить остроту зрения.
2. Благодаря использованию микрохирургической техники, такие операции проходят малоинвазивно, вследствие чего значительно сокращаются сроки послеоперационной реабилитации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Polyak B.L. (1972) *Povrezhdeniya organa zreniya* [Damage of the organ of vision]. L., 415 p. (in Russian)
2. Krasnyuk E.Yu., Popova I.I., Ovchinnikov V.I. (2014) Redkij sluchaj hirurgicheskogo lecheniya travmaticheskogo povrezhdeniya rogovicy, raduzhki, хрусталика [A rare case of surgical treatment of traumatic injury to the cornea, iris, lens]. *Vestnik TGU*, vol. 19, no 3.
3. Zubarev S.F., Pishnaya L.S. (1989) *K voprosu o tyazhesti pronikayushchih ranenij glaz u detej* [On the severity of penetrating eye injuries in children]. 3 *Vsesoyuz. konf. po aktual'nyim voprosam detskoj oftal'mologii: tez. dokl.* [3rd All-Union Conference on topical issues of pediatric ophthalmology: abstracts]. M., 187–189 pp.
4. Hogan Z.A. (1970) Registrar looks at trauma. *J. Trauma*, vol. 10, no 11, pp. 911–914.

Подана/Submitted: 11.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: kaplichmila@mail.ru

Шустеров Ю.А., Ахмадырова Б.С., Портнова М.Г., Таржанов А.Б., Темирбаев Д.К.
Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Shusterov Yu., Akhmadyarova B., Portnova M., Tarzhanov A., Temirbaev D.
Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Клинический случай синдрома увеальной эффузии

Clinical Case of Uveal Effusion Syndrome

Резюме

Синдром увеальной эффузии – редкое идиопатическое состояние, которое встречается преимущественно у мужчин среднего возраста с гиперметропией и характеризуется цилиохориоидальной отслойкой с последующей экссудативной отслойкой сетчатки. Цель статьи – представить клинический случай с проведенным оперативным лечением.

Под нашим наблюдением находился пациент – мужчина 47 лет, который обратился с жалобами на ощущение мерцания, прогрессирующее ухудшение зрения на обоих глазах в течение нескольких лет. После обследования ему был поставлен диагноз «синдром увеальной эффузии, экссудативная отслойка сетчатки». Пациенту была выполнена задняя склерэктомия под местной инстилляционной анестезией.

На примере нашего клинического случая можно говорить о том, что нанесение склеростомических отверстий действительно является эффективным методом разрешения синдрома увеальной эффузии.

Ключевые слова: синдром увеальной эффузии, задняя склерэктомия, цилиохориоидальная отслойка, сетчатка.

Abstract

Uveal effusion syndrome is a rare idiopathic condition that occurs mainly in middle-aged men with hyperopia and is characterized by ciliochoroidal detachment followed by exudative retinal detachment. The purpose of the article is to present a clinical case with the performed surgical treatment. We observed a male patient, 47 years old, who complained of a flickering sensation, progressive deterioration of vision in both eyes for several years. After examination, he was diagnosed with uveal effusion syndrome, exudative retinal detachment. The patient underwent a posterior sclerectomy under local instillation anesthesia.

Based on the example of our clinical case, we can say that the application of sclerostomy holes is indeed an effective method for resolving the uveal effusion syndrome.

Keywords: uveal effusion syndrome, posterior sclerotomy, ciliochoroidal detachment, retina.

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром увеальной эффузии – редкое идиопатическое состояние, которое встречается преимущественно у мужчин среднего возраста с гиперметропией и характеризуется цилиохориоидальной отслойкой с последующей экссудативной отслойкой сетчатки [1].

Синдром увеальной эффузии является уникальным событием в практике врача-офтальмолога, и его причины недостаточно изучены по сей день. Термины «синдром увеальной эффузии», «хориоидальная эффузия», «цилиохориоидальная отслойка», «цилиохориоидальная эффузия» и «хориоидальная отслойка» долгое время используются в литературе на взаимозаменяемой основе [1]. Наиболее часто данная патология встречается у лиц мужского пола с гиперметропией с развитием в дальнейшем экссудативной отслойки сетчатки, сосудистой оболочки и даже цилиарного тела. Учитывая редкость патологии, сложность диагностики и неоднозначность тактики лечения в таких случаях, представилось интересным описать клинический случай.

Описываемая патология в большинстве случаев поражает оба глаза, но появление клинических симптомов в дебюте заболевания может сначала носить унилатеральный характер, с промежутком времени поражая второй глаз.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай оперативного лечения синдрома увеальной эффузии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находился пациент – мужчина 47 лет, житель Карагандинской области, который обратился с жалобами на ощущение мерцания, прогрессирующее ухудшение зрения на обоих глазах в течение нескольких лет. Данные офтальмологического осмотра при первом обращении: $\text{visus OD}=0,4$ н/к, $\text{visus OS}=0,6$ с коррекцией, $\text{sph}+1,75\text{D}=0,7$. Нами были проведены биомикроскопия, авторефрактометрия, измерения внутриглазного давления P_0 , циклоскопия с помощью линзы Гольдмана, ультразвуковое исследование глаза, ОКТ (оптическая когерентная томография). Данные объективного осмотра: OU – глазная щель нормального размера, положение глаз – ортотропия, движения глазных яблок в полном объеме, отделяемого нет. OU – конъюнктивы спокойная, бледно-розового цвета. Роговица прозрачная, сферичная, зеркальная, чувствительность сохранена. Глубина передней камеры – средняя – OD – 2,58 мм, OS – 2,63 мм, OU – влага передней камеры чистая, угол передней камеры открыт. Рисунок радужки сохранен, зрачок круглый, черный, реакции живые. OU – хрусталик склерозирован. Глазное дно: OD – диск зрительного нерва бледноват, границы четкие, экскавация диска соответствует физиологическим нормам – Э/Д 0,4. Область макулы не изменена, физиологические рефлексы сохранены. Соотношение артерий и вен 2:3, от сосудистых аркад и до крайней периферии масса интратетинальных точечных включений в виде «пятен леопарда» с элементами экссудативной отслойки сетчатки по нижнему сегменту до сосудистых аркад. OS – диск зрительного

нерва бледно-розовый, контуры четкие, экскавация диска соответствует физиологическим нормам – Э/Д 0,4. Область макулы не изменена, физиологические рефлексы сохранены. Соотношение артерий и вен 2:3.

По данным авторефрактометрии: OD – sph+1,50D cyl +1,75 ax 85, OS – sph+1,75D cyl +0,75D ax 90. Уровень внутриглазного давления P0 OD – 11 mmHg, OS – 13 mmHg. При проведении УЗИ OD – ПЗО – 23,03 мм. Толщина склеры – 0,5 мм. Толщина хрусталика – 3,1 мм. Полость стекловидного тела без патологических эхо-сигналов. Выявлена отслойка сосудистой оболочки высотой до 2,8 мм в ниже-внутреннем сегменте, над ней отслойка сетчатки. Во время проведения исследования в режиме цветового доплер-картирования выявлено равномерное обеднение сосудистой сети в проекции хориоидеи. Кровоток по центральной артерии сетчатки равномерно и незначительно снижен, в глазной артерии типичный кровоток. Признаков объемного внутриглазного новообразования не выявлено. OS – без патологических эхо-сигналов. ОКТ – OD – макула интактна, масса интратетинальных точечных включений в виде «пятен леопарда» с элементами экссудативной отслойки сетчатки по нижнему сегменту.

В круг патологий для дифференциального диагноза данной нозологии была включена внутриглазная опухоль, метастатические поражения глаз, болезнь Фогта – Коянаги – Харада, задний склерит. Критериями исключения внутриглазной опухоли и метастатического поражения глаза стали данные ультразвукового исследования. Данные о хроническом увеите с роговичными преципитатами, поражающими зачастую оба глаза одновременно, выраженные помутнения стекловидного тела и сопутствующие системные проявления, такие как остро развивающийся серозный менингит, алопеция, витилиго, отсутствовали, что позволило отвергнуть болезнь Фогта – Коянаги – Харада. Отсутствие таких проявлений, как боль при движении глаза, экзофтальм, ограничения его подвижности, отек век и конъюнктивы, в клинической картине данного пациента исключает такую нозологию, как задний склерит. На основании вышеизложенного был установлен диагноз: OD – синдром увеальной эффузии, экссудативная отслойка сетчатки, OU – сложный гиперметропический астигматизм слабой степени, OU – факосклероз.

Пациенту была выполнена задняя склерэктомия под местной инстилляционной анестезией. В 6 мм кзади от лимба, в области ниже-наружного угла глаза, произвели послойное рассечение конъюнктивы, теноновой капсулы, сосуды эписклеры коагулированы, скальпелем созданы 2 склеротомических отверстия на всю толщину, диаметром по 1 мм, при склеротомии получено отделяемое водянистого характера в количестве 0,3 мл. На конъюнктиву наложены узловые швы.

В послеоперационном периоде назначена эпibuльбарная инстилляция антибактериальных, противовоспалительных препаратов.

В раннем послеоперационном периоде кондиции глазного дна правого глаза оставались прежними, без существенных изменений. На 3-й день после операции проведено исследование: visus OD = 0,5 с/к sph +1,50D cyl +1,75 ax 85=0,7; OS = 0,6 с коррекцией, sph +1,75D cyl +0,75D ax 90=0,7, уровень внутриглазного давления P0 = OD – 11 mmHg, OS – 12 mmHg, ультразвуковое исследование OD – хориоидея прилежит, OS – без особенности. КТ – OU – анатомическая структурность сохранена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя месяц пациент повторно явился на осмотр. При осмотре visus OD = 0,6 с/к sph +1,50D cyl +1,75 ax 85=0,7; OS = 0,6 с коррекцией, sph +1,75D cyl +0,75D ax 90=0,7. Уровень внутриглазного давления P0 OD – 13 mmHg, OS – 13 mmHg. Ультразвуковое исследование OD – ПЗО – 23,03 мм. Толщина склеры – 0,5 мм. Толщина хрусталика – 3,1 мм. Полость стекловидного тела без патологических эхо-сигналов. Сосудистая оболочка прилежит на всем протяжении. OS – без изменений. КТ – OU – анатомическая структурность сохранена. Область макулы не изменена. От сосудистых аркад и до крайней периферии масса интра-ретинальных точечных включений в виде «пятен леопарда». OS – без изменений.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром увеальной эффузии (СУЭ) является редчайшим заболеванием, сопровождающимся серозной отслойкой периферических отделов сосудистой оболочки глаза, ресничного тела, нередко в сочетании с серозной отслойкой сетчатой оболочки глаза [2]. Пациенты с наличием данной нозологии – это обычно мужчины среднего возраста, приблизительно в 65% случаев поражаются оба глаза, и в половине случаев они нуждаются в хирургическом лечении [14].

Термин «увеальная эффузия» впервые был введен C.L. Schepens и R.J. Brockhurst в 1963 году [3] и в дальнейшем описан рядом авторов [4, 5]. В 1975 году R.J. Brockhurst связал это патологическое состояние с нанофтальмом, аномальным строением склеры и застоем в венозных сосудах хориоидеи [6]. Клинические сведения о синдроме увеальной эффузии в отечественной литературе встречаются редко. Термины «увеальная эффузия», «хориоидальная эффузия», «цилиохориоидальная отслойка» подразумевают под собой состояние, при котором серозная жидкость собирается в супрахориоидальном пространстве, приводя к внутренней элевации сосудистой оболочки глаза. Обсуждается ряд теорий патофизиологии синдрома увеальной эффузии (СУЭ), такие как обструкция вортикозных вен, повышенная хориоидальная проницаемость, повреждение хориоидеи, в том числе пониженная пропускная способность хориоидеи [7–9]. Последняя теория, а именно пониженная проницаемость хориоидеи, была подтверждена гистопатологическими данными, которые выявили, что утолщение склеры вкупе с дезорганизованными пучками коллагеновых фибрилл, большим количеством гликозамингликанов и снижением проницаемости по отношению к альбумину в результате приводит к появлению соматического градиента, тем самым вызывая ретенцию жидкости в супрахориоидальном и супрацилиарном пространстве, но термин «синдром увеальной эффузии» зачастую встречается и употребляется при идиопатических случаях [6, 10].

На данный момент существует ряд условий, при которых возможно возникновение данной патологии [11–13]:

- воспалительные процессы глаза, возникающие преимущественно после травм, послеоперационное воспаление, увеиты, панретинальная лазеркоагуляция и системные заболевания наподобие склерита или болезни Фогта – Коянаги – Харада;

- гидродинамические факторы, например, артериовенозное соустье;
- присутствие внутриглазного новообразования;
- идиопатические заболевания.

Выделяют 3 группы пациентов с синдромом увеальной эффузии [8]:

1. Нанофтальмические глаза – тип 1. Глазное яблоко маленьких размеров (средняя длина передне-задней оси – 16 мм) и гиперметропия высокой степени (в среднем +16 диоптрий).
2. Отсутствие нанофтальма, но с клинически аномальной склерой, а именно увеличением толщины склеры, – тип 2. Размер глазного яблока в норме (средняя длина передне-задней оси – 21 мм), с небольшой аметропией.
3. Отсутствие нанофтальма с клинически нормальной склерой, то есть нормальный глаз, – тип 3.

Цилиохориоидальная отслойка является диагнозом исключения. Клиницист в первую очередь должен исключить другие причины данной патологии, такие как задний склерит, увеит, хориоидальная неоплазия, увеальная лимфома, паранеопластический синдром, метастатические опухоли хориоидеи, послеоперационное воспаление и персистирующая гипотония.

Описываются различные хирургические методики, целью которых являются: 1) дренирование субретинального пространства; 2) уменьшение резистентности склерального оттока, для того чтобы опорожнить супрахориоидальное пространство; 3) комбинация вышеназванных целей.

Стандартным хирургическим подходом является создание склеротомических отверстий для ускорения эвакуации жидкости из супрахориоидального пространства.

Ууата М. и соавторы описали технику субсклеральной склеротомии, при которой создаются 2 склеральных лоскута на глубину 2/3 от общей толщины склеры размером 4×5 мм в нижневисочном и нижне-носовом квадранте. Под обоими лоскутами оставшаяся 1/3 часть толщины склеры иссекается для экспозиции супрахориоидального пространства, которое затем дренируется, склеральный лоскут свободно ушивается. Также в послеоперационном периоде Ууата М. и соавторы рекомендовали использовать ацетазоламид и маннитол. Данную методику не применяли у пациентов с нанофтальмом и в нормальных глазах, но с повышенной толщиной склеры [8].

Ghazi N.G. и соавторы предложили модифицированный метод, в котором проводится предоперационное или интраоперационное ультразвуковое В-сканирование для выявления областей максимального утолщения склеры или хориоидеи. Затем именно эти участки выбираются для нанесения склеростомических отверстий. Эти авторы сообщили о полном разрешении СУЭ в пяти из шести глаз [5].

Faulborn J. и Kölli H. предложили быстрый способ разрешения увеальной эффузии и экссудативной отслойки сетчатки в 5 глазах у 4 пациентов путем модификации техники Ууата М. Кзади от лимба на 4 мм в каждом квадранте они создали склеральные лоскуты 2×8 мм на всю толщину, без склерэктомии, лоскуты не ушивались [14]. Так как присутствовал значительный риск геморрагических осложнений, Vausili и соавторы предложили использование CO₂-лазера, чтобы осуществлять диссекцию тканей и коагуляцию [15].

Так, в 23 глазах с СУЭ с нормальным размером ПЗ Johnson и Gass описывают улучшение анатомической структурности в 83% после проведения хирургического лечения путем создания склеротомических отверстий на всю толщину склеры. Средний промежуток времени, описываемый ими, необходимый для прилегания сосудистой оболочки глаза, составлял от 2 до 3 месяцев. Острота зрения повышалась на 0,1–0,2 в 56% случаев [16].

Мы придерживались схожей техники, создавая склеростомические отверстия, но в меньшем количестве и меньшего диаметра, что позволило нам избежать, на наш взгляд, излишней травматизации глазного яблока. Нами были достигнуты схожие результаты, прилегание сосудистой оболочки произошло через 1 месяц, острота зрения повысилась с 0,5 до 0,7.

Основываясь на литературных данных, можно отметить, что лечение синдрома увеальной эффузии заключается в хирургическом создании отверстий (склеротомия) в склере для декомпрессии жидкости. Поэтому была выбрана соответствующая хирургическая тактика.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор остается неясным вопрос возникновения синдрома увеальной эффузии. Так, неясно, почему в одних случаях СУЭ возникает изолированно, а в других случаях – одновременно с экссудативной отслойкой сетчатки. Открытым остается вопрос, в каких случаях процесс протекает билатерально, а в каких поражается только один глаз. Чтобы дать ответы на данные вопросы, необходимо более тщательно проводить диагностику у пациентов с синдромом увеальной эффузии и цилиохориоидальной отслойкой и понять роль склеры и хориоидеи при данной патологии.

На примере нашего клинического случая можем отметить, что нанесение склеростомических отверстий действительно является эффективным методом разрешения синдрома увеальной эффузии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belyj Yu.A., Tereshchenko A.V., Plahotnij M.A. (2015) Sindrom uveal'noj effuzii (klinicheskij sluchaj) [Uveal effusion syndrome (clinical case)]. *Oftal'mologiya*, no 12 (3), pp. 93–98.
2. Gorbunova N.Yu., Pozdeeva N.A., Gorbunova A.S., Katmakov K.I. (2018) Sindrom uveal'noj effuzii u pacientov s nanofal'mom i zakrytougol'noj glaukomoj [Uveal effusion syndrome in patients with nanophthalmos and angle-closure glaucoma]. *Russian journal of glaucoma*, vol. 17, no 2, pp. 12–19. doi: 10.25700/NJG.2018.02.02
3. Schepens C., Brockhurst R. (1963) Uveal effusion. 1. Clinical picture. *Arch Ophthalmol.*, no 70, pp. 189–201.
4. Gass J. (1983) Uveal effusion syndrome: a new hypothesis concerning pathogenesis and technique of surgical treatment. *Retina*, no 3, pp. 159–163.
5. Ghazi N., Richards C., Abazari A. (2013) A modified ultrasound-guided surgical technique for the management of the uveal effusion syndrome in patients with normal axial length and scleral thickness. *Retina*, no 33 (6), pp. 1211–1219.

6. Brockhurst R.J. (1980) MD – Vortex Vein Decompression for Nanophthalmic Uveal Effusion. *Arch Ophthalmol.*, no 98 (11), pp. 1987–1990. doi:10.1001/archoph.1980.01020040839008
7. Gass J.D., Jallow S. (1982) Idiopathic serous detachment of the choroid, ciliary body, and retina (uveal effusion syndrome). *Ophthalmology*, no 89, pp. 1018–32.
8. Uyama M., Takahashi K., Kozaki J., Tagami N., Takada Y., Ohkuma H. (2000) Uveal effusion syndrome: Clinical features, surgical treatment, histologic examination of the sclera, and pathophysiology. *Ophthalmology*, no 107, pp. 441–9.
9. Elagouz M., Stanescu-Segall D., Jackson T.L. (2010) Uveal effusion syndrome. *Surv Ophthalmol.*, no 55, pp. 134–45.
10. Casswell A.G., Gregor Z.J., Bird A.C. (1987) The surgical management of uveal effusion syndrome. *Eye (Lond)*, no 1, pp. 115–9.
11. Matlach J., Nowak J., Göbel W. (2013) A novel technique for choroidal fluid drainage in uveal effusion syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, no 44 (3), pp. 274–7.
12. Kaliberdina A.F., Teplinskaja L.E. (2004) Sluchai idiopaticeskogo ostrogo uveal'nogo effuzionnogo sindroma [Cases of acute idiopathic uveal effusing syndrome]. *Annals of ophthalmology, Vestnik oftalmologii*, no 5, pp. 38–39.
13. Verhoeff F., Waite J. (1925) Separation of the choroid, with report of a spontaneous case. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, no 23, pp. 120–139.
14. Faulborn J., Kölli H. (1999) Sclerotomy in uveal effusion syndrome. *Retina*, no 19 (6), pp. 504–507.
15. Bausili M.M., Raja H., Kotowski J. (2017) Use of fiberoptic-guided CO2 laser in the treatment of uveal effusion. *Retin Cases Brief Rep.*, no 11 (3), pp. 191–194.
16. Johnson M.W., Gass J.D. (1990) Surgical management of the idiopathic uveal effusion syndrome. *Ophthalmology*, no 97 (6), pp. 778–785.

Подана/Submitted: 25.05.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: yshusterov@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.033>
УДК 617.7-007.681-021.3-06-07-084

Исаев А.А.^{1,2}, Сердюк В.Н.^{1,2}, Устименко С.Б.²

¹ Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

² Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница, Днепр, Украина

Isaiev O.^{1,2}, Serdiuk V.^{1,2}, Ustymenko S.²

¹ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

² Dnepropetrovsk Regional Ophthalmological Hospital, Dnipro, Ukraine

Распространенность и эпидемиология первичной открытоугольной глаукомы

Prevalence and Epidemiology of Primary Open-Angle Glaucoma

Резюме

Глаукома рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со специфическим изменением биомеханики передней и задней камер глаза, результатом чего является увеличение продукции и уменьшение оттока водянистой влаги. Прогрессирующая дегенерация ганглиозных клеток сетчатки, микроглии, астроцитов, клеток Мюллера приводит к хроническому повреждению, истончению нейроретинального слоя и сужению поля зрения. Предметом данного исследования стала первичная по происхождению глаукома с открытым углом (ПОУГ). Именно ПОУГ, по данным многих исследований Американской оптометрической ассоциации, является наиболее распространенным видом глаукомы (72–96%), особенностью которой выступает бессимптомность развития с постепенным снижением периферического зрения. Причиной такого патологического состояния являются повреждение зрительного нерва, неэффективность дренажной системы глаза с накоплением жидкости и повышением ВГД. Проблема изучения развития и прогрессирования ПОУГ из года в год становится все более актуальной. Анализ эпидемиологических исследований за последние полвека показал, что заболеваемость глаукомой демонстрирует стремительный рост.

Данная статья представляет собой обзор литературы с точки зрения выделения ряда генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 через его влияние на формирование эндотелиальной дисфункции. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ.

Поиск литературы выполнялся по таким базам научной литературы, как Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus и другие.

Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 из-за его влияния на формирование эндотелиальной дисфункции. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, распространение глаукомы, эпидемиология глаукомы.

Abstract

Glaucoma is considered as a heterogeneous group of diseases with a specific change in biomechanics of the anterior and posterior chambers of the eye, resulting in a production increase and a decrease in aqueous humor outflow. Progressive degeneration of retinal ganglion cells, microglia, astrocytes, Mueller cells, leads to chronic damage, thinning of the neuroretinal layer and narrowing of visual field. The subject of this study is a primary in origin open-angle glaucoma (POAG). According to many studies by the American Optometric Association, POAG is the most common type of glaucoma (72–96%), characterized by asymptomatic development with a gradual decrease in peripheral vision. The reason for this pathological condition is damage of optic nerve, inefficiency of eye drainage system with fluid accumulation and increased intraocular pressure. The problem of POAG development and progression study becomes more and more relevant each year. In terms of epidemiological studies for the past 50 years, the incidence of glaucoma morbidity shows a rapid progressive increase.

Review of the literature in terms of identifying a number of candidate genes. The polymorphism of the NOS3 gene through its influence on the formation of endothelial dysfunction is of considerable scientific interest. Determination of the relationship of the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms with the development and progression of POAG.

This article is a literature review was performed in following database of scientific literature: Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus and others.

The genetic determinism of the occurrence and progression of POAG makes it possible to identify a number of candidate genes. The polymorphism of the NOS3 gene is of considerable scientific interest due to its influence on the formation of endothelial dysfunction. Determination of the relationship between the rs1799983 and rs2070744 polymorphisms with the development and progression of POAG, clinical manifestations of the disease will improve its early diagnosis and prevention of complications.

Keywords: primary open-angle glaucoma, spread of glaucoma, epidemiology of glaucoma.

В мире насчитывается около 60,5 млн пациентов с глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилась на 122% с пиком в 60 лет. Распространенность глаукомы в Украине достигает 612,7 на 100 тыс. населения и выходит на первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению. Первое место по показателю необратимой потери зрения, что является причиной инвалидности, занимает ПОУГ, доля которой среди всей патологии органа зрения составляет более 5%. Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 через его влияние на формирование эндотелиальной дисфункции.

Был проведен обзор литературы с точки зрения выделения ряда генов-кандидатов. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ.

Глаукома рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со специфическим изменением биомеханики передней и задней камер глаза, результатом чего является увеличение продукции и уменьшение оттока водянистой влаги. Прогрессирующая дегенерация ганглиозных

клеток сетчатки, микроглии, астроцитов, клеток Мюллера приводит к хроническому повреждению, истончению нейроретинального слоя и сужению поля зрения [32]. Встречаются данные о признании глаукомы системным заболеванием на основе изменений морфо-функциональных свойств эритроцитов.

Предметом данного исследования стала первичная по происхождению глаукома с открытым углом (ПОУГ). Именно ПОУГ, по данным многих исследований Американской оптометрической ассоциации, – наиболее распространенный вид глаукомы (72–96%), особенностью которой является бессимптомность развития с постепенным снижением периферического зрения [19]. Причиной такого патологического состояния являются повреждение зрительного нерва, неэффективность дренажной системы глаза с накоплением жидкости и повышением внутриглазного давления (ВГД). Проблема изучения ПОУГ из года в год становится все более актуальной. Согласно анализу эпидемиологических исследований, за последние полвека заболеваемость глаукомой демонстрирует быстрый, прогрессирующий рост. В 1973 г. считалось, что общее количество больных глаукомой достигло 20 млн человек, а, по прогнозам, к 2010 г. их будет более 66 млн, к 2020 – 79,6 млн человек [37]. Эти предположения почти полностью оправдались. Согласно Ling JD, по состоянию на 2018 г. более 60,5 млн человек во всем мире страдают глаукомой. По подсчетам ВОЗ, в 2019 г. 11,9 млн человек имели тяжелую стадию глаукомы, которая не поддается лечению и ведет к необратимой прогрессирующей потере зрения [10]. В 2013 г. количество людей с выявленной глаукомой в возрасте от 40 до 80 лет составляло 64,3 млн. Прогнозируемое количество таких пациентов в 2020 г. достигло 76,0 млн, а к 2040 г. – 111,8 млн [42].

В мире среди населения в возрасте от 40 до 80 лет распространенность ПОУГ составляет 3,54% (95% ДИ 2,09–5,82) [6].

Распространенность глаукомы в Украине в 2016 г. была 609,4 на 100 000 населения, в 2017 г. этот показатель достигал 612,7 на 100 000 взрослого населения в возрасте от 18 лет. С 2015 г. глаукома вышла на первое место среди заболеваний, приводящих к инвалидности по зрению в Украине. По данным Минздрава Украины, к 2020 г. заболеваемость глаукомой достигла 200 тыс. человек с приростом более 20 тыс. случаев в год [1]. При этом люди трудоспособного возраста составляют более половины случаев инвалидности, а удельный вес диагностики глаукомы в развитой и терминальной стадиях равен 70%. Глаукома занимает лидирующие позиции среди основных причин первичной инвалидности по зрению среди всего населения страны с показателем 17,4–19,2% среди трудоспособного населения.

По исследованиям различных авторов, в странах ЕС распространенность глаукомы нормального давления составляет от 11 до 30% от всех случаев глаукомы, а в Украине – 16% от всех случаев ПОУГ.

Заболевание глаукомой отражается и на социально-экономической сфере. Глобальные ежегодные расходы на ее профилактику и лечение достигают 5,8 млрд долларов США. Социальная значимость объясняется в первую очередь необратимой потерей зрения и, как следствие, снижением или потерей трудоспособности, резким ухудшением качества жизни пациентов [10].

Таким образом, анализ литературы показал, что в мире 60,5 млн человек страдают глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилась на 122% с пиком в 60 лет. В Украине глаукома занимает первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению с показателем распространенности в 612,7 на 100 000 населения в возрасте от 18 лет. Наиболее быстро прогрессирующим видом глаукомы, который приводит к необратимой потере зрения и инвалидизации, является ПОУГ, доля которой составляет 72–96%.

Факторы развития и патогенез первичной открытоугольной глаукомы

Анализ литературы позволил выделить три основные группы факторов, влияющих на возникновение и дальнейшее развитие ПОУГ [43]. Первая группа представлена предиктивными факторами, которые повышают риск ее развития. Сюда можно отнести параметры диска зрительного нерва и показатели полей зрения.

Вторая группа включает прогностические факторы, влияющие на прогрессирование установленной ПОУГ: это возраст, уровень ВГД, отношение диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва в вертикальном и горизонтальном меридианах, степень отклонения центральных полей зрения и центральная толщина роговицы. Особенностью этих факторов является отсутствие причинно-следственных связей [25].

Факторы, непосредственно связанные с развитием ПОУГ путем эволюции уже существующей открытоугольной глаукомы на фоне постоянно повышенного ВГД, формируют третью группу – непосредственно факторы риска. К ним следует отнести: глазное перфузионное давление, состояние микроциркуляторного русла, близорукость, центральную толщину роговицы и кровоизлияния в область диска зрительного нерва [17].

Общей составляющей, которая оказывает существенное влияние во всех группах, является возраст. Возрастными изменениями глаза являются: уменьшение площади просвета трабекулярного пространства и уменьшение водного оттока через большую жесткость перипапиллярной склеры и соединительной ткани lamina cribrosa. Эти процессы приводят к повреждению аксонов головки зрительного нерва. Параллельным патологическим процессом является уменьшение энергоснабжения зрительного нерва из-за возрастной дисфункции митохондрий [40].

Изменения биомеханики глаза, сосудистая дисрегуляция, преимущественно с вазоспазмом, возрастные изменения эндотелия и энергетический дисбаланс приводят к локальным гемодинамическим изменениям [47].

Другим фактором в развитии и эволюции ПОУГ, который рассматривается как механический, является повышение среднего показателя ВГД с его постоянными колебаниями и укорочением уровня осевой длины глаза [50].

Второстепенными факторами риска выступают: семейный анамнез; этническая принадлежность; состояния, которые способствуют постоянно повышенному уровню ВГД; миопия; величина центральной толщины роговицы, псевдоэксфолиации и уменьшение глазного перфузионного давления [49].

Значительное влияние на развитие ПОУГ имеют многочисленные локальные нарушения и системные заболевания. Первые негативно влияют на трофику ткани, из-за спазма сосудов провоцируя рефракционную ошибку, синдром пигментной дисперсии, синдром псевдоотслойки. Системные заболевания, такие как артериальная гипер- или гипотензия, повышение внутричерепного давления, мигрень, различные сосудистые патологии, сопровождаются хронической гипоксией и ангиопатией [32].

Также замечено влияние на развитие ПОУГ эндотелиальных вазоактивных факторов: оксида азота, эндотелина-1, простаглицлина, фактора некроза опухолей (TNF α), нейропептида Y, циклооксигеназы-2 и металлопротеиназы-9 (MMP-9) – из-за способности провоцировать вазоконстрикцию и ишемию зрительного нерва [18].

Еще в 1994 г. Йозеф Фламмер описал первичную дисрегуляцию сосудов как состояние, временно нарушающее адаптацию кровообращения к потребностям тканей. В этом плане в патогенезе развития специфического повреждения ганглионарных нейронов и их отростков при ПОУГ – глаукомной оптической нейропатии (ГОН) – особая роль принадлежит развитию эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) [33].

Эндотелий – биологически активный моноцитарный слой на границе крови и сосудистой стенки, который выполняет множество функций, включая регуляцию тонуса сосудистой стенки, ее проницаемости, реологических свойств крови и гемостаза, клеточной адгезии, пролиферации клеток сосудов, активации тромбоцитов, фибринолиза и воспалительных реакций [44].

Функции эндотелия реализуются через продукцию регуляторных медиаторов. К ним относятся: оксид азота (NO), эндотелин, простаноиды (простаглицлин и тромбоксан), ангиотензин II, тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), фактор von Willebrand (vWF), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин и др.), цитокины (IL-1, -6, -4, -10, TNF α и др.), активные формы кислорода и азота [35].

Физиологическая функция эндотелиальной клетки заключается в синтезе NO из L-аргинина за счет фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, NOS3), которая локализована на клеточной мембране и зависит от кальция и кальмодулина [11]. Образующаяся в пиколярных концентрациях молекула NO, которая имеет липофильные свойства, легко диффундирует через клеточные мембраны в миоциты, где активирует гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний выступает в роли мессенджера в процессах дилатации сосудов через взаимодействие со специфической протеинкиназой, что снижает уровень свободного Ca²⁺ в миоцитах [46].

Поддержание микроциркуляции на достаточном уровне обеспечивается благодаря ингибированию адгезии и агрегации тромбоцитов, ограничению активации коагуляционных механизмов в каскадах взаимодействий тромбомодулин / протеин C, гепарин / антитромбин и плазминоген / плазмин и регуляции фибринолиза за счет синтеза t-PA и PAI-1 [39].

Многочисленные патологические процессы, такие как атеросклероз, воспаление, кардиомиопатия, гипертония и т. д., сопровождаются

формированием ЭДФ [16]. Окислительный стресс, воспаление, дегенерация и пролиферация гликокаликса при метаболических нарушениях являются факторами, которые ускоряют развитие ЭДФ [5]. Механизмы формирования ЭДФ, особенно при ПОУГ, начинаются с повреждения межклеточных контактов эндотелиоцитов и структуры гематофтальмического барьера, что приводит к усилению адгезии лейкоцитов с экстравазацией, индукции прокоагулянтов и антифибринолитических систем [16]. Совокупность вышеприведенных местных патологических процессов на фоне дальнейшего повреждения эндотелия становится причиной прогрессии ЭДФ с развитием гипоксии, воспаления, нарушения микроциркуляции [31].

Мониторинг глаукомы, такой как HUG-5 (Health Utility for Glaucoma-5 sizes), на разных ее стадиях среди мужчин и женщин в возрасте от 40 до 69 лет показал, что выявление генетической предрасположенности к этому заболеванию дает новые возможности для диагностики, ранней профилактики и лечения [24].

Следовательно, при наличии различных этиологических факторов общим проявлением ПОУГ является специфическая глаукомная оптическая нейропатия (ГОН) зрительного нерва [27]. Патогенетические механизмы ее развития во многом схожи с заболеваниями центральной нервной системы, связанными с активацией апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и развитием сосудистой дисрегуляции [7]. Предикторами апоптоза могут выступать в первую очередь сосудистые и метаболические нарушения, которые на фоне иммунных и биохимических сдвигов становятся причиной сжатия аксонов с деформацией решетчатой мембраны склеры. Результатом этого являются нарушение аксоплазматического тока и дальнейший дефицит нейротрофических факторов, что становится непосредственной причиной гибели нейронов [4].

Также стоит отметить другие теории развития ГОН: гидромеханическую, дистрофическую (первичная склеропатия) и теорию ликворной гипертензии [15]. Влияние оксидативного стресса на развитие ПОУГ обусловлено перекисным окислением липидов с накоплением малонового диальдегида и супероксидных анионов в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, пероксисомах. Малоновый диальдегид, реагируя с NO, превращается в пероксинитрит, который является высокореактивной молекулой. Сообщалось о более высокой концентрации малонового диальдегида в водянистой влаге глаза именно у пациентов с глаукомой по сравнению с другими пациентами, подлежащими оперативному лечению катаракты [2, 3, 36].

Влияние ультрафиолетового облучения, токсинов различного происхождения рассматривается в качестве экзогенных факторов в возникновении оксидативного стресса [36].

У пациентов с ПОУГ, по сравнению с контрольной группой, выявлено снижение экспрессии таких антиоксидантов, как супероксиддисмутаза и глутатион-пероксидаза в водянистой влаге глаза. В другом исследовании приведены данные о существенном снижении содержания глутатион-пероксидазы, витаминов С и Е в крови пациентов с ПОУГ [2].

Важное значение в везикулярном транспорте имеет цитозольный белок оптиневрин (OPTN), который рассматривается как

многофункциональный адаптерный белок и имеет высокий уровень экспрессии в трабекулярной сети, цилиарном теле, сетчатке, зрительном нерве. Он является фактором транскрипции и модулирует экспрессию генов клеточного деления, белкового синтеза, в том числе белков – регуляторов апоптоза, включая ядерный фактор каппа-бета (NF- κ B) [41].

Основным регулятором внутриглазного оттока (ВГО) является белок миоцилин (MYOC), который экспрессируется в трабекулярной сети. Он состоит из N-концевого и C-концевого домена. Первый подобен немышечному миозину, а второй – белкам ольфактомедина, который имеет большую склонность к развитию мутаций, повышающих вероятность развития глаукомы [27].

В норме до половины количества MYOC расщепляется кальций-зависимой цистеиновой протеазой – кальпаином II. Физиологической функцией MYOC является обеспечение внутри- и внеклеточных протеолитических процессов [20].

Таким образом, наиболее весомым фактором развития ПОУГ являются повреждение эндотелия с высвобождением эндотелиальных вазоактивных полипептидов и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы. Суммирование негативного воздействия этих процессов с повышенным уровнем ВГД обуславливает нарушение диффузии, кризис микроциркуляции, апоптоз ганглиозных клеток с формированием ГОН.

Влияние полиморфных вариантов генов-кандидатов на развитие первичной открытоугольной глаукомы

В 5% случаев глаукома является моногенным заболеванием и наследуется по Менделевским законам [14]. Четко установленным можно считать факт, что значительная доля случаев ПОУГ является генетически обусловленной и имеет четкую наследственную предрасположенность, которая, по разным оценкам, определяется от 20 до 60% [28].

Одним из генов-кандидатов регуляции программируемой гибели клеток, которая приводит к апоптозу ганглиозных клеток сетчатки, является ген белка-супрессора опухолей TP53 [9]. Важное место в развитии ПОУГ также занимает миссенс-мутация MSH2, которая приводит к дефекту репарации многих генов. Мутации в гене CALM2 обуславливают нарушения экспрессии цитоплазматического кальций-связывающего белка, который обладает сигнальной функцией [23]. Ретикулон-4 выступает в роли непосредственного активатора пролиферации и апоптоза нейронов и эндотелиальных клеток. Мутация в гене RTN4 также приводит к нарушению этих процессов и их активации [29]. Кроме того, мутации этих генов влияют на функционирование дренажной системы глаза, эффективность восстановления белков экстрацеллюлярного матрикса и трабекулярных структур.

В литературе описано влияние мутаций генов миоцилина (MYOC) и оптиневрина (OPTN) на развитие ПОУГ нормального давления [48]. Удельный вес мутаций в гене MYOC составляет 3–4% случаев с уровнем ВГД более 21 мм рт. ст., а в гене OPTN – около 1% с ВГД с уровнем менее 21 мм рт. ст.

Мутации в гене MYOC приводят к удержанию белка MYOC внутри клетки, при этом наблюдается уменьшение оттока водянистой влаги.

Повышение ВГД провоцирует дисфункцию трабекулярной сети и развитие ПОУГ.

Мутации гена MYOC провоцируют появление мутантных или неправильно составленных копий, которые агрегируются в эндоплазматической сети и не секретируются наружу [45]. Одним из доменов MYOC является β -пропеллерный ольфактомедин, который в результате многочисленных мутаций становится менее стабильным и приобретает способность к цитотоксичности.

Миссенс-мутации гена MYOC в кодоне 430 (tyr-430-his) и кодоне 357 (gly-357-val), мутация в кодоне 368 (glu-368-stop) и другие обуславливают синтез аномального белка. Сокращенный белок MYOC плохо растворяется и чрезмерно накапливается в трабекулярной сети, нарушает ее структуру, что приводит к ухудшению оттока внутриглазной жидкости с повышением ВГД. Около 4% случаев ПОУГ были связаны с неправильной сборкой белка MYOC и усиленным воздействием на эндоплазматический ретикулум в трабекулярной сети.

Мутации в гене OPTN косвенно влияют на повреждение ганглиозных клеток из-за нарушения регуляции процессов аутофагии. Мутации гена OPTN обуславливают нарушения аксонального транспорта, пиноцитоз, процессов апоптоза ганглионарных клеток сетчатки. Установлена связь мутаций гена OPTN с ПОУГ, среди которых – замена глутамина на лизин в кодоне 50 (Glu50Lys), гуанина на аденин в кодоне 458 (458G>A), гистидина на аспарагин в кодоне 26 (His26Asp) [41]. Необходимо отметить, что у носителей сочетания мутаций MYOC и OPTN риск ПОУГ многократно увеличен.

На коротком плече 2-й хромосомы выявлен ряд генов-кандидатов (MSH6, MSH2, REL, EPAS1, VRK2, FBXO11, EFEMP1, RTN4, RAB1A, ACTR2, CALM2), которые показали связь с нарушениями строения трабекулярной сети при ПОУГ и гибелью ганглионарных клеток сетчатки [15].

Так, ген REL кодирует белок-онкоген c-Rel, который относится к семейству транскрипционных факторов NF- κ B и, благодаря наличию доменной гомологии, принимает участие в пролиферации клеток. Ген EPAS1 кодирует эндотелиальный PAS-домен, принадлежащий к семейству наддоменов, и контролирует взаимодействие белков, транскрипцию и ангиогенез. Значение гена VRK2 заключается в модуляции миоген-активированной протеинкиназы [45]. Ген FBXO11 модулирует процессы убиквитинации, которые являются основными в процессе присоединения убиквитина к субстрату [26]. Ген EFEMP1 кодирует фибулиноподобный белок внеклеточного матрикса 1, который принадлежит к факторам роста. Влияние мутаций в гене RAB1A на апоптоз является опосредованным изменением регуляции везикулярного транспорта с эндоплазматического ретикулума на комплекс Гольджи. Ген ACTR2 кодирует поверхностно расположенный белок актин 2, который изменением своей формы обеспечивает подвижность клетки. Ген CALM2 является геном семейства кальмодулина и кодирует одноименный кальций-связывающий белок, играет важную роль в трансдукции сигналов и пролиферации. Значение гена MSH6 заключается в репарации ДНК, играет ключевую роль в процессах пролиферации, в частности при ПОУГ.

В разных популяциях показана связь многочисленных (более 80) мутаций генов цитохромов, в частности CYP1B1, с развитием ПОУГ. Есть

данные, что его количественные и качественные изменения становятся причиной энергетического дисбаланса в трабекулярной сети и способствуют развитию ПОУГ [38]. Кроме того, образование аномального цитохрома нарушает процессы детоксикации, метаболизма биологически активных веществ, ксенобиотиков. Так, показано, что нарушение метаболизма 17β -эстрадиола вследствие мутации гена CYP1B1 меняет экспрессию белка MYOC. Установлены ассоциации делеции в гене глутатион-8-трансферазы (c1e1 / c1e1C8TT1) с ПОУГ [45].

Широко распространенной причиной аномально сформированных сосудов и развития сосудистой дисфункции с местной гипертрофией являются мутации гена васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Негативное влияние реализуется через механизм альтернативного сплайсинга пре-мРНК с формированием множественных сплайс-изоформ, в частности VEGF-A, которые могут иметь различные функции, включая ангиогенез.

Показаны ассоциации мутаций гена VEGFA, в частности -460 T / C, с ПОУГ. Также полиморфизмы генов провоспалительных интерлейкинов (особенно TNF α) увеличивают риск ПОУГ. Мутации генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (MMP), также влияют на развитие ПОУГ. MMP активируют провоспалительные цитокины (особенно TNF α) факторами роста, VEGF, что приводит к ремоделированию межклеточного матрикса. Показана патологическая роль MMP-9 в расщеплении коллагена IV типа и нарушении структуры базальной мембраны, что способствует развитию ПОУГ у носителей таких мутаций – полиморфизмов rs1799750 (-1607 1G / 2G) MMP1 и rs17576 генотип G / G MMP-9 [45].

Мутация гена аполипопротеина E APOE (rs449647) нарушает трансликворную передачу липидов и играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Мутация гена BDNF (rs2030324) – мозгового нейротрофического фактора – контролирует жизненный цикл нейронов, из-за изменения синаптической передачи способствует развитию ПОУГ. Мутация гена GRIN2B (rs3764028) приводит к нарушению кодирования NR2B-субъединицы глутаматного NMDA-рецептора и передаче нервного импульса, что связано с развитием и прогрессированием ПОУГ. Мутация гена HSP70-1 (rs1043618) приводит к нарушению свертываемости синтезированных белков de novo и транслокации белков-предшественников в органеллы [34].

Мутации гена OPA1, кодирующего белок динамин-подобную гуанозинтрифосфатазу, расположенную во внутренней мембране и межмембранном пространстве митохондрий, приводят к изменению структуры митохондриальных крист, блокаде мембраны митохондрий и их апоптозу. Мутации генов митофузина-1 и -2 (MFN1, MFN2) изменяют процессы слияния и разделения митохондрий, тем самым способствуя развитию аксональной нейропатии [13].

Мутации в генах CYP1B1 и PARL вызывают структурные и функциональные изменения в молекуле белка из-за нарушения распределения водородных связей, локального электростатического потенциала и активности гидролаз и протеаз в ядре и внутренней мембране митохондрий. Мутации генов SOD2, SRBD1, GST, NOS3, TNF α и TP53 повышают склонность к развитию ПОУГ [22].

Все перечисленные факторы имеют место в развитии как ПОУГ, так и ЭДФ, что обосновывает выбранное направление научных исследований. В плане исследований генетических полиморфизмов внимание привлекает полиморфизм s1799983 (G894T, Glu298Asp) гена NOS3. Его минорная аллель Т ассоциирована со снижением активности eNOS. Этот полиморфизм гена NOS3 локализован на 7-й хромосоме (chr7: 150999023; GRCh38.p12). Полиморфизм NOS3 rs1799983 представляет собой миссенс-мутацию, при которой предковый триплет GAT (кодирует аспарат) меняется на GAG / GAA (кодируют глютамин) – 89T> A, G [30]. Частота минорной аллели составляет в среднем 0,176 по результатам программы «1000 геномов», фаза 3.

Другим перспективным полиморфизмом гена NOS3 для изучения влияния на развитие ПОУГ является rs2070744 (T-786C NOS3) с генной локализацией 7q36.1 (7: 150992991; GRCh38). Полиморфизм локализуется в интроне гена и является фактором риска для развития коронарного спазма и протективным для метаболического синдрома. Частота минорной аллели составляет в среднем 0,23 по результатам программы «1000 геномов», фаза 3.

По данным когортного исследования «случай – контроль» А.А. Kondkar и соавт. (2020), минорная аллель Т rs1799983 была значимо связана с ПОУГ у мужчин Саудовской Аравии [21]. Риск существенно увеличивался при его сочетании с аллелью С rs2070744. W.A. Emam и др. (2014) показали, что генотип СС Т-786C NOS3 (rs2070744) связан с повышенным риском развития ПОУГ у женщин-египтянок, а пониженный уровень NO (по содержанию нитратов / нитритов в крови) может играть роль в развитии ПОУГ [12].

По данным исследования J.H. Kang и соавт. (2010, 2011), женщины – носители минорного варианта Т полиморфизма Glu298Asp NOS3 были в группе повышенного риска по ПОУГ [8]. В другом исследовании тех же авторов (2011) показано, что связь между артериальной гипертензией и ПОУГ зависела от вариантов полиморфизма Т-786C NOS3 (rs2070744).

Результаты группы исследователей из Бразилии (Т. Magalhães da Silva и др., 2012) показали, что гаплотип C/G полиморфизмов Т-786C и Glu298Asp NOS3 выявил связь с риском ПОУГ в общем анализе и среди женщин, а также для пациентов, у которых ПОУГ развилась в возрасте старше 52 лет. С другой стороны, исследования J. Weiss и соавт. (2012) показали отсутствие связи полиморфизмов NOS3 с гипер- и нормотензивной глаукомой.

Таким образом, анализ литературы продемонстрировал перспективность исследования роли ЭДФ и полиморфизма гена NOS3 для развития ПОУГ. Определение связи полиморфных вариантов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мире насчитывается около 60,5 млн людей с глаукомой, 20% из которых имеют неизлечимую стадию, а частичная утрата трудоспособности из-за глаукомы за последние 25 лет увеличилось на 122% с пиком в 60 лет. Распространенность глаукомы в Украине достигает 612,7 на 100

тыс. населения и выходит на первое место среди инвалидизирующих заболеваний по зрению. Первое место по показателю необратимой потери зрения, что является причиной инвалидности, занимает ПОУГ, доля которой среди всей патологии органа зрения составляет более 5%. Наиболее весомым фактором развития ПОУГ является повреждение эндотелия с высвобождением эндотелиальных вазоактивных полипептидов и снижением продукции эндотелиальной NO-синтазы. Суммирование негативного воздействия этих процессов с повышенным уровнем ВГД обуславливает нарушение диффузии, кризис микроциркуляции, апоптоз ганглиозных клеток с формированием ГОН. Генетическая детерминированность возникновения и прогрессирования ПОУГ позволяет выделить ряд генов-кандидатов. Значительный научный интерес представляет полиморфизм гена NOS3 из-за его влияние на формирование ЭДФ. Определение связи полиморфизмов rs1799983 и rs2070744 с развитием и прогрессированием ПОУГ, клиническими проявлениями заболевания позволит усовершенствовать ее раннюю диагностику и профилактику осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Veselovskaya Z., Khommer A., Bezdetko P., Bezkorovajjnaya I., Nedzvecz'ka G., Drozhzhina N. (2019) Glaucoma and dry eye disease: current topical treatment options. *Ophthalmology*, vol. 8 (453), pp. 32–5.
2. Serdiuk V. (2013) Investigation of the level of products of oxidative damage to proteins and lipids in the lacrimal fluid and chamber moisture in patients with POAG under conditions of the use of neurotropic drugs. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*, no 2 (116), pp. 168–177.
3. Serdiuk V. (2013) Investigation of the level of glutamate in the lacrimal fluid and chamber moisture in patients with POAG in conditions of the use of neurotropic drugs. *Kharkov surgical school*, no 4 (61), pp. 65–68. [ross.moyu]. Available at: <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/download/4/4-2013-pdf>.
4. Serdiuk A., Mogilevskij S. (2019) Progression of glaucomatous optic neuropathy after various types of antiglaucomatous operations. *Bulletin of problems of biology and medicine*, vol. 2 (154), no 4, pp. 195–9. doi: 10.29254 / 2077-4214-2019-4-2-154-195-199
5. Ali H. (2020) SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomed. Pharmacother.*, vol. 127, pp. 110129. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110129
6. Bertaud S., Aragno V., Baudouin C., Labbé A. (2019) Le glaucome primitif à angle ouvert [Primary open-angle glaucoma]. *Rev Med Interne.*, vol. 40(7), pp. 445–52. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.12.001
7. Bourouki E., Oikonomou E., Moschos M., Siasos G., Siasou G., Gouliopoulos N. (2019) Pseudoexfoliative glaucoma, endothelial dysfunction, and arterial stiffness: the role of circulating apoptotic endothelial microparticles. *J. Glaucoma*, vol. 28(8), pp. 749–55. doi: 10.1097/IJG.0000000000001303
8. Cozma A., Fodor A., Orasan O.H., Vulturar R., Samplelean D., Negrean V. (2019) Pharmacogenetic implications of eNOS polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in cardiovascular drug therapy. *In Viv*, vol. 33(4), pp. 1051–58. doi: 10.21873/invivo.11573
9. Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M., You Y., Graham S.L., Gupta V. (2018) Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16(7), pp. 1018–35. doi: 10.2174/1570159X16666180419121247
10. Cieza A., Keel S., Kocur I., Mccooy M., Mariotti S.P. (2019) *World report on vision. Geneva: World Health Organization.* Available at: https://www.who.int/health-topics/blindness-and-vision-loss#tab=tab_1.
11. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. (2020) Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit. Care Clin.*, vol. 36(2), pp. 307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
12. Emam W.A., Zidan H.E., Abdulhalim B.E., Dabour S.A., Ghali M.A., Kamal A.T. (2014) Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to high-tension primary open-angle glaucoma in an Egyptian cohort. *Mol. Vis.*, vol. 20, pp. 804–11. PMID: 24940036; PMCID: PMC4057245
13. Dorn G.W. (2020) Mitofusin 2 dysfunction and disease in mice and men. *Front. Physiol.*, vol. 11, pp. 782. doi: 10.3389/fphys.2020.00782
14. Efendieva M.H., Budzinskaya M.V., Kadyshch V.V., Zinchenko R.A., Savochkina O.A., Pupysheva A.D. (2019) Molekuliarno-geneticheskie aspekty vozrastnoi makuliarnoi degeneratsii i glaukomy [Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma]. *Vestn. Oftalmol.*, vol. 135(3), pp. 121–7. doi: 10.17116/oftalma2019135031121
15. Eliseeva N.V., Churnosov M.I. (2020) Polnogenomnye issledovaniya pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma]. *Vestn. Oftalmol.*, vol. 136(5), pp. 129–35. doi: 10.17116/oftalma2020136051129
16. Grandt G., Wolfrum C. (2018) Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol.*, vol. 40(2), pp. 215–24. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5

17. Grzybowski A., Och M., Kanclerz P., Leffer C., Moraes C.G. (2020) Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J. Clin Med.*, vol. 9(3), pp. 761. doi: 10.3390/jcm9030761
18. Hoguet A., Chen P.P., Junk A.K., Mruthyunjaya P., Nouri-Mahdavi K., Radhakrishnan S. (2019) The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.*, vol. 126(4), pp. 611–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019
19. Hymes J. (2020) *Glaucoma*. American Optometric Association. Available at: <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-visionconditions/glaucoma?ss=oy>.
20. Kasetti R.B., Phan T.N., Millar J.C., Zode G.S. (2016) Expression of mutant myocilin induces abnormal intracellular accumulation of selected extracellular matrix proteins in the trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57(14), pp. 6058–69. doi: 10.1167/iovs.16-19610
21. Kondkar A.A., Azad T.A., Sultan T., Osman E.A., Almobarak F.A., Al-Obeidan S.A. (2020) Association of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort. *PLoS ONE*, vol. 15(1), pp. e0227417. doi.org/10.1371/journal.pone.0227417
22. Khawaja A.P., Cooke Bailey J.N., Wareham N.J., Scott R.A., Simcoe M., Igo R.P. Jr. (2018) UK biobank eye and vision consortium; NEIGHBORHOOD consortium. Genome-wide analyses identify 68 new loci associated with intraocular pressure and improve risk prediction for primary open-angle glaucoma. *Nat. Genet.*, vol. 50(6), pp. 778–82. doi: 10.1038/s41588-018-0126-8
23. Kotta M.C., Sala L., Ghidoni A., Badone B., Ronchi C., Parati G. (2018) Calmodulinopathy: a novel, life-threatening clinical entity affecting the young. *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 5, pp. 175. doi: 10.3389/fcvm.2018.00175
24. Kennedy K., Podbielski D., Nanji K., Muratov S., Ahmed I., Xie F. (2019) Disease-specific preference-based measure of glaucoma health states: HUG-5 psychometric validation. *J. Glaucoma*, vol. 28(7), pp. 593–600. doi: 10.1097/JG.0000000000001267
25. Lee J.Y., Akiyama G., Saraswathy S., Xie X., Pan X., Hong Y.K. (2021) Aqueous humour outflow imaging: seeing is believing. *Eye*, vol. 35(1), pp. 202–15. doi: 10.1038/s41433-020-01215-0
26. Liu Q., Aminu B., Roscow O., Zhang W. (2021) Targeting the ubiquitin signaling cascade in tumor microenvironment for cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22(2), pp. 791. doi: 10.3390/ijms22020791
27. Lieberman R.L. (2019) How does a protein's structure spell the difference between health and disease? Our journey to understand glaucoma-associated myocilin. *PLoS Biol.*, vol. 17(4), pp. e3000237. doi: 10.1371/journal.pbio.3000237.
28. Liu Y., Allingham R.R. (2017) Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.*, vol. 160, pp. 62–84. doi: 10.1016/j.exer.2017.05.002
29. Long S.L., Li Y.K., Xie Y.J., Long Z.F., Shi J.F., Mo Z.C. (2017) Neurite outgrowth inhibitor b receptor: a versatile receptor with multiple functions and actions. *DNA Cell Biol.*, vol. 36(12), pp. 1142–50. doi: 10.1089/dna.2017.3813
30. Luo Z., Jia A., Lu Z., Muhammad I., Adenrele A., Song Y. (2019) Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.*, vol. 95(1125), pp. 361–71. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136396
31. Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J.M., Aldasoro M., Victor V.M., Mauricio M.D. (2019) Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, pp. 8563845. doi: 10.1155/2019/8563845
32. McMonnies C.W. (2017) Glaucoma history and risk factors. *J. Optom.*, vol. 10(2), pp. 71–8. doi: 10.1016/j.optom.2016.02.003
33. Mudassar I.B., Yew K.K., Thambiraja R., Sulong S., Ghulam R.A., Ahmad T.L. (2019) Microvascular endothelial function and primary open angle glaucoma. *Ther. Adv. Ophthalmol.*, vol. 11, pp. 2515841419868100. doi: 10.1177/2515841419868100
34. Platzler K., Yuan H., Schütz H., Winschel A., Chen W., Hu C. (2017) GRIN2B encephalopathy: novel findings on phenotype, variant clustering, functional consequences and treatment aspects. *J. Med. Genet.*, vol. 54(7), pp. 460–70. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104509
35. Picciano A.L., Crane B.R. (2019) A nitric oxide synthase-like protein from *Synechococcus* produces NO/NO₃ from l-arginine and NADPH in a tetrahydropterin- and Ca²⁺-dependent manner. *J. Biol. Chem.*, vol. 294(27), pp. 10708–19. doi: 10.1074/jbc.RA119.008399
36. Pinazo-Duran M.D., Shoaib-Nia K., Zanon-Moreno V., Sanz-Gonzalez S.M., Del Castillo J.B., Garcia-Medina J.J. (2018) Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16(7), pp. 903–18. doi: 10.2174/1570159X15666170705101910.
37. Quigley H.A., Broman A.T. (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 90(3), pp. 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224. PMID: 16488940; PMCID: PMC1856963
38. Shah B.R., Xu W., Mraz J. (2019) Cytochrome P450 1B1: role in health and disease and effect of nutrition on its expression. *RSC Advances.*, 9:21050–62. doi: 10.1039/C9RA03674A
39. Shimokawa H., Godo S. (2020) Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 127(2), pp. 92–101. doi: 10.1111/bcpt.13377
40. Stahon K.E., Bastian C., Griffith S., Kidd G.J., Brunet S., Baltan S. (2016) Age-related changes in axonal and mitochondrial ultrastructure and function in white matter. *J. Neurosci.*, vol. 36(39), pp. 9990–10001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1316-16.2016
41. Swarup G., Sayyad Z. (2018) Altered functions and interactions of glaucoma-associated mutants of optineurin. *Front. Immunol.*, vol. 9, pp. 1287. doi: 10.3389/fimmu.2018.01287
42. Tham, Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, vol. 121(11), pp. 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
43. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. European Glaucoma Society. Available at: www.eyes.org.
44. Vargas-Valderrama A., Messina A., Mitjavila-Garcia M.T., Guenou H. (2020) The endothelium, a key actor in organ development and hPSC-derived organoid vascularization. *J. Biomed. Sci.*, vol. 27(1), pp. 67. doi: 10.1186/s12929-020-00661-y
45. Wang H., Li M., Zhang Z., Xue H., Chen X., Ji Y. (2019) Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int. J. Mol. Med.*, vol. 43(2), pp. 671–81. doi: 10.3892/ijmm.2018.3992
46. Wetzschureck N., Strilic B., Offermanns S. (2019) Passing the vascular barrier: endothelial signaling processes controlling extravasation. *Physiol. Rev.*, vol. 99(3), pp. 1467–1525. doi: 10.1152/physrev.00037.2018
47. Wiącek M.P., Modrzejewska M., Zaborski D. (2020) Age-related changes in retrobulbar circulation: a literature review. *Int. Ophthalmol.*, vol. 40(2), pp. 493–501. doi: 10.1007/s10792-019-01176-8
48. Wiggs J.L., Pasquale L.R. (2017) Genetics of glaucoma. *Hum. Mol. Genet.*, 26(R1):R21–R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184
49. Youngblood H., Hauser M.A., Liu Y. (2019) Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.*, vol. 188, pp. 107795. doi: 10.1016/j.exer.2019.107795
50. Zhou K., Shang X., Wang X.Y., Wang X.J., Cheng H.H., Hu H.S. (2019) Risk factors for visual field loss progression in patients with primary open-angle glaucoma in Wenzhou area. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, vol. 55(10), pp. 777–84. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.10.009

Подана/Submitted: 12.04.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: oleksiisaev@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.036>
УДК 617

Гузун О.В.¹, Бездетко П.А.², Храменко Н.И.¹, Коновалова Н.В.¹, Бушуева Н.Н.¹

¹ Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

² Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Guzun O.¹, Bezdetko P.², Khramenko N.¹, Konovalova N.¹, Bushueva N.¹

¹ Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Распространенность цифрового напряжения глаз украинских студентов и возможности его снижения

The Prevalence of Digital Eye Strain of Ukrainian Students and the Possibility of its Reduction

Резюме

Проведен анализ распространенности цифрового напряжения глаз (Digital Eye Strain (DES)) студентов Украины (320 студентов) в период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.).

Проведено комплексное обследование и лечение 70 студентов (140 глаз) вследствие DES в возрасте от 18 до 25 лет: 1-я группа – 26 студентов (52 глаза) и 2-я группа – 44 (88 глаз). Всем студентам был проведен курс лазерстимуляции (ЛС) с использованием диодного лазера (10 ежедневных сеансов выполнялись на приборе СМ-4.3, $\lambda=650$ нм, $W=0,4$ мВт/см², $t=300$ с). Студентам 2-й группы после ЛС был рекомендован в течение 3 месяцев витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф® Форте по 1 капсуле 1 раз в день.

Распространенность цифрового напряжения глаз с более чем 6 симптомами в этой выборке студентов достигает 84,4%, что связано с молодым возрастом (18–25 лет), высокой зрительной нагрузкой и активным использованием гаджетов и компьютеров в период дистанционного обучения. Такая высокая распространенность цифрового напряжения глаз подчеркивает важность проведения информационных мероприятий и способствует введению целевых обследований среди студентов.

Курс лечения, включающий прием витаминно-антиоксидантного комплекса формулы AREDS с ресвератролом и витамином D₃, позволяет значимо улучшить остроту зрения, повысить резервы аккомодации, снизить спазм внутриглазных сосудов за счет нормализации баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС и значительно облегчить либо устранить имеющиеся симптомы цифрового напряжения глаз.

Ключевые слова: цифровое напряжение глаз, компьютерный зрительный синдром, распространенность, диодная лазерная стимуляция, Нутроф® Форте, COVID-19.

Abstract

An analysis of the prevalence of Digital Eye Strain (DES) among Ukrainian students (320 students) during the COVID-19 pandemic was made.

A comprehensive examination and treatment of 70 students (140 eyes) with to DES at the age of 18 to 25 years, was carried out. Group 1 consisted of 26 students (52 eyes) and group 2 – of 44

(88 eyes). All students underwent a course of laser stimulation (LS) using a diode laser (10 daily sessions were performed on a CM-4.3 device, $\lambda=650$ nm, $W=0.4$ mW/cm², $t=300$ s). The students of the 2 group were recommended additionally after LS to use for 3 months the vitamin-antioxidant complex Nutrof® Forte, 1 capsule once a day.

The prevalence of Digital Eye Strain with more than 6 symptoms reaches 84.4% in this sample of students, which is associated with a young age (18–25 years old), hard and long visual work and active use of digital gadgets and computers during distance learning. This high prevalence of DES underlines the importance of awareness raising and encourages the introduction of targeted screening for DES among students.

The course of treatment, including the intake of a vitamin-antioxidant complex of the AREDS formula with resveratrol and vitamin D₃, can significantly improve visual acuity, increase accommodation reserves, reduce spasm of intraocular vessels by normalizing the balance of the functioning of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system and significantly reduce or even eliminate the existing Digital Eye Strain symptoms.

Keywords: Digital Eye Strain, computer vision syndrome, prevalence, diode laser stimulation, Nutrof® Forte, COVID-19.

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин «компьютерный зрительный синдром» (КЗС) (Computer Vision Syndrome) был предложен еще в 1997 году Американской ассоциацией оптометристов. Однако цифровой мир быстро расширился за пределы настольного компьютера. Появилось понятие «цифровое напряжение глаз» (Digital Eye Strain (DES)), которое описывается как физический дискомфорт, ощущаемый после времяпрепровождения перед мониторами.

В настоящее время проблема дискомфорта, вызванного DES, стала еще актуальнее из-за дистанционного обучения в связи с пандемией COVID-19. Повсеместное использование компьютеров, планшетов, мобильных смарт-устройств стало более длительным, в связи с чем у студентов во всем мире увеличилось напряжение зрения, памяти, внимания и мыслительных процессов [1].

Различные проявления, возникающие у студентов в связи с длительным использованием цифровых устройств, трансформируются в симптомы DES, в первую очередь когда визуальные требования к данной задаче превышают зрительные возможности студента для комфортного выполнения этой задачи. Распространенность DES среди студентов-медиков Саудовской Аравии в 2020 году составила 97,3% [2]. Исследование Gammon Y. в 2021 году показало распространенность порядка 94,5% при наличии 6 симптомов и более 6 часов работы за компьютером [1].

Доказано, что DES чаще всего сопряжен с другими функциональными расстройствами. Немаловажную роль в прогрессировании DES играет состояние шейного отдела позвоночника и вегетативной нервной системы. 86% студентов-медиков в Египте, использующих цифровые технологии длительное время, жалуются по крайней мере на один симптом, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3], 77%

имеют различные нарушения опорно-двигательного аппарата [4, 5]. Поэтому наблюдение пациентов с DES должно проводиться комплексно.

Некорригированные или недокорригированные проблемы со зрением могут быть серьезными факторами, усугубляющими зрительные жалобы при работе со смартфоном [6].

Зрительное перенапряжение при длительной работе за компьютером приводит к нарушению функции цилиарной мышцы и спазму аккомодации, к замедлению или даже нарушению необходимых обменных процессов в структурах глаза, что, в свою очередь, проявляется клиникой DES. Доказано, что через 4 часа работы у пользователей компьютеров проявляются изменения со стороны зрительного анализатора в виде снижения остроты зрения, усиления рефракции, уменьшения показателей аккомодации. Развитие астенопии снижает не только зрительную функцию, но и качество жизни, связанное с ней.

Непрерывное наблюдение за экраном компьютера тесно связано с уменьшением частоты моргания и увеличением активности аккомодации и конвергенции, что может привести к сухости глаз и астенопии [7, 8].

Известно, что длительное использование дисплеев, малоподвижный образ жизни и диета с дефицитом каротиноидов, витамина D или омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) могут способствовать появлению синдрома сухого глаза (ССГ) [9–11].

В последнее время в литературе появляется все больше доказательств того, что окислительный стресс может быть причиной клеточного повреждения, которое приводит к заболеваниям глазной поверхности. В то же время многие антиоксиданты, включая пероральный прием незаменимых омега-3 жирных кислот, продемонстрировали облегчение симптомов сухого глаза, снижение скорости испарения слезы у пациентов, страдающих компьютерным зрительным синдромом, ассоциированным с ССГ [12–17].

Было показано, что использование слезозаменителей уменьшает такие симптомы, как усталость, сухость и трудности с фокусировкой при длительном использовании компьютера [18].

Кроме того, в мобильных устройствах используются светодиодные дисплеи. Хотя светодиоды могут обеспечивать передачу изображений с более высоким разрешением, свет короткой длины волны, особенно свет синего диапазона, излучаемый светодиодом, может повредить клетки сетчатки [19, 20]. Следовательно, все эти изменения, происходящие при просмотре монитора компьютера или гаджета, могут преобразоваться в сложные симптомы DES.

Центральная нервная система (ЦНС) имеет самую высокую концентрацию липидов в организме после жировой ткани. Среди этих липидов мозг особенно обогащен полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) – омега-6 и омега-3. Омега-3 жирные кислоты жизненно необходимы для развития мозга. Недавно проведенный метаанализ влияния добавок омега-3 на эффективность когнитивных тестов у молодых людей (участвовало 4247 человек) выявил полезные эффекты препаратов, обогащенных эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК), в областях долговременной и рабочей памяти, а также решения ситуационных проблем [21].

Проведенное японскими авторами исследование потребления докозагексаеновой кислоты (ДГК) у студентов в течение 3 месяцев доказало предотвращение увеличения экстраагрессии во время экзаменационного стресса [22].

Рандомизированное контролируемое исследование 478 пользователей компьютеров с КЗС (>3 часов в день) продемонстрировало положительное влияние диетических добавок с омега-3 жирными кислотами на признаки и симптомы ССГ, при этом у 70% в группе лечения симптомы исчезли через 3 месяца [12].

Данные зарубежной литературы показали, что симптомы DES у студентов отягощаются психоэмоциональным состоянием, условиями окружающей среды и диетическими привычками [23]. Биологическая активность ПНЖК зависит от соотношения потребления омега-6 и омега-3.

В рационе многих студентов преобладают омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, а увеличенное потребление сатурированных и трансжиров (маргарин, жареная пища, картофель фри, чипсы, фастфуд и т. д.) приводит к:

- нарушению обмена липидов в организме;
- гормональному дисбалансу;
- появлению тревожно-депрессивных симптомов.

Несколько исследований, проведенных в Индии, показали, что как дети, так и взрослые испытывают повышенный риск развития цифрового напряжения глаз (DES) и сухости глаз (ССГ) при более частом использовании цифровых дисплеев [24–26].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить распространенность цифрового напряжения глаз украинских студентов в период пандемии COVID-19 и возможности уменьшения его симптомов и проявлений.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 320 студентов для выявления DES. Затем обследовано и проведено лечение 70 студентов (140 глаз) в возрасте от 18 до 25 лет с признаками цифрового напряжения глаз: 1-я группа – 26 студентов (52 глаза), 2-я группа – 44 студента (88 глаз).

Большинство студентов не имели избыточного веса. Более четверти студентов сообщили, что они физически активны, делают упражнения несколько раз в неделю. Более половины опрошенных студентов сообщили об использовании компьютера в течение четырех и более часов в день. Не было статистических различий между студентами с астенопией обеих групп по возрасту, полу, курению или употреблению алкоголя, уровню физической активности, а также выраженности зрительной учебной нагрузки ($p>0,05$).

Всем студентам был проведен курс лазерстимуляции (ЛС) с использованием диодного лазера (10 ежедневных сеансов выполнялись на приборе СМ-4.3, $\lambda=650$ нм, $W=0,4$ мВт/см², $t=300$ с). Студентам 2-й группы после ЛС был рекомендован в течение 3 месяцев витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф® Форте по 1 капсуле 1 раз в день. Всем студентам была рекомендована модификация стиля жизни, учитывающая

рекомендации Американской ассоциации оптометристов (дозированная зрительная нагрузка, включая перерывы в работе с гаджетами согласно правилу «20/20/20»; гимнастика для глаз; сбалансированное питание; достаточный питьевой режим; отказ от алкоголя и курения; физическая активность и полноценный сон) [27]. Также всем студентам, при наличии жалоб на сухость глаз и дискомфорт, было рекомендовано использование слезозаменителя без консервантов и фосфатов Теалоз® Duo по 1 капле 1–4 раза в день, по необходимости.

Функционально-диагностическое обследование до, после и через 3 месяца лечения включало визометрию, рефрактометрию, ультразвуковую диагностику, пахиметрию, биомикроскопию, определение световой чувствительности (СЧ) фотопической афферентной системы, оценку резервов аккомодации (РА) по А.И. Дашевскому, объемные показатели кровенаполнения (RQ, %) и тонуса внутриглазных сосудов (α/τ , %) по данным компьютерной реоофтальмографии (РОГ). Исследование зрачковых реакций производилось с помощью компьютерного пупиллографа ОК2.

Компьютерный зрительный синдром, или цифровое напряжение глаз (DES), среди студентов оценивали с помощью опросника по синдрому компьютерного зрения (CVS-Q) [28].

CVS-Q – это опросник, который заполняется самостоятельно и оценивает частоту и интенсивность 16 симптомов, связанных с использованием цифровых экранов. Считалось, что участники страдают цифровым напряжением глаз, если они набрали ≥ 6 баллов по шкале. С помощью опросников возможно при минимальных затратах времени обследовать большое количество студентов.

Анализ полученных данных проводили с помощью Statistica 10.0 программного обеспечения (StatSoft, Inc.). Результаты выражали как число, процент (%), используя таблицы частот; среднее значение (M) и стандартное отклонение (S). Нормальность непрерывного распределения данных была проверена с помощью теста Шапиро – Уилка. Полученные результаты анализировались с использованием непараметрического теста Уилкоксона, рангового корреляционного анализа Спирмена (rs). Для проверки графической значимости различия между средними в разных группах использовался дисперсионный анализ ANOVA. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведено анкетирование 320 студентов, из которых у 270 (84,4%) мы выявили 6 и более симптомов DES.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Шестнадцать симптомов [28], связанных с DES (головная боль, боль в глазах, тяжелые веки, покраснение глаз, слезотечение, ощущение жжения, сухость глаз, повышенная чувствительность к свету, зуд, чрезмерное мигание, трудности с фокусировкой печатного текста, затуманивание зрения, ощущение, что зрение ухудшается, ощущение инородного тела под веком, двоение, цветные кольца вокруг ярких объектов) были включены в опросник.

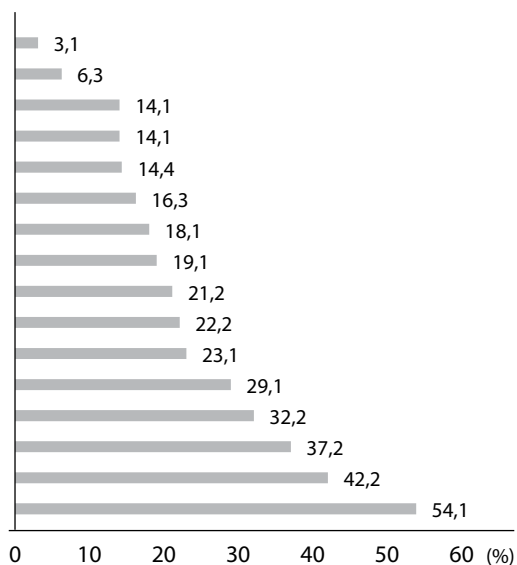


Рис. 1. Превалирование симптомов DES у студентов (320 студентов) (по данным опросника CVS-Q, Seguí M. del M., 2015) [28]

Fig. 1. The prevalence of symptoms of DES among students (320 students) (according to the questionnaire CVS-Q, Seguí M. del M., 2015) [28]

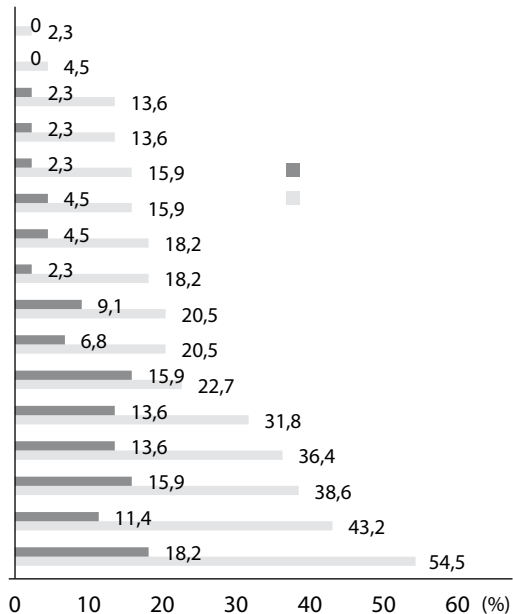
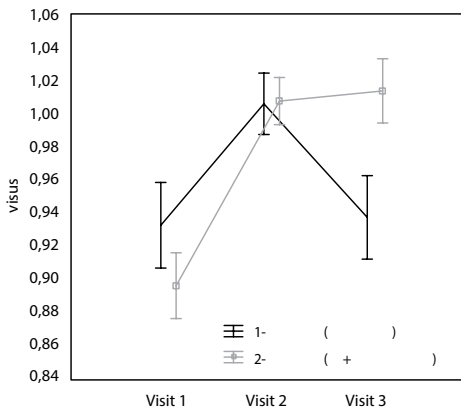
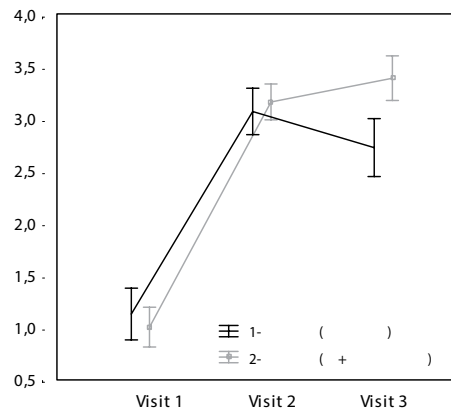


Рис. 2. Динамика симптомов DES у студентов (44 студента) в начале исследования и через 3 месяца приема Нутроф® Форте (Visit 3) (по данным опросника CVS-Q, Seguí M. del M., 2015)

Fig. 2. Dynamics of DES symptoms in students (44 students) at the beginning and after 3 months of Nutrof® Forte intake (Visit 3) (according to the questionnaire CVS-Q, Seguí M. del M., 2015)



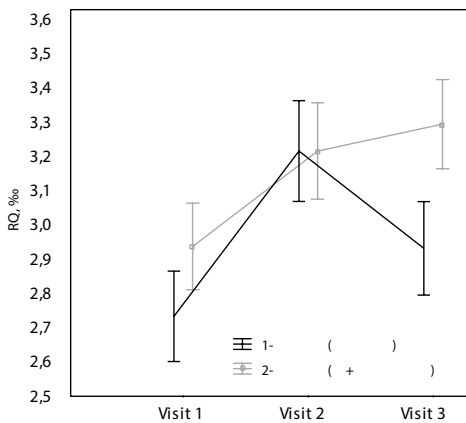
A



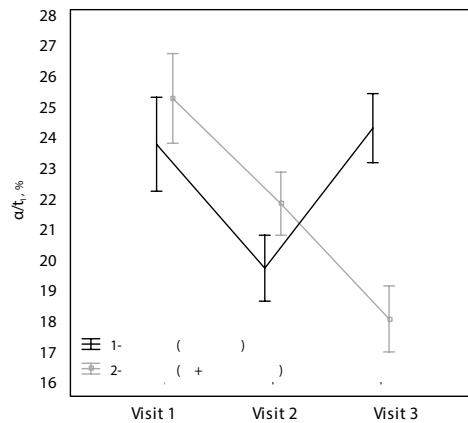
B

Рис. 3. Динамика остроты зрения (А) и резервов аккомодации (В) до лазерной стимуляции (Visit 1), после лазерной стимуляции (Visit 2) и через 3 месяца наблюдения (Visit 3) у студентов с DES. 1-я группа – 26 студентов (52 глаза; только ЛС), 2-я группа – 44 студента (88 глаз; ЛС и прием нутрицевтика на протяжении 3 месяцев)

Fig. 3. Dynamics of visual acuity (A) and accommodation reserves (B) before laser stimulation (LS) (Visit 1), after laser stimulation (Visit 2) and after 3 months of observation (Visit 3) in students with DES. 1 group – 26 students (52 eyes; LS only), 2 group – 44 students (88 eyes, LS and 3 months of nutraceutical intake)



A



B

Рис. 4. Динамика показателей кровенаполнения (RQ, %) (А) и тонуса внутриглазных сосудов (α/t , %) (В) по данным компьютерной реоофтальмографии (РОГ) до лазерной стимуляции (Visit 1), после лазерной стимуляции (Visit 2) и через 3 месяца наблюдения (Visit 3) у студентов с DES. 1-я группа – 21 студент (42 глаза, только ЛС), 2-я группа – 23 студента (46 глаз, ЛС и 3 месяца приема нутрицевтика)

Fig. 4. Dynamics of indices of blood circulation (RQ, %) (A) and tone of intraocular vessels (α/t , %) (B) according to computer rheophthalmography (ROG) data before laser stimulation (Visit 1), after laser stimulation (Visit 2) and after 3 months of observation (Visit 3) in students with DES. 1 group – 21 students (42 eyes, LS only), 2 group – 23 students (46 eyes, LS and 3 months of nutraceutical intake)

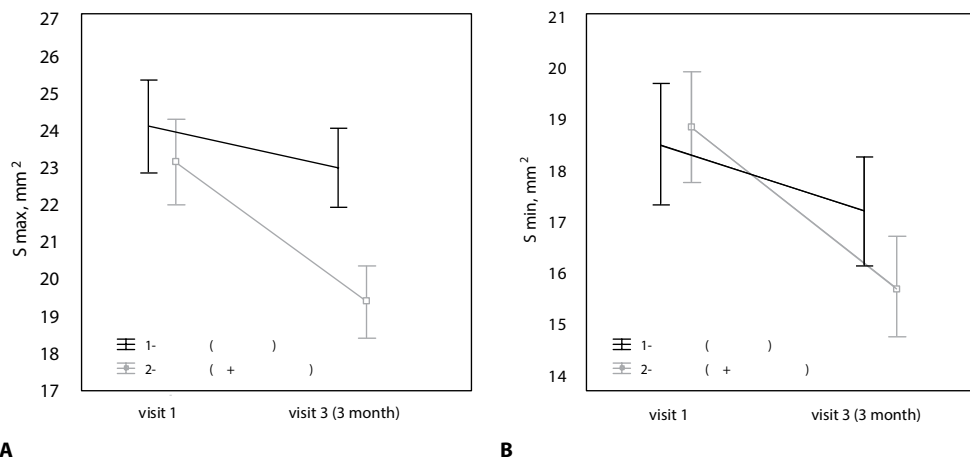


Рис. 5. Динамика максимальной (А) и минимальной (В) площади зрачков по данным пупиллографии до лазерной стимуляции (Visit 1) и через 3 месяца наблюдения (Visit 3) у студентов с DES. 1-я группа – 18 студентов (36 глаз, только ЛС), 2-я группа – 22 студента (44 глаза, ЛС и 3 месяца приема Нутроф® Форте)

Fig. 5. Dynamics of the maximum (A) and minimum (B) pupil area according to pupillography data before laser stimulation (Visit 1) and after 3 months of observation (Visit 3) in students with DES. 1 group – 18 students (36 eyes, LS only), 2 group – 22 students (44 eyes, LS and 3 months of Nutrof® Forte intake)

Результаты подтверждают наличие двух различных групп симптомов и, следовательно, по крайней мере двух различных афферентных путей для симптомов компьютерного зрительного синдрома: 1) внешний фактор включает жжение, раздражение, слезотечение и сухость глаза и, по-видимому, тесно связан с симптомами сухого глаза; 2) внутренний фактор включает боль, напряжение и головную боль, расположенные за глазами [29]. Согласно обзору авторов Blehm С. et al. (2005), имеется четыре типа симптомов (астенопические; связанные с поверхностью глаза; зрительные и экстраокулярные), и их можно подразделить на три основные потенциальные патофизиологические причины (механизмы, связанные с поверхностью глаза; механизмы аккомодации и экстраокулярные механизмы) [30]. Японские авторы сегодня уделяют внимание генетической природе сложных взаимосвязей между симптомами, ассоциированными с КЗС [31].

В нашем исследовании определяется распространенность DES среди украинских студентов в 2020–2021 годах (в период пандемии COVID-19) и оценивается эффективность использования нутрицевтиков при наличии симптомов DES. И результаты показали, что распространенность КЗС/DES в нашей выборке достигла 84,4% (270/320). Таким образом, украинские студенты страдают от негативных последствий чрезмерного использования цифровых устройств. Следует отметить, что высокая распространенность астенопии была обнаружена среди многих студентов в различных странах и до пандемии COVID-19: в Китае – 53,5% [32], Египте – 86% [3], Иране – 70,9% [33] и Ливане – 67,8% [34].

Самым распространенным симптомом в нашем исследовании была головная боль – она встречалась у 54,1% студентов (173/320). Такая закономерность наблюдалась и в других исследованиях, в том числе среди недавно обследованных студентов в Саудовской Аравии с распространенностью головной боли у 68%, у студентов Американского университета Бейрута – 70,6% [2, 34], у студентов-медиков Египта – 46,8% [35]. К сожалению, в литературе не было найдено исследований, оценивающих распространенность головной боли среди украинских студентов.

Головная боль не считалась определяющим симптомом астенопии, если она присутствовала отдельно. Наиболее часто она сочеталась с ощущением жжения у 42,2% (135/320) студентов, покраснения – у 37,2% (119/320) и сухости глаз – у 32,2% (103/320).

В общей сложности, по данным нашего исследования, в конце 2020 года и в 2021 году:

- 97,8% (313/320) студентов испытали хотя бы один симптом, связанный с использованием цифровых устройств;
- 66,9% (214/320) заявили, что частота и интенсивность этих симптомов увеличились с момента начала дистанционного обучения;
- среднее использование цифровых устройств составило $6,7 \pm 3,2$ часа/сутки.

Студенты отметили следующее:

- в среднем на $4,45 \pm 2,51$ часа в день увеличилось использование электронных устройств в связи с дистанционным обучением во время пандемии COVID-19;
- 68,1% (218/320) студентов используют цифровые устройства в основном в образовательных целях (онлайн-классы, задания, вебинары, зум-конференции);
- 66,3% (212/320) студентов заявили, что использование цифровых устройств не позволяет им ложиться спать в оптимальное время.

Вызывает тревогу то, что и наше исследование, и наблюдения других авторов отмечают большое количество студентов (66% обследованных в возрасте до 26 лет), страдающих нарушениями режима сна из-за использования цифровых устройств [36]. Также результаты недавних исследований Wu F. с соавт. (2021) подтверждают, что синий свет дисплеев может вызывать задержку сна и реакции, стимулирующие возбуждение [37].

Длительное воздействие дисплеев связано с уменьшением частоты моргания на 40–60% и с неполной амплитудой моргания [8, 38]. Это приводит к нарушению стабильности прероговичной слезной пленки и, как результат, к ксеротическим изменениям роговицы и конъюнктивы. Данные изменения приводят к развитию ССГ. Важно отметить, что DES является основной причиной развития ССГ у молодых людей [39]. В нашей выборке 64,1% (205/320) студентов имели симптомы, связанные с синдромом сухого глаза. Уменьшение частоты моргания и неполное моргание при работе с цифровыми устройствами ассоциируются с усилением симптомов напряжения глаз [8], усиленным испарением водного слоя слезной пленки и сухостью [40].

Многие студенты жаловались на головную боль (54,1% – 173/320) и боль в глазах (29,1% – 93/320), в меньшей степени – на трудности с фокусировкой текста (19,1% – 61/320), затуманивание и ухудшение зрения

(14,4% – 46/320), двоение в глазах (6,3% – 20/320). Все эти симптомы относятся к общим симптомам астенопии и связаны с сильным воздействием электронного устройства на аккомодацию и конвергенцию [29]. Примечательно, что после трехмесячного приема Нутроф® Форте (рис. 2) 67% (16/24) студентов перестали беспокоить головные боли, у 57% (8/14) исчезли боли в глазах, фокусировать текст лучше смогли 75% (6/8), жалобы на затуманивание и ухудшение зрения исчезли практически у всех исследуемых.

Симптомы сухого глаза после нутриентной терапии и модификации стиля жизни также исчезали у большого процента исследуемых студентов: у 74% (14/19) исчезли ощущения жжения, у 59% и 63% (10/17 и 10/16) – покраснение и сухость глаз соответственно, 67% (6/9) – слезотечение, ощущение инородного тела исчезло у 83% (5/6) студентов (рис. 2).

В общей сложности 23,1% (74/320) студентов заявили, что у них ощущалась тяжесть век. Помимо очевидного факта, что тяжелые веки часто наблюдаются у людей с ССГ, интересно отметить, что 66,3% (212/320) студентов имеют нарушения сна, связанные с использованием цифровых устройств, а тяжесть век может быть проявлением утомляемости из-за плохого сна (этот показатель меньше всего отреагировал на наше лечение). Так, из 22,7% (10/44) студентов только у 6,8% (3/10) студентов ушло ощущение тяжести век.

Согласно многочисленным исследованиям, нарушение режима сна чаще встречается у опрошенных, которые сообщают о более продолжительном времени нахождения за экраном [41].

Однако многие студенты признались, что после курса лечения их работоспособность улучшилась, что позволило им увеличить продолжительность работы/игр за компьютером. И это также негативно отразилось на качестве сна, что, в свою очередь, может частично пояснить невысокий процент уменьшения симптома тяжести век после лечения. Соответственно, всем пациентам с данной жалобой мы рекомендовали нормализовать режим сна и отдыха, а также провести дообследование для выявления возможной дисфункции мейбомиевых желез и ССГ.

В наших результатах мы не могли оценить связь DES с использованием регулируемых экранов, так как только 13,1% (42/320) студентов имели адекватную регулировку рабочего места и требуемые расстояния для просмотра монитора. Практика регулировки экранов, к сожалению, до сих пор не стала обычным явлением, поэтому вполне возможно, что студенты, которые больше всего страдали от напряжения глаз, были теми, кто не выполнял рекомендации по правильной установке экрана.

В недавнем исследовании авторы выявили отрицательную корреляцию между регулярными перерывами в работе и астенопией [34]. Следовательно, регулярные перерывы в использовании цифровых устройств предотвращают зрительный дискомфорт, что также рекомендует и Американская ассоциация оптометристов – так называемое правило «20/20/20» [27]. Большинство студентов не придерживались этих рекомендаций. Регулярные перерывы использовали лишь 27,8% (89/320) студентов. Эти данные демонстрируют, что, несмотря на высокую распространенность DES среди наших студентов, большинство

недостаточно осведомлены о простых методах облегчения или предотвращения их глазных симптомов. Поэтому можно сделать вывод о крайней необходимости распространять информацию о КЗС/DES и методах их коррекции.

Омега-3 ПНЖК являются фундаментальными структурными компонентами клеточных мембран, а также предшественниками для синтеза многих биологически активных веществ. Доказано, что в поддержании здоровья клеток сетчатки участвует ДГК. В экспериментальной модели ПЭС в условиях окислительного стресса было отмечено, что ДГК повышала жизнеспособность клеток ПЭС. Жизнеспособность также повышалась за счет предварительной обработки лютеином и зеаксантином [42]. Также длительное употребление каротиноидов приводит к значительному повышению оптической плотности макулярного пигмента, уменьшению напряжения и усталости глаз, а также улучшению качества сна [43].

Проведенные обследования (Visit 3) показали положительную динамику зрительных функций и работы аккомодационного аппарата глаза, значимо выраженную в группе студентов, принимающих в течение 3 месяцев витаминно-антиоксидантный комплекс Нутроф® Форте (2-я группа) (рис. 3). Также выявлена корреляционная связь между повышением резерва аккомодации (РА) после курса нутриентов и уменьшением симптомов DES ($r_s = -0,48$). В группе контроля (только ЛС без курса нутриентов) отмечено снижение показателей, однако они оставались выше первоначального уровня. Эти данные подтверждают наши предыдущие исследования по улучшению показателей зрительного анализатора у студентов с астиопией со сроком наблюдения 6 месяцев [44].

В наших предыдущих исследованиях было показано, что витаминно-антиоксидантный комплекс формулы AREDS с ресвератролом и витамином D₃ нормализует тонус внутриглазных сосудов у студентов с аккомодативной астиопией и вегетативной дисфункцией [45]. Так и в этом наблюдении через 3 месяца по данным ПОГ (Visit 3) мы отметили тенденцию к улучшению показателей внутриглазного кровенаполнения (RQ) и значительному снижению спазма внутриглазных сосудов (α/t_1) на 17,4% в группе студентов с симптомами DES на фоне 3-месячного курса Нутроф® Форте (рис. 4). Также выявлена прямая корреляционная связь между уменьшением спазма внутриглазных сосудов после 3-месячного курса нутриентов и уменьшением симптомов DES ($r_s = 0,38$). В группе же без нутриентов тонус внутриглазных сосудов показал исходные величины.

Мы также анализировали данные пупиллографии: в группе с нутриентами через 3 месяца наблюдения (Visit 3) отметили уменьшение максимальной и минимальной площади зрачков во время аккомодационной конвергенции в среднем на 16,5% (рис. 5). В группе после курса витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте (2-я группа) выявлена высокая корреляционная связь между максимальной площадью зрачка и симптомами DES ($r_s = 0,64$) и небольшая значимая между минимальной площадью и симптомами DES ($r_s = 0,29$). В группе без нутриентов значимых изменений не отмечено. Согласно нашим данным, происходит нормализация баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС, иннервирующих цилиарную мышцу, на

фоне приема витаминно-антиоксидантного комплекса формулы AREDS с ресвератролом и витамином D₃.

Рекомендации и профилактические меры при использовании цифровых устройств:

- использовать для работы/игр правильную эргономику рабочего места (правильное расстояние в 40–75 см до экрана в зависимости от его размеров, расположение экрана на 20 градусов ниже оси глаз), использовать дополнительные увлажнители воздуха при необходимости и т. д.;
- применять при длительной работе/играх увлажняющие глазные капли без консервантов (например, с трегалозой с дополнительным биопротекторным действием) [46];
- использовать цифровые устройства для работы/игр по возможности не более 4 часов в день;
- делать регулярные перерывы в работе/игре (правило «20/20/20», каждые 20 минут перерыв на 20 секунд, смотреть при этом на расстояние 20 футов, т. е. 6 метров) [27];
- увеличить время пребывания на свежем воздухе и физическую активность [47];
- учитывать правила работы/игры со смартфоном в вечернее время (исключить работу за час до сна) [48, 49];
- нормализовать рацион, увеличив долю овощей, фруктов, а также рыбы и других продуктов, содержащих омега-3 ПНЖК;
- применять витаминно-антиоксидантный комплекс формулы AREDS с ресвератролом и витамином D₃ курсами по 3–6 месяцев [44, 45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность компьютерного зрительного синдрома/цифрового напряжения глаз в выборке украинских студентов во время обследования в конце 2020 и начале 2021 года достигает 84,4%. Это связано с молодым возрастом (18–25 лет), высокой зрительной нагрузкой и активным использованием гаджетов и компьютеров в период дистанционного обучения. Такая высокая распространенность цифрового напряжения глаз подчеркивает важность проведения информационных мероприятий и способствует введению целевых обследований среди студентов.

Курс лечения, включающий прием витаминно-антиоксидантного комплекса формулы AREDS с ресвератролом и витамином D₃, позволяет значительно улучшить остроту зрения, повысить резервы аккомодации, снизить спазм внутриглазных сосудов за счет нормализации баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС, а также значительно облегчить или даже устранить имеющиеся симптомы цифрового напряжения глаз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gammoh Y. (2021) Digital Eye Strain and Its Risk Factors Among a University Student Population in Jordan: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, no 13 (2): e13575. doi: 10.7759/cureus.13575
- Altalhi A.A., Khayat W., Khojah O., Alsalmi M., Almarzouki H. (2020) Computer vision syndrome among health sciences students in Saudi Arabia: prevalence and risk factors. *Cureus*, vol. 12, p. 7060.
- Iqbal M., El-Massry A., Elagouz M., Elzembely H. (2018) Computer vision syndrome survey among the medical students in Sohag University Hospital, Egypt. *Ophthalmic Res*, vol. 8, pp. 1–8.
- David D., Giannini C., Chiarelli F., Mohr A. (2021) Text Neck Syndrome in Children and Adolescents. *International Journal of environmental research and public health*, vol. 18, no 4, p. 1565.
- Borhany T., Shahid E., Siddique W.A., Ali H. (2018) Musculoskeletal problems in frequent computer and internet users. *J Family Med Prim Care*, no 7, pp. 337–339.
- Kucer N. (2008) Some eye symptoms experienced by mobile phone users. *Electromagn Biol. Med*, vol. 27, pp. 205–209.
- Collier J.D., Rosenfield M. (2011) Accommodation and convergence during sustained computer work. *Optometry*, vol. 82, no 7, pp. 434–440.
- Portello J., Rosenfield M., Chu C. (2013) Blink rate, incomplete blinks and computer vision syndrome. *Optom Vis Sci*, vol. 90, pp. 482–487.
- Prabhasawat P., Pinitpuwadol W., Angsriprasert D., Chonpimai P., Saiman M. (2019) Change in tear film and eye symptoms after reading printed and e-books: a cross-sectional study. *Jpn J Ophthalmol*, vol. 63, no 2, pp. 137–144.
- Hanyuda A., Sawada N., Uchino M., Kawashima M., Yuki K. (2020) Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of visual display terminals as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study. *Ocul. Surf*, vol. 18, pp. 43–52.
- Lee J.H., Kim S.J., Byun Y.S., Lee J., Park S.H., Chung S.H. (2020) The Association of Serum Vitamin D Level with the Severity of Dry Eye Parameters in Primary Sjögren Syndrome. *Cornea*, vol. 39, pp. 702–705.
- Bhargava R., Kumar P., Phogat H., Kaur A., Kumar M. (2015) Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*, vol. 38, no 3, pp. 206–210.
- Deinema L.A., Vingrys A.J., Wong C.Y., Jackson D.C., Chinnery H.R. (2017) A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial of Two Forms of Omega-3 Supplements for Treating Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, vol. 124, pp. 43–52.
- Chi S.C., Tuan H.J., Kang Y.-N. (2019) Effects of Polyunsaturated Fatty Acids on Nonspecific Typical Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, vol. 11, p. 942.
- Giannaccare G., Pellegrini M., Sebastiani S., Bernabei F., Roda M. (2019) Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea*, vol. 38, pp. 565–573.
- Kangari H., Eftekhari M.H., Sardari S., Hashemi H., Salamzadeh J. (2013) Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology*, vol. 120, no 11, pp. 2191–2196.
- Pellegrini M., Senni C., Bernabei F., Cicero A.F.G., Vagge A. (2020) The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*, vol. 12, no 4, p. 952.
- Acosta M.C., Gallar J., Belmonte C. (1999) The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Exp Eye Res*, vol. 68, pp. 663–669.
- Jaadane I., Boulenguez P., Chahory S., Carre S., Savodelli M. (2015) Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radic Biol Med*, vol. 84, pp. 373–384.
- Kuse Y., Ogawa K., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. (2014) Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep*, vol. 4, p. 5223.
- Emery S., Häberling I., Berger G., Walitza S., Schmeck K. (2020) Omega-3 and its domain-specific effects on cognitive test performance in youths: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 112, pp. 420–436.
- Hamazaki T., Itomura M., Sawazaki S., Nagao Y. (2000) Anti-stress effects of DHA. *Biofactors*, vol. 13, no 1–4, pp. 41–45.
- Guo F. (2018) Fruit and vegetable consumption and its relation to risk of asthenopia among Chinese college students. *Int J Ophthalmol*, vol. 11, no 6, pp. 1020–1027.
- Bahkir F.A., Grandee S.S. (2020) Impact of the COVID-19 lockdown on digital device-related ocular health. *Indian J Ophthalmol*, vol. 68, no 11, pp. 2378–2383.
- Ganne P., Najeeb S., Chaitanya G., Sharma A., Krishnappa N.C. (2020) Digital eye strain epidemic amid COVID-19 pandemic – a cross-sectional survey. *Ophthalmic Epidemiol*, pp. 1–8.
- Mohan A., Sen P., Shah C., Jain E., Jain S. (2021) Prevalence and risk factor assessment of digital eye strain among children using online e-learning during the COVID-19 pandemic: digital eye strain among kids (DESK study-1). *Indian J Ophthalmol*, vol. 69, pp. 140–144.
- Computer Vision Syndrome (n.d.), from the American Optometric Association. Available at: <https://www.aoa.org/>.
- Segui M. del M., Cabrero-García J., Crespo A., Verdú J., Ronda E. (2015) A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *J Clin Epidemiol*, vol. 68, pp. 662–673.
- Sheedy J.E., Hayes J.N., Engle J. (2003) Is all asthenopia the same? *Optom. Vis. Sci*, vol. 80, pp. 732–739.
- Blehm C., Vishnu S., Khattak A., Mitra S., Yee R.W. (2005) Computer vision syndrome: A review. *Surv. Ophthalmol*, vol. 50, pp. 253–262.
- Yoshimura K., Morita Y., Konomi K. (2021) A web-based survey on various symptoms of computer vision syndrome and the genetic understanding based on a multi-trait genome-wide association study. *Sci Rep*, vol. 11, no 1, p. 9446.
- Xu Y., Deng G., Wang W., Xiong S., Xu X. (2018) Correlation between handheld digital device use and asthenopia in Chinese college students: A Shanghai study. *Acta Ophthalmol*. doi: 10.1111/aos13885
- Hashemi H., Saatchi M., Yekta A. (2019) High Prevalence of Asthenopia among a Population of University Students? *J Ophthalmic Vis Res*, vol. 14, pp. 474–82.
- Touma Sawaya R.I., El Meski N., Saba J.B. (2020) Asthenopia Among University Students: The Eye of the Digital Generation. *J Family Med Prim Care*, vol. 9, no 8, pp. 3921–3932.
- Iqbal M., Said O., Ibrahim O., Soliman A. (2021) Visual Sequelae of Computer Vision Syndrome: A Cross-Sectional Case-Control Study. *J Ophthalmol*. doi: 10.1155/2021/6630286
- Chowdhury A.J., Ghosh S., Hasan M.F., Khandakar K.A.S., Azad F. (2021) Prevalence of insomnia among university students in South Asian Region: a systematic review of studies. *J Prev Med Hyg*, 4: E525–E529.
- Wu F., Wu S., Gui Q., Tang K., Xu Q. (2021) Blue light insertion at night is involved in sleep and arousal-promoting response delays and depressive-like emotion in mice. *Biosci Rep*, no 41 (3): BSR20204033.
- Chu C.A., Rosenfield M., Portello J.K. (2014) Blink patterns: Reading from a computer screen versus hard copy. *Optom. Vis. Sci*, vol. 91, pp. 297–302.
- Sánchez-Valerio M. del R., Mohamed-Noriega K., Zamora-Ginez I., Baez Duarte B.G., Vallejo-Ruiz V. (2020) Dry Eye Disease Association with Computer Exposure Time Among Subjects with Computer Vision Syndrome. *Clin Ophthalmol*, vol. 14, pp. 4311–4317.
- Kim M., Lee Y., Mehra D., Sabater A.L., Galor A. (2021) Dry eye: why artificial tears are not always the answer. *BMJ Open Ophthalmol*, no 6 (1): e000697. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000697
- Patil A., Bhavya, Chaudhury S., Srivastava S. (2019) Eyeing computer vision syndrome: Awareness, knowledge, and its impact on sleep quality among medical students. *Ind Psychiatry J*, vol. 28, no 1, pp. 68–74.
- Leung H.H., Galano J.M., Crauste C., Durand T., Lee J.C. (2020) Combination of lutein and zeaxanthin, and DHA regulated polyunsaturated fatty acid oxidation in H₂O₂-stressed retinal cells. *Neurochem. Res*, vol. 45, pp. 1007–1019.
- Stringham J.M., Stringham N.T., O'Brien K.J. (2017) Macular Carotenoid Supplementation Improves Visual Performance, Sleep Quality, and Adverse Physical Symptoms in Those with High Screen Time Exposure. *Foods*, vol. 6 (7). doi: 10.3390/foods6070047
- Guzun O.V., Khramenko N.I. (2018) Effektivnost' lazernoy stimuliyacii i nutritivnoy terapii v lechenii astenopii studentov [Efficacy of laser stimulation of the retina with subsequent nutrient supplementation for treatment of asthenopia in students]. *J Ophthalmol (Ukraine)*, no 1, pp. 19–25.
- Guzun O.V., Khramenko N.I., Dukhaer Shakir, Bushueva N.M. (2020) Lazernaya stimuliyaciya pri nutritivnoy podderzhke v lechenii akkomodativnoy astenopii u studentov s vegetativnoy disfunktsiej [Laser stimulation with nutritional support in the treatment of accommodative asthenopia in students with autonomic dysfunction]. *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 10, no 3, pp. 284–293.
- Cejka C., Kubinova S., Cejkova J. (2019) Trehalose in ophthalmology. *Histol Histopathol*, vol. 34, no 6, pp. 611–618.
- Wong C.W., Tsai A., Jonas J.B., Ohno-Matsui K., Chen J., Ang M. (2021) Digital Screen Time During the COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom? *Am J Ophthalmol*, vol. 223, pp. 333–337.
- Bezdekto P. (2021) Smartfon naiznanku [Smartphone inside out]. *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 11, no 1, pp. 87–98.
- Krishnan B., Sanjeev R.K., Latti R.G. (2020) Quality of Sleep Among Bedtime Smartphone Users. *Int J Prev Med*, vol. 6, no 11, p. 114.

Подана/Submitted: 06.07.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: olga.v.guzun@gmail.com

Гузун О.В., Задорожный О.С., Артёмов А.В., Елагина В.А.
Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной
академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

Guzun O., Zadorozhnyy O., Artyomov A., Elagina V.
Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine, Odessa, Ukraine

Гистологические изменения внутриглазных структур энуклеированного глаза с увеальной меланомой и вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой после паллиативной диодной транссклеральной циклофотокоагуляции (клинический случай)

Histological Changes in the Intraocular Structures of an Enucleated Eye with Uveal Melanoma and Secondary Painful Neovascular Glaucoma after Palliative Diode Transscleral Cyclophotocoagulation (Clinical Case)

Резюме

В данной статье приводится клинический случай паллиативной диодной транссклеральной циклофотокоагуляции у пациентки Б. 59 лет с увеальной меланомой и вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой с дальнейшим гистопатологическим исследованием отростков цилиарного тела энуклеированного глаза. Показано, что транссклеральная диодная ($\lambda=810$ нм) циклофотокоагуляция с низкими энергетическими параметрами (мощностью 1000 мВт и экспозицией 1,5 с.) приводит к деструктивным изменениям структур отростков цилиарного тела в виде дезорганизации и очаговому коагуляционному некрозу пигментного эпителия, разрушению беспигментного эпителия по данным гистологического исследования, а также может быть выполнена в качестве паллиативного этапа лечения у пациентов с увеальной меланомой и вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой.

Ключевые слова: увеальная меланома, вторичная болезненная неоваскулярная глаукома, диодная транссклеральная циклофотокоагуляция, гистопатологическое исследование отростков цилиарного тела.

Abstract

This article presents a clinical case of palliative diode transscleral cyclophotocoagulation in patient B., 59 years old, with uveal melanoma and secondary painful neovascular glaucoma with further histopathological examination of the processes of the ciliary body in the enucleated eye.

It was shown that transscleral diode ($\lambda=810$ nm) cyclophotocoagulation with low energy parameters ($E=1000$ mW; $t=1.5$ s) leads to destructive changes in the structures of the processes ciliary body in the form of disorganization and focal coagulation necrosis of the pigment epithelium, destruction of the pigmented epithelium according to the data of his, and also can be performed as a palliative stage of treatment in patients with uveal melanoma and secondary painful neovascular glaucoma.

Keywords: uveal melanoma, secondary painful neovascular glaucoma, diode transscleral cyclophotocoagulation, histopathological examination of the processes of the ciliary body.

■ ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома является наиболее частым первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у взрослых. Она достаточно долго может находиться в полости глаза бессимптомно. Меланома хориоидеи с локализацией вблизи диска зрительного нерва окружает его, однако реже инфильтрирует при этом зрительный нерв.

Проведенный ретроспективный анализ за 10 лет наблюдения Eun-Ah Kim с соавт. (2020) показал, что из 374 глаз пациентов с увеальной меланомой на фоне проведения брахиотерапии в 8,6% случаев развилась вторичная открытоугольная глаукома и в 6,7% – неоваскулярная глаукома [1]. Нередко проявление увеальной меланомы маскируется неоваскулярной глаукомой с некомпенсированным внутриглазным давлением и выраженным болевым синдромом [2, 3].

Мы сообщаем о случае лечения пациентки с меланомой хориоидеи, осложненной развитием вторичной неоваскулярной глаукомы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить гистологические изменения внутриглазных структур энуклеированного глаза с увеальной меланомой и вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой после паллиативной диодной транссклеральной циклофотокоагуляции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. в возрасте 59 лет обратилась в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В.П. Филатова НАМНУ» с выраженными болями в правом глазу, виске и правой половине головы. Из анамнеза известно, что 4 месяца назад появились снижение зрения правого глаза, периодически выраженные боли в глазу с тошнотой и рвотой на высоте болевого синдрома. По месту жительства к офтальмологу не обращалась, купировала боли пероральным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Зрение продолжало прогрессивно снижаться, и боли в глазу участились. При осмотре установлено, что выстояния глаз нет, подвижность сохранена в полном объеме. Острота зрения правого глаза соответствовала светоощущению с правильной светопроекцией. Глаз резко болезненный, раздражен, выраженная смешанная сосудистая инъекция, роговица слегка отечна, передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная, рубеоз радужки. В хрусталике субкапсулярные помутнения. Внутриглазное давление правого глаза по данным

электротонаграфии (10,0) больше 40,0 мм рт. ст., при максимально переносимой гипотензивной терапии. Гониоскопическое обследование выявило неравномерно открытый угол с периферическими передними синехиями в нижнем и височном секторах, неоваскуляризацией и нижней плотной пигментацией трабекулярной сети. При офтальмоскопии выявлена высокая отслойка сетчатки, за которой с трудом просматривался узел опухоли аспидного цвета больших размеров, который примыкал к диску зрительного нерва в верхне-наружном квадранте.

Острота зрения левого глаза 1,0 (20/20), передний отрезок без особенностей, в хрусталике субкапсулярные помутнения, на глазном дне патологических изменений не обнаружено. Внутриглазное давление левого глаза 18,0 мм рт. ст.

Данные ультразвукового исследования позволили в режиме В-сканирования выявить в верхне-наружном квадранте пристеночное среднеэхогенное бугристое внутриглазное образование высотой до 8,8 мм с протяженностью основания до 19,5 мм, распространяющееся до диска зрительного нерва. В витреальной полости тотально отслоенная ретина (рис. 1).

Основной диагноз: меланома хориоидеи правого глаза. Сопутствующий диагноз: вторичная неоваскулярная болезненная глаукома правого глаза. Отслойка сетчатки. Начальная катаракта обоих глаз. ИБС. ХСН 1-й ст., I функциональный класс, гипертоническая болезнь II стадии. Хронический холецистит, ремиссия.

При обследовании соответственно с протоколом лечения признаков метастазирования меланомы в другие органы выявлено не было.

Поскольку опухоль, согласно классификации C.L. Shields (2013), относилась к опухолям большого размера, пациентке была предложена энуклеация правого глаза [4]. Диагноз был неожиданным для пациентки, она отказалась от операции. Учитывая наличие некомпенсированной вторичной неоваскулярной глаукомы с выраженным болевым синдромом и недостаточную эффективность максимальной медикаментозной гипотензивной терапии, пациентке в качестве паллиативного симптоматического лечения было предложено проведение диодной

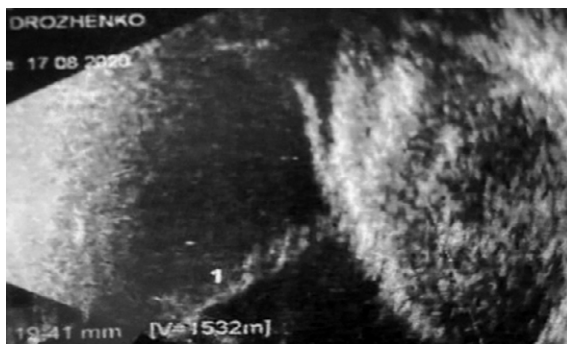


Рис. 1. Пациентка Б. Ультразвуковое В-сканирование правого глаза

Fig. 1. Patient B. Ultrasound B-scan of the right eye

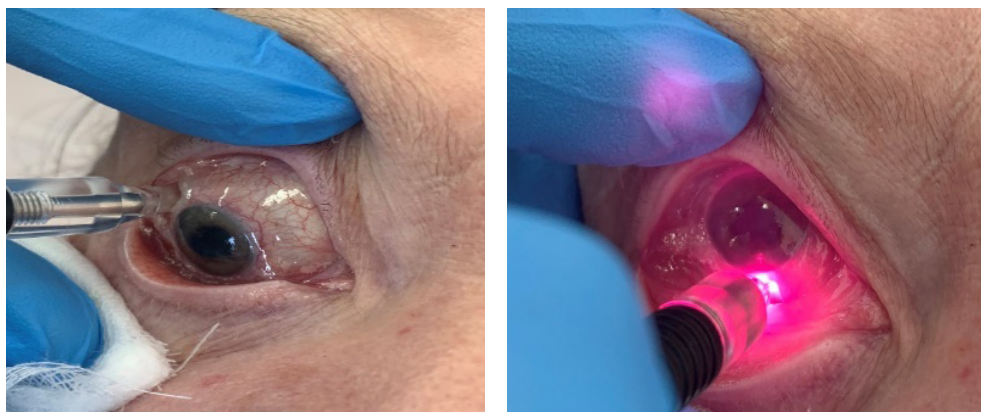


Рис. 2. Пациентка Б. Процедура проведения диодной транссклеральной ЦФК

Fig. 2. Patient B. The procedure for performing out diode transscleral CPC

транссклеральной циклофотокоагуляции (ЦФК), на которое она дала устное и письменное информированное согласие. Диодная транссклеральная ЦФК выполнялась с использованием контактного волоконно-оптического G-зонда, прикрепленного к полупроводниковому лазерному блоку Vitra 810 (Qusutel Medical, с мощностью 1000 мВт, экспозицией 1,5 с., воздействием на 360° в 1–1,5 мм от лимба, избегая носовисочного меридиана. Было выполнено 30 лазерных воздействий (рис. 2).

Для прицельного расположения лазерного зонда при выполнении диодной транссклеральной ЦФК была визуализирована зона отростчатой части цилиарного тела во всех квадрантах глазного яблока способом инфракрасной диафаноскопии, ширина которой составила в среднем 2,1 мм [5].

После выполнения диодной транссклеральной ЦФК была продолжена гипотензивная терапия (инстилляцией комбинированного препарата β -блокаторов и ингибиторов карбоангидразы по 1 капле 2 раза в день и бримонидина (Люксфен®, глазные капли) по 1 капле 2 раза в день, внутрь ингибитор карбоангидразы (в форме таблеток по 1 таблетке 2 р/д), а также назначалась инстилляцией нестероидного противовоспалительного средства в виде раствора индометацина (Индоколлир® 0,1% глазные капли). Глазные капли Индоколлир® 0,1% – единственный в Украине 0,1% раствор индометацина топического действия с высокой проникающей способностью и хорошей переносимостью.

Согласно гистологической картине, деструктивные изменения затрагивают в основном беспигментный эпителий отростков цилиарного тела и прилежащий к нему слой пигментных клеток. Т. е. общая ширина повреждения находится в пределах 30 мкм, исходя из известных размеров этих клеточных слоев. Это непосредственный прямой эффект. Отдаленные изменения (например, в области зубчатой линии) не связаны с прямым повреждающим эффектом, скорее они связаны с нарушением микроциркуляции, которое мы отмечаем.

Если говорить о глубине проникновения лазерного луча, то в области отростков она составляет примерно 1,5–2 мм, в зависимости от направления и исходя из известной толщины склеры и цилиарного тела в этой проекции.

Были получены все соответствующие формы согласия пациентки. В анкете пациентка дала согласие на публикацию изображений и другой клинической информации в медицинском журнале с соблюдением анонимности.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На следующий день после диодной транссклеральной ЦФК болевой синдром был полностью купирован. ВГД правого глаза составило 22,0 мм рт. ст., левого 18,0 мм рт. ст. Острота зрения обоих глаз оставалась прежней.

Наблюдения через 7 дней: правый глаз спокоен, ВГД стабилизировано (22,0–24,0 мм рт. ст.), боли отсутствуют, пациентка психологически подготовлена к энуклеации правого глаза. Дала согласие и подписала информационное согласие.

После системной клинической оценки и исключения системного поражения через 7 дней после первичного обращения была проведена энуклеация правого глаза. Послеоперационный период протекал без осложнений, проведено успешное протезирование правого глаза.

Гистопатологическое исследование подтвердило диагноз: меланома сосудистой оболочки смешанного клеточного типа, преимущественно эпителиоидного, со значительным содержанием пигмента. Микроскопически определялись интрасклеральная инвазия опухоли, некрозы, кровоизлияния в опухоль. Опухолевый узел с распространением в области экватора и перипапиллярным ростом.

Микроскопическое исследование среза показало инфильтрацию хориоидальной ткани опухолью, расположенной в виде пучков удлиненных веретеновидных клеток с везикулярными ядрами и обильным содержанием меланина, в толще опухоли отмечались кровоизлияния, имелся перипапиллярный рост опухоли.

Меланома хориоидеи представляет собой злокачественную пигментную опухоль нейроэктодермальной природы и имеет высокий удельный вес среди всех первичных внутриглазных злокачественных опухолей [6].

При выборе метода лечения учитываются размеры опухоли, ее локализация, наличие осложнений и отдаленных метастазов. Энуклеация обычно рекомендуется при больших опухолях с распространением вокруг зрительного нерва и при плохом зрительном прогнозе [7]. В редких случаях пациент отказывается от энуклеации, особенно если у него имеется болевой синдром. У нашей пациентки диагноз увеальной меланомы правого глаза был выставлен впервые, предложенная энуклеация вызвала выраженную психоэмоциональную реакцию с неготовностью к хирургическому лечению. В таких случаях необходимо оказать пациенту помощь по купированию болевого синдрома. Традиционная медикаментозная терапия дает неполный и кратковременный эффект. Одним из возможных вариантов снижения ВГД и купирования болевого синдрома может быть транссклеральная ЦФК.

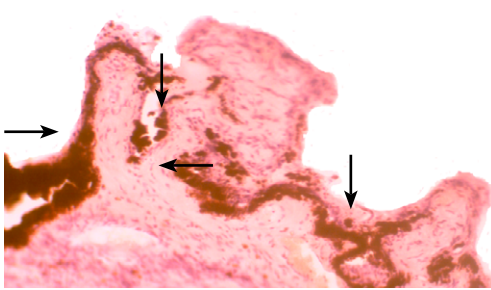


Рис. 3. Деструктивные изменения в области отростков цилиарного тела. Горизонтальными стрелками отмечены очаги деструкции пигментного эпителия. Вне зон деструкции отмечается дезорганизация пигментного листка. Вертикальными стрелками отмечены массивные очаги коагуляционного некроза, среди которых видны остатки клеточного материала разрушенного беспигментного эпителия. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$

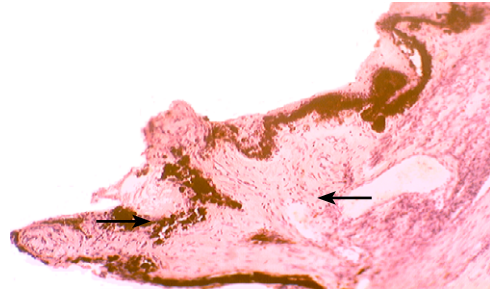


Рис. 4. Деструктивные изменения в области отростков цилиарного тела. Резко расширенные сосуды у основания цилиарного тела (стрелки). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 200$

В оценке эффективности проведенного лечения помимо клинических данных в современных условиях значимым критерием является качество жизни пациента [8, 9].

Современная медицина рассматривает качество жизни как конечную цель реализации сложного комплекса медицинских, психологических, духовных и социальных программ помощи пациентам.

Наиболее частой серьезной проблемой исследования качества жизни пациентов с увеальной меланомой были беспокойство по поводу рецидива заболевания (41%) [10], их внешний вид и психосоциальная адаптация. Поэтому непрерывное долгосрочное психосоциальное лечение необходимо с момента постановки диагноза [11]. Так и у нашей пациентки первично выставленный диагноз «увеальная меланома с болезненной неоваскулярной глаукомой правого глаза» с предложенной энуклеацией вызвал выраженную психоэмоциональную реакцию с неготовностью к оперативному лечению.

В выборе тактики лечения мы опирались на данные, полученные Eun-Ah Kim с соавт. (2020) при лечении вторичной неоваскулярной глаукомы, возникающей после лучевой терапии с сохраненными зрительными функциями [1]. С этой целью сегодня предложены циклодеструктивные методы [12], которые являются более щадящими в лечении таких пациентов с меньшим количеством послеоперационных осложнений по сравнению с традиционными хирургическими методами (например, имплантацией шунта) и предполагают более низкий риск метастазов, местных рецидивов, как указано в руководствах European glaucoma society и других авторов [2, 13]. Диодная транссклеральная ЦФК применяется для более точной, хорошо контролируемой и избирательной коагуляции тканей цилиарного тела, сохраняя при этом соседние структуры глаза [14].

Учитывая отказ пациентки от энуклеации при наличии выраженно-го болевого синдрома, сильную воспалительную реакцию глаза и высокое некомпенсированное ВГД, было получено согласие пациентки и выполнена диодная транссклеральная ЦФК. На следующий день наблюдения болевой синдром был полностью купирован. ВГД составило 21,0 мм рт. ст. Характерная ранняя клиническая реакция на циклофотокоагуляцию с помощью диодного лазера заключается в значительном снижении ВГД в течение первых нескольких дней с минимальным количеством осложнений [15].

После выполнения диодной транссклеральной ЦФК была продолжена местная и общая гипотензивная терапия, а также, учитывая гистологические исследования Tan NYQ с соавт. (2019) о том, что диодная транссклеральная ЦФК вызывает значительное перилимбальное воспаление конъюнктивы [16], в процессе лечения также назначался курс нестероидных противовоспалительных препаратов, включающий инстилляции раствора индометацина (Индоколлир® 0,1% глазные капли по 1 капле 4 раза в день). Благодаря тому, что Индоколлир® 0,1% обладает выраженным пролонгированным анальгетическим и противовоспалительным действием, он снижает активность циклооксигеназы – фермента, участвующего в процессе образования простагландинов (медиаторов воспаления). Боль была купирована, и пациентка уехала домой, жалобы сохранились только на снижение зрения правого глаза, и пациентка спокойно смогла все обдумать, посоветоваться с близкими и пройти дообследование. Через 7 дней она была психологически готова к энуклеации правого глаза.

Проведены патогистологическое исследование опухолевого узла, а также оценка структурных изменений переднего отрезка глаза после диодной транссклеральной ЦФК.

В большинстве опубликованных экспериментальных исследований для циклофотокоагуляции использовался Nd:YAG-лазер, а не диодный лазер [17, 18].

В настоящее время в клинике для транссклеральной ЦФК используется Nd:YAG лазер с $\lambda=1064$ нм и диодный лазер с $\lambda=810$ нм. Последний обеспечивает селективное поглощение лазерного излучения увеальным меланином, более глубокую коагуляцию цилиарного тела при большей энергии воздействия.

При анализе данных литературы отмечено, что для эффективного транссклерального очагового повреждения цилиарного тела при помощи диодного лазера необходима энергия импульса лазерного излучения 2,5–4,5 Дж. В нашем исследовании для достижения эффекта транссклеральной ЦФК использовалась энергия диодного лазера в 1,5 Дж, что незначительно выше, чем энергия в импульсе для Nd:YAG лазера (0,8 Дж).

В работе Brancato R. (1991) и его коллег по воздействию диодного лазера у кроликов исследовались энуклеированные глаза только в одной временной точке, через 24 часа после циклодеструкции [19], в то время как Mc Kelvie P.A. (2002) изучал человеческие глаза после энуклеации в более длинных интервалах – от 2 недель до 4 лет после циклодеструкции [20]. Основной патологией глаз кроликов через 24 часа был коагуляционный некроз эпителия и стромы pars plicata,

а также сосудистый стаз и тромбоз. Это хорошо коррелирует с более поздними стадиями потери цилиарных отростков со скоплением пигмента и истощением сосудов, наблюдаемыми исследователями в энуклеированных человеческих глазах [20].

Мы проанализировали рандомизированные исследования Moussa K. с соавт. (2020), которые провели гистологическое исследование цилиарного тела после воздействия диодной транссклеральной ЦФК на кадаверных глазах [21]. На макропрепарате исследователи отметили выраженные депигментированные лазерные ожоги, наблюдаемые исключительно в *pars plana*, а также грубый очевидный разрыв ткани. Гистологическое исследование показало расщепление цилиарного эпителия, отделение пигментного цилиарного эпителия от стромы, коагуляцию коллагена и разрушение стромы цилиарного тела, а также полнослойное разрушение цилиарного эпителия. Авторы в своей работе использовали высокую мощность лазерного воздействия в одной коагуляции 6–8 Дж (1500–2000 мВт, 4000 мс).

В нашей работе гистологическое исследование после энуклеации глаза с увеальной меланомой и вторичной болящей неоваскулярной глаукомой показало, что диодная транссклеральная ЦФК связана с гораздо меньшим повреждением внутриглазных структур при достижении желаемого эффекта, по сравнению с данными Moussa K. с соавт. (2020) [21]. Учитывая, что мы работали на низких энергиях (1,5 Дж в одном воздействии, 30 воздействий с суммарной энергией за сеанс 45 Дж), видимых повреждений (на макропрепарате) радужной оболочки и цилиарного тела не наблюдалось. При гистологическом исследовании в области отростков цилиарного тела наблюдались очаги деструкции пигментного эпителия. Вне зон деструкции отмечается дезорганизация пигментного листка с массивными очагами коагуляционного некроза, среди которых видны остатки клеточного материала разрушенного беспигментного эпителия (рис. 3, 4), что объясняет деструкцию отростков цилиарного тела, приводящую к уменьшению секреции внутриглазной жидкости.

Расширение сосудов у основания цилиарного тела (рис. 4) может объяснять улучшение венозного оттока и уменьшение застойных явлений в цилиарном теле, что сопровождается снижением ВГД в первые дни после лазерного воздействия [15]. Данные гистологического исследования подтверждают наши предыдущие результаты (Чечин П.П. с соавт., 2018) изучения внутриглазного кровообращения у пациентов с абсолютной глаукомой послетранссклеральной ЦФК Nd:YAG лазером, которая вызывала уменьшение объемного кровенаполнения в бассейне сосудов цилиарного тела на 34% и снижение тонических свойств этих сосудов на 11% [22].

Гистологическое повреждение *pars plicata* было оценено как умеренное (1/3–2/3 разрушенных отростков). Можно предположить отсутствие таких возможных осложнений, как гипотония глазного яблока и фтизис в более поздние сроки наблюдения. Резюмируя, можно заключить, что воздействие более низких энергетических параметров при неоваскулярной болезненной глаукоме, что рекомендуют и другие авторы, приводит к гораздо более тонким анатомическим изменениям, что может объяснить относительно хороший профиль безопасности диодной транссклеральной ЦФК [23]. Однако при этом позволяет клинически

добиться значимого снижения ВГД, уменьшения воспалительного процесса и купирования болевого синдрома в первые дни после лечения. Мы не смогли наблюдать отдаленные результаты воздействия диодной транссклеральной ЦФК у пациентки с увеальной меланомой и вторичной неоваскулярной болезненной глаукомой, однако риск повторного лазерного лечения у наблюдаемых пациентов (то есть недостаточного лечения) менее значим, чем риск гипотонии впоследствии.

Учитывая неоднородность расположения цилиарного тела и возможность варьировать по отношению к лимбу в зависимости от осевой длины, проводимая инфракрасная диафаноскопия с транспальпебральным освещением дает возможность визуализировать тень цилиарного тела на склере и оценить ширину его структур [24]. Визуализация проекции *pars plicata* цилиарного тела на склере по всей окружности глаза дает возможность точно установить зонд диодного лазера в проекции цилиарных отростков при проведении диодной транссклеральной ЦФК. В нашем случае длина *pars plicata* составила в среднем 2,1 мм, выражено сужаясь с назальной и темпоральной сторон, что соответствует данным гистологического исследования (210 мкм) [5].

В заключение можно сказать, что диодная транссклеральная ЦФК может быть применена как дополнительный шаг перед выбором тактики лечения (консервативное или хирургическое) в сложных случаях некомпенсированной болезненной неоваскулярной глаукомы, подобных тому, который представлен в этой статье, тем самым обеспечивая минимально инвазивный вариант, который может быть предложен как метод паллиативного лечения болезненной неоваскулярной глаукомы у пациентов с увеальной меланомой.

В рамках паллиативного этапа лечения на фоне применения транссклеральной диодной циклофотокоагуляции у пациентов с увеальной меланомой, вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой обоснованным является применение топических нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в виде индометацина (Индоколлир® 0,1% глазные капли).

■ ВЫВОДЫ

Транссклеральная диодная (810 нм) циклофотокоагуляция с низкими энергетическими параметрами (мощностью 1000 мВт и экспозицией 1,5 с.) приводит к деструктивным изменениям структур отростков цилиарного тела в виде дезорганизации и очаговому коагуляционному некрозу пигментного эпителия, разрушению беспигментного эпителия по данным гистологического исследования.

Транссклеральная диодная (810 нм) циклофотокоагуляция у пациентов с увеальной меланомой, вторичной болезненной неоваскулярной глаукомой может быть выполнена в качестве паллиативного этапа лечения.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала и его обработка, транссклеральная циклофотокоагуляция, написание текста, редактирование – О.В. Гузун; концепция и дизайн исследования, редактирование – О.С. Задорожный; гистологические исследования, написание текста – А.В. Артёмов; энуклеация глаза, сбор материала, написание текста, редактирование – В.А. Елагина.

Authors' contribution: research concept and design, material collection and processing, transscleral cyclophotocoagulation, text writing, editing – Guzun O.; concept and design of the study, editing – Zadorozhnyy O.; histological examinations, writing of the text – Artyomov A.; enucleation of the eye, collecting material, writing text, editing – Elagina V.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

RAF IND-UA2103-071-01

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim Eun-Ah, Salazar Diana, McCannel Colin A. (2020) Glaucoma After Iodine-125 Brachytherapy for Uveal Melanoma: Incidence and Risk Factors. *Journal of Glaucoma*, vol. 29, issue 1, pp. 1–10.
2. Camp D.A., Yadav P., Dalvin L.A. (2019) Glaucoma secondary to intraocular tumors: mechanisms and management. *Curr Opin Ophthalmol.*, vol. 30, issue 2, pp. 71–81.
3. Vempuluru V.S., Jakati S., Krishnamurthy R. (2020) Glaucoma as the presenting sign of intraocular tumors: beware of the masquerading sign. *International Ophthalmology*, vol. 40, pp. 1789–1795.
4. Shields C.L., Kaliki S., Livesey M. (2013) Association of ocular and oculodermalmelanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol.*, vol. 131, no 8, pp. 993–1003.
5. Zadorozhnyy O., Huzun O., Kustryn T. (2019) Prysylina transskleralnoi lazerna koahuliatsiya tsyliarnoho tila u khvorykh vtorynnoi neovaskuliarnoi hlaukomoii [Targeted transscleral laser coagulation of the ciliary body in patients with secondary neovascular glaucoma]. *Oftalmol. zhurn.*, no 4, pp. 3–7.
6. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. (2007) Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*, vol. 114, no 12, pp. 2309–2315.
7. Bell D.J., Wilson M.W. (2004) Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control*, vol. 11, no 5, pp. 296–303.
8. Donovan K., Sanson-Fisher R.W., Redman S. (1989) Measuring quality of life in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 7, no 7, pp. 959–968.
9. Rulli E., Quaranta L., Riva I. (2018) Italian Study Group on QoL in Glaucoma Visual field loss and vision-related quality of life in the Italian primary open angle glaucoma study. *Sci Rep.*, vol. 8, no 1, p. 619.
10. Barker C.A., Kozlova A., Shouhartari A.N. (2020) Quality of Life Concerns in Patients with Uveal Melanoma after Initial Diagnosis. *Ocul Oncol Pathol.*, vol. 6, no 3, pp. 184–195.
11. Frenkel S., Rosenne H., Briscoe D. (2018) Long-term uveal melanoma survivors: measuring their quality of life. *Acta Ophthalmol.*, vol. 96, no 4, pp. 421–426.
12. Piirtola A., Puska P., Kivelä T. (2014) Red Laser Cyclophotocoagulation in the Treatment of Secondary Glaucoma in Eyes with Uveal Melanoma. *Journal of Glaucoma*, vol. 23, issue 1, pp. 50–55.
13. (2017) European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition-Chapter 2: classification and terminology supported by the EGS foundation. *Br J Ophthalmol.*, vol. 101, no 5, pp. 73–127.
14. Denis P., Aptel F., Rouland J.F. (2015) Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 56, no 2, pp. 1089–1096.
15. Gaasterland D., Pollack I.P. (1992) Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, vol. 90, pp. 225–46.
16. Tan N.Y.Q., Ang M., Chan A.S.V. (2019) Transscleral cyclophotocoagulation and its histological effects on the conjunctiva. *Sci Rep.*, vol. 10, no 9 (1), p. 18703.
17. Echelman D.A., Nasisse M.P., Shields M.B. (1994) Influence of exposure time on inflammatory response to neodymium:YAG cyclophotocoagulation in rabbits. *Arch Ophthalmol.*, vol. 112, pp. 977–81.
18. Chechyn P., Vyt V., Huzun O. (2018) Hystomorfologicheskiye izmeneniya sklery y tsyliarnoho tela posle transskleralnoi kontaktno-kompressyonnoi neodimiovoy lazernoi koahuliatsiy [Histomorphological changes in the sclera and ciliary body after transscleral contact-compression neodymium laser coagulation]. *Oftalmol. Zhurn.*, no 2, pp. 41–44.
19. Brancato R., Leoni G., Trabucchi G. (2004) Histopathology of continuous wave neodymium:yttrium aluminum garnet and diode laser contact transscleral lesions in rabbit ciliary body. A comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 32, pp. 1586–92.
20. McKelvie P.A., Walland M.J. (2002) Pathology of cyclodiode laser: a series of nine enucleated eyes. *Br J Ophthalmol.*, vol. 86, no 4, pp. 381–386.
21. Mousa K., Feinstein M., Pekmezci M. (2020) Histologic Changes Following Continuous Wave and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study. *Transl Vis Sci Technol.*, vol. 9, no 5, p. 22.
22. Chechyn P., Huzun O., Khramenko N. (2018) Effektivnost neodimiovoy transskleralnoi lazertsyukloahuliatsiy y yzmeneniye krovoobrashcheniya hlaza u bol'nyh s absol'utnoy hlaukomoii [Efficiency of neodymium transscleral laser cyclocoagulation and changes in eye blood circulation in patients with absolute glaucoma]. *Oftalmol. zhurn.*, no 2, pp. 34–39.
23. Murphy C.C., Burnett C.A., Spry P.G. (2003) A two centre study of the dose-response relation for transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br J Ophthalmol.*, vol. 87, pp. 1252–1257.
24. Zadorozhnyy O., Korol A., Nevskaya A. Ciliary body imaging with transpalpebral near-infrared transillumination (Pilot study). *Klinika ochna*, vol. 3, pp. 184–186.

Подана/Submitted: 12.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: olga.v.guzun@gmail.com

Коновалова Н.В.¹, Храменко Н.И.¹, Гузун О.В.¹, Слободяник С.Б.¹, Ковтун А.В.²

¹ Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМНУ, Одесса, Украина

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Konvalova N.¹, Khramenko N.¹, Guzun O.¹, Slobodyanik S.¹, Kovtun A.²

¹ The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Клинические особенности течения заболевания и лечения зрительного нерва как осложнения COVID-19

Clinical Features of the Course of Optic Nerve Disease
as a Complication COVID-19

Резюме

Проанализировано два клинических случая осложнений со стороны глаз, возникших у больных после перенесенного COVID-19. В обоих случаях вирусного воспаления возникла острая сосудистая оптиконеуропатия. Оба пациента ранее не жаловались на патологию со стороны глаз и считали себя полностью здоровыми. Использование в лечении кроме стероидных противовоспалительных средств Карбарутина (комбинации троксерутина и карбазохрома) позволило значительно улучшить состояние сосудистого русла, добиться улучшения зрительных функций и получить позитивный клинический эффект.

Ключевые слова: COVID-19, острая сосудистая оптиконеуропатия, Карбарутин.

Abstract

Two clinical cases of eye complications that occurred in patients after COVID-19 were analyzed. In both cases, viral inflammation caused acute vascular optic neuropathy in both eyes. Patients had not previously complained of pathology of the eyes and generally considered themselves healthy. The use in treatment, in addition to steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the drug Carbarutin (a combination of troxerutin and carbazochrome), improved the condition of blood vessels, has anti-inflammatory and antioxidant effects with increased weakness of the capillary walls.

Keywords: COVID-19, Acute Vascular Optical Neuropathy, Carbarutin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Причиной вспышки массового заболевания пневмонией в Китае в конце 2019 г. стал новый COVID-19. Болезнь распространялась очень быстро, и это привело к ее стремительному эпидемическому распространению не только в пределах Китая, но и в других странах мира, вызвав пандемию. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в феврале

2020 г. определила этот вид заболевания как болезнь COVID-19. Вирус, который вызывает COVID-19, приводит к развитию тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), который ранее назывался 2019-nCoV. В феврале 2020 г. Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology – ACC) выпустила клинический бюллетень, посвященный кардиологическим последствиям текущей эпидемии нового коронавируса COVID-19 (коронавирусная болезнь-2019). Клинический бюллетень содержит информацию об эпидемии COVID-19 и оценку кардиоваскулярных последствий, которые были задокументированы у лиц с COVID-19. Агрессивный возбудитель SARS-CoV-2 атакует не только легкие, но и сердце, нервы, мозг, сосуды, глаза, почки и кожу. По состоянию на 1 декабря 2020 г., по сообщениям ВОЗ, было зарегистрировано более 61 800 000 подтвержденных случаев COVID-19, в том числе 1 400 000 смертей [1].

COVID-19 имеет широкий спектр клинических проявлений – от бессимптомного течения до тяжелой пневмонии, а также различных внелегочных поражений. Последствия могут быть настолько серьезными, что будут требоваться месяцы реабилитации, потому что новый вирус поражает не только легкие, но и сердечно-сосудистую систему, систему пищеварения, мочевую систему и нервную систему пациента. Специалисты интенсивной терапии должны координировать ведение пациентов, нуждающихся в экстракорпоральной поддержке кровообращения, с вено-венозной и вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией [2].

Патологоанатомы Университетской больницы Цюриха при вскрытии умерших от COVID-19 обнаружили, что воспаляется весь клеточный слой внутри кровеносных и лимфатических сосудов (эндотелия) различных органов. Исследователи пришли к выводу, что SARS-CoV-2 приводит к общему воспалению в эндотелии через рецепторы ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) [3]. Эти рецепторы в большом количестве обнаружены в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, в легких – на альвеолярных эпителиальных клетках II типа, а также на эндотелии сосудов и других клетках [4], что может привести к тяжелым нарушениям микроциркуляции, которые повреждают сердце, вызывают легочную эмболию и окклюзии сосудов в мозге и глазах. По данным исследователей, нервные клетки служат воротами для вируса в центральную нервную систему. Кроме ACE2, выявлено еще 11 возможных рецепторов SARS-CoV-2, в частности ASGR1 и KREMEN1, что может объяснять мультиорганность поражений при COVID-19 [5].

Наличие гипоксии у пациентов, больных COVID-19, может привести к развитию ишемии [6]. Согласно новому исследованию, гамбургские ученые обнаружили при вскрытии, что одним из возможных последствий заболевания COVID-19 является нарушение процесса свертывания крови и эмболия [7]. Оптическая ишемическая невропатия относится к наиболее тяжелым клиническим проявлениям глазного ишемического синдрома, при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении заканчивается инвалидностью [8]. Критерием достижения необходимого уровня оказания медицинской помощи может быть повышение остроты зрения, изменения поля зрения и влияние медикамента на гемодинамику глаза и мозга [9, 10].

Назначение препаратов, которые стабилизируют атеросклеротические бляшки, может обеспечить дополнительную защиту пациентам с ССЗ во время больших вспышек (статины, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ацетилсалициловая кислота), однако такие методы лечения необходимо выбирать индивидуально для каждого пациента. Наше внимание привлекло капилляростабилизирующее средство Карбарутин. Карбарутин – это комбинация троксерутина и карбазохрома, которая направлена на лечение сосудистых заболеваний и геморрагических синдромов при повышенной слабости стенок капилляров. Оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, подавляет гиалуронидазу. Предотвращает окисление гиалуроновой, аскорбиновой кислоты и адреналина, подавляет перекисное окисление липидов. Троксирутин (витамин Р4) является биофлавоноидом, который уменьшает повышенную проницаемость и ломкость капилляров и предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток. Кроме этого, оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антигеморрагическое, противовоспалительное, венотонизирующее действие. Уменьшает отек, улучшает трофику, улучшает микроциркуляцию и микрососудистую перфузию и облегчает другие симптомы, связанные с нарушением оттока лимфатической жидкости. Также усиливает ангиопротекторное действие витамина С и выполняет и активизирует синтез гиалуроновой кислоты (мукополисахариды, отвечающие за прочность стенок сосудов).

■ ЦЕЛЬ

Выявить особенности клинического течения и лечения заболевания зрительного нерва как осложнения COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является открытым, проведено в рамках выполнения научно-исследовательской тематики «изучить эффективность нейротропного действия пиримидиновых нуклеотидов на ганглиозные клетки сетчатки и аксоны зрительного нерва у больных эндогенным передним увеитом на основе учета уровня нейротрофических факторов в периферической крови, температурного режима поверхности глаза в проекции цилиарного тела», согласно Хельсинкской Декларации о нравственном регулировании медицинских исследований, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, а также соответствующим законам Украины.

Исследования выполнены при информированном согласии пациентов у 2 человек (мужчин), которые находились на обследовании и лечении в отделе воспалительной патологии глаза ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины». Все в анамнезе перенесли COVID-19. На момент лечения и обследования иммуноглобулин М (IgM) на острое коронавирусное воспаление у всех было негативный и положительные на IgG в качественном иммуноферментном анализе SARS-CoV-2 (положительное значение $>1,0$). Рентген грудной клетки – без особенностей.

Диагноз «ишемическая невропатия зрительного нерва» ставили согласно Международной классификации 10-го пересмотра (2019 г.), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения (1990–2020 гг.), на базе рекомендаций рабочей группы стандартизации номенклатуры «ишемическая невропатия зрительного нерва», основываясь на данных анатомической локализации первичного очага воспаления, патморфологии, типе течения увеита, активности воспаления [11].

Пациенты получали лечение по протоколу этической комиссии Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины (2012), утвержденному Национальной академией медицинских наук Украины (основной протокол по диагностике и лечению больных «воспалительные заболевания глаза», принятый на основании общих рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням и по эпидемиологии здравоохранения по ведению пациентов разных возрастных групп с инфекцией, март 2018 г.). Схема лечения включала нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды. Всем пациентам назначили Карбарутин 3,0 мышечно 15 инъекций. Продолжительность пребывания пациентов с острой сосудистой оптической нейропатией составляла 15 дней.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приведем клинические примеры.

Больной Ч., 1988 года рождения, перенес COVID-19. На 3-и сутки после появления симптомов заболевания (повышение температуры тела, затруднение дыхания, снижение зрения на обоих глазах). Диагноз при поступлении: оба глаза – ишемическая невропатия зрительного нерва, неврит зрительного нерва (сосудистый). Острота зрения: правый глаз – 0,6, не корректирует; левый глаз – 0,1, не корректирует.

Правый глаз – склера белая, лимб не распространен, роговица прозрачная, сферическая, зрачок подвижный. Диск зрительного нерва гиперемированный, границы нечеткие, ишемический отек и кровоизлияния вокруг диска, артерии извилистые, в макулярной зоне размытый рефлекс (рис. 1А). Левый глаз – роговица прозрачная, сферическая. Плавающее помутнение в стекловидном теле. Диск зрительного нерва гиперемирован, отек у диска, границы размыты, кровоизлияния у диска зрительного нерва, в макулярной зоне размытый рефлекс (рис. 1В).

Поперечное сечение В-сканирования ОКТ показало гиперрефлексивные поражения на уровне внутренних слоев плексиформных и ганглиозных клеток сетчатки. ОКТ показала гиперрефлексивность на уровне заднего гиалоида стекловидного тела, соответствующего витрииту. На правом глазу толщина сетчатки в центральной зоне не изменена, на левом глазу наблюдается истончение в фовеальной зоне (98 мкм) и центральной области сетчатки (184 мкм) (рис. 2А, рис. 2В). Зафиксирован значительный отек слоя нервных волокон зрительного нерва в среднем до 218 нм и 688 нм соответственно на правом и левом глазу, который через 1 месяц после лечения в среднем уменьшился до 139 нм и 156 нм (соответственно на правом и левом глазу) (рис. 2С, рис. 2Д).

Результат анализа ОСТ-А показывает наличие зон гипоперфузии во всех слоях сетчатки, которая более выражена на левом глазу, особенно во внутренних слоях сетчатки и в слое хориокапилляров, хотя явных

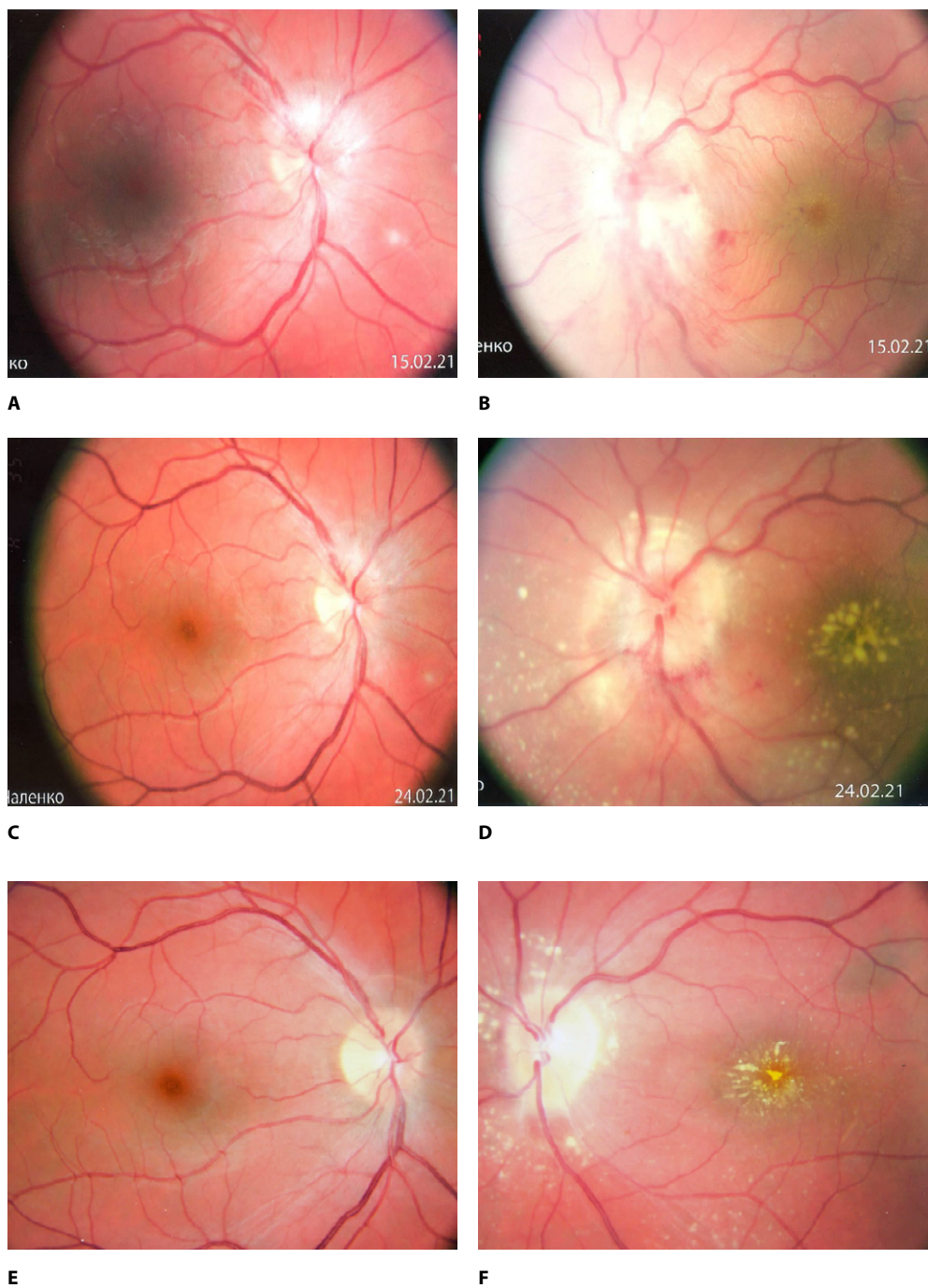
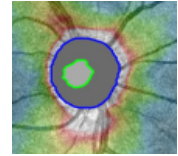
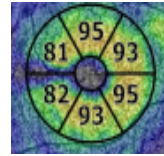
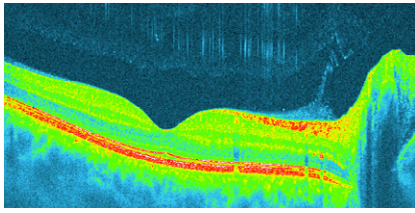


Рис. 1. Динамика состояния глазного дна больного Ч.: до лечения – правый глаз (А), левый глаз (В), после лечения – правый глаз (С), левый глаз (D); через 1 месяц после лечения – правый глаз (Е), левый глаз (F)

Macular Structure

Fiber layer analysis



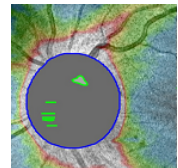
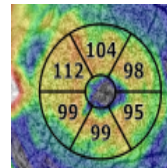
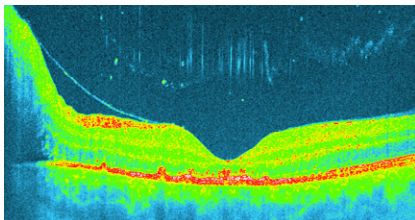
B-scan 180°

Retina thickness

GCL+IPL thickness
(average 90 μm)

NFL thickness
(average 218 μm)

A



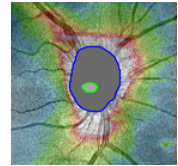
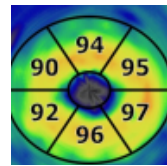
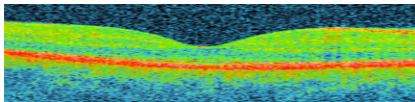
B-scan 180°

Retina thickness

GCL+IPL thickness
(average 101 μm)

NFL thickness
(average 688 μm)

B



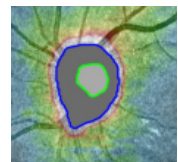
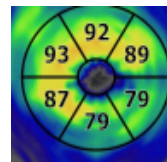
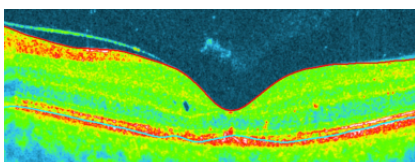
B-scan 180°

Retina thickness

GCL+IPL thickness
(average 94 μm)

NFL thickness
(average 139 μm)

C



B-scan 180°

Retina thickness

GCL+IPL thickness
(average 86 μm)

NFL thickness
(average 156 μm)

D

Рис. 2. Структурная ОКТ макулы и слоя волокон в фовеа и парапапиллярной области: А – правый глаз, В – левый глаз до лечения, С – правый глаз, D – левый глаз через 1 месяц после лечения

Примечание: Retina thickness – толщина сетчатки; NFL – слой нервных волокон; GCL – слой ганглиозных клеток; IPL – внутренний плексиформный слой.

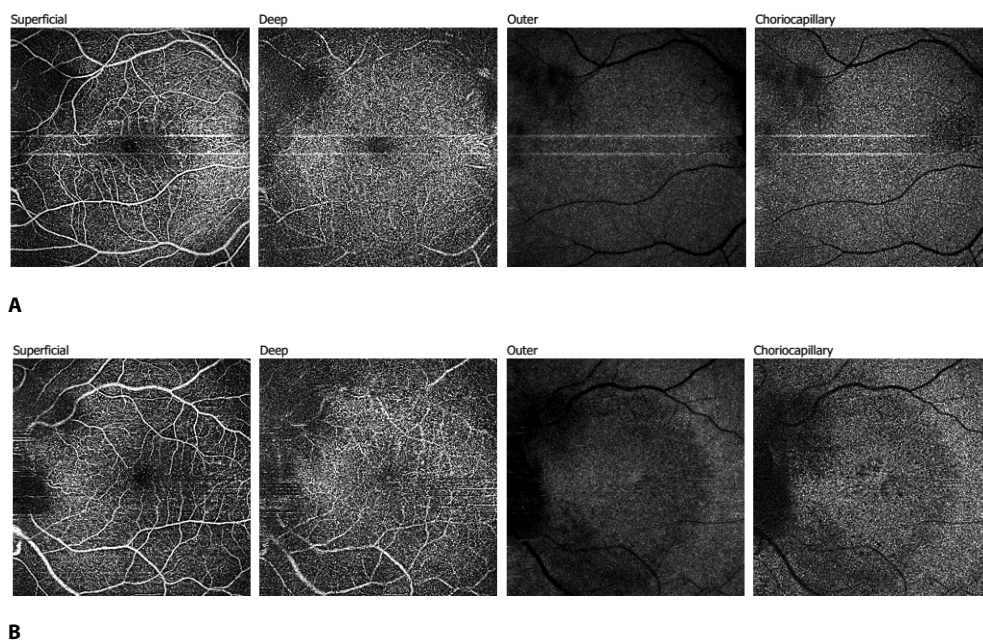


Рис. 3. ОКТ-А. Сканированные пластины (слои): Superficial – поверхностный; Deep – глубокий; Outer – внешний; Choriocapillary – хориокапилляры. А – правый глаз, В – левый глаз

микрососудистых аномалий обнаружено не было (рис. 3А, 3В). Через 1 месяц после лечения гипоперфузия во всех слоях сетчатки значительно уменьшилась.

Больному была проведена компьютерная периметрия: на правом глазу без изменений (рис. 4А), на левом глазу обнаружен дугообразный дефект в поле зрения с глубиной дефекта (PSD)=12,34 dB, VFI 79%, MD -7, 50 dB (рис. 4В, рис. 4С). После лечения и через 1 месяц наблюдения существенных изменений показателей компьютерной периметрии не обнаружено.

Динамика РОГ показала, что до лечения объемное пульсовое кровенаполнение правого и левого глаза по коэффициенту RQ было равно 2,0‰. Данный показатель говорит о том, что существует дефицит кровенаполнения глаза на 43%. После лечения коэффициент RQ повысился на правом глазу до 3,2‰, на левом – до 2,9‰. Сохранялась небольшая недостаточность кровоснабжения: на правом глазу – на 8,5%, на левом – на 11,4%. Через 1 месяц кровоснабжения показатель нормализовался на правом глазу, а на левом сохранилось незначительное снижение кровообращения сосудов глаза.

Лечение: кортикостероиды, противовоспалительные препараты, Карбарутин каждый день № 15, электрофорез трофических и сосудорасширяющих средств.

В результате проведенного лечения острота зрения: правый глаз – 1,0, не корректирует; левый глаз – 0,25, не корректирует. Острота зрения через месячный срок после окончания курса лечения на правом

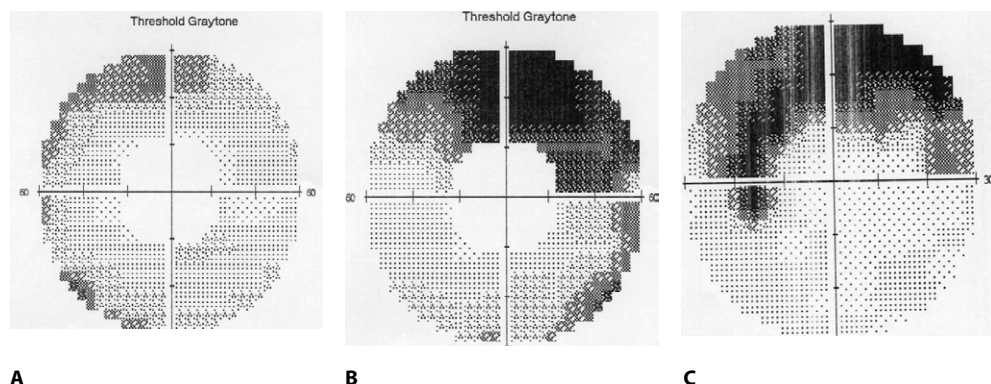


Рис. 4. Компьютерная периметрия больного Ч. до лечения: А – правый глаз; В, С – левый глаз

глазу – 1,0, не корректирует, а на левом глазу повысилась до 0,7, не корректирует.

Состояние глазного дна по результатам полученного лечения: правый глаз – склера белая, лимб не распространен, роговица прозрачная, сферическая, зрачок подвижный. Диск зрительного нерва гиперемирован, но границы стали более четкие, ишемический отек и кровоизлияния вокруг диска частично рассосались, артерии извилистые, в макулярной зоне размытый рефлекс (рис. 1С). Левый глаз – роговица прозрачная, сферическая. Плавающее помутнение в стекловидном теле. Диск зрительного нерва гиперемирован, отек у диска уменьшился, границы стали более четкие, кровоизлияния у диска зрительного нерва частично рассосались, в зоне макулы отек уменьшился, формируется фигура звезды (рис. 1D). По данным литературы, такая картина глазного дна возникает вследствие перенесенной острой нейроретинопатии с привлечением макулы после COVID-19 как результат сниженного кровотока в глубоком сосудистом сплетении хориоидеи, что соответствует нашим исследованиям [12].

Пациенту рекомендовано продолжить сосудорасширяющую и метаболическую терапию.

Больной П., 1976 года рождения, перенес COVID-19, заметил резкое ухудшение зрения на 5-е сутки после повышения температуры. Острота зрения: правый глаз – светоощущение с неправильной коррекцией; левый глаз – 0,4, не корректирует.

Состояние глазного дна при поступлении: правый глаз – склера белая, лимб не распространен, роговица прозрачная, сферическая, зрачок подвижный. Диск зрительного нерва не просматривается под отеком, резкий ишемический отек вокруг диска, в зоне макулы, артерии извилистые, в макулярной зоне размытый рефлекс, в зоне макулы и парамакулярно просматриваются очаги вторичной дегенерации (рис. 5А). Левый глаз – роговица прозрачная, сферическая. Плавающее помутнение в стекловидном теле. Границы диска зрительного нерва неразличимы, ишемический отек возле диска, по ходу сосудов, в зоне макулы размытый рефлекс (рис. 5В).

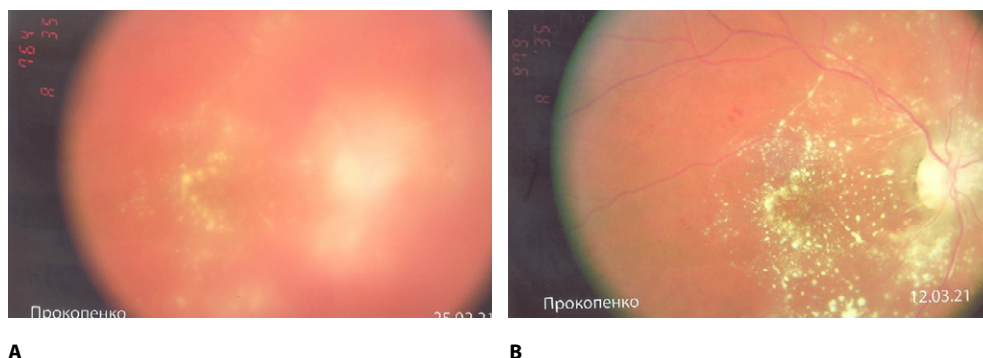


Рис. 5. Динамика состояния глазного дна правого глаза больного П.: К. лечения (А) и после лечения (В)

На рис. 6 представлены данные компьютерной периметрии до (рис. 6А – правый глаз, рис. 6В – левый глаз) и после лечения (рис. 6С – левый глаз).

Лечение: стероидная терапия Карбарутин; электрофорез трофических и сосудорасширяющих средств.

По данным МРТ головного мозга у больного имеются очаговые изменения в правой лобной части: Протокол сканирования выполнены T2 W1, T2_dix, T1_vibe_dix_iso, T1vibe_fs, FLAIR томограммы в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях. В белом веществе правой лобной доли определяется очаг гиперинтенсивного на T2WI и FLAIRMP-сигнала, гипоинтенсивное на T1WI, диаметром 6 мм, расположенный перивентрикулярно и параллельно мозолистому телу. Вывод: на момент обследования МР-признаки очага правой лобной доли, более вероятно, очаг глиозурезидуального характера (следствие нейроинфекции?).

Острота зрения при выписке: правый глаз – 0,01, не корректирует, левый глаз – 1,0, не корректирует. Поле зрения представлено на рис. 6. Глазное дно: правый глаз – склера белая, лимб не распространен, роговица прозрачная, сферическая, зрачок подвижный. Диск зрительного нерва бледный, отек у диска и в зоне макулы уменьшился, в зоне макулы, артерии извилистые, в макулярной зоне очага вторичной дегенерации, парамакулярно и в заднем полюсе очага вторичной дегенерации (рис. 5). Левый глаз – роговица прозрачная, сферическая. Плавающее помутнение в стекловидном теле. Диск зрительного нерва бледный, ишемический отек по ходу сосудов уменьшился, границы стали более четкие, в зоне макулы размытый рефлекс (рис. 5).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 создала серьезные проблемы для офтальмологов. Оказалось, что глазные проявления могут быть первыми симптомами инфекции COVID-19, а конъюнктивит – воротами входа для тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), связанного с коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Известно, что распространенность глазных

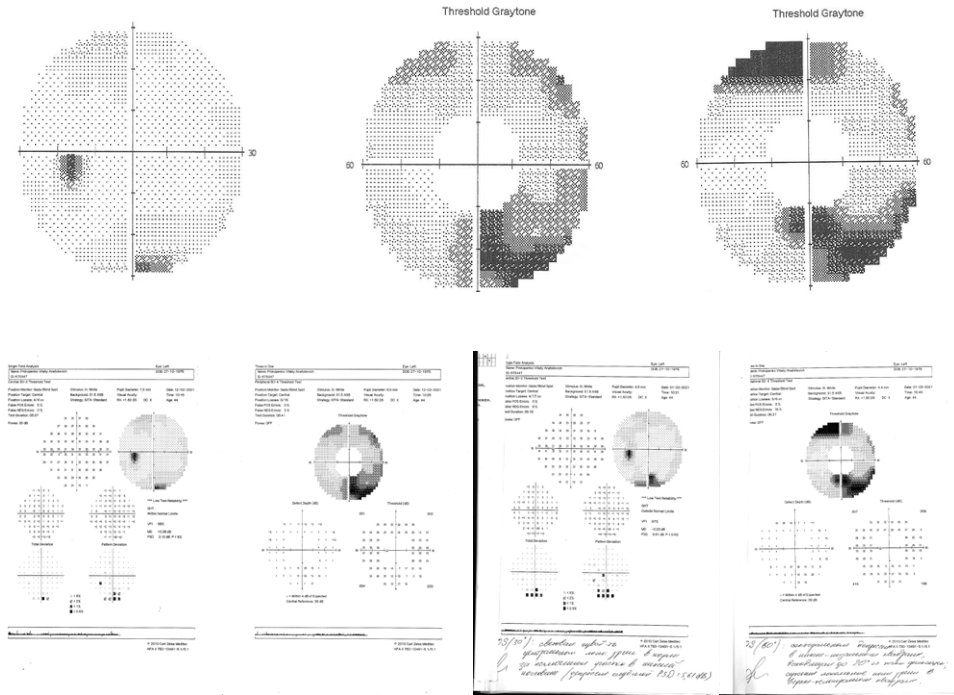


Рис. 6. Компьютерная периметрия до (А – правый глаз, В – левый глаз) и после лечения

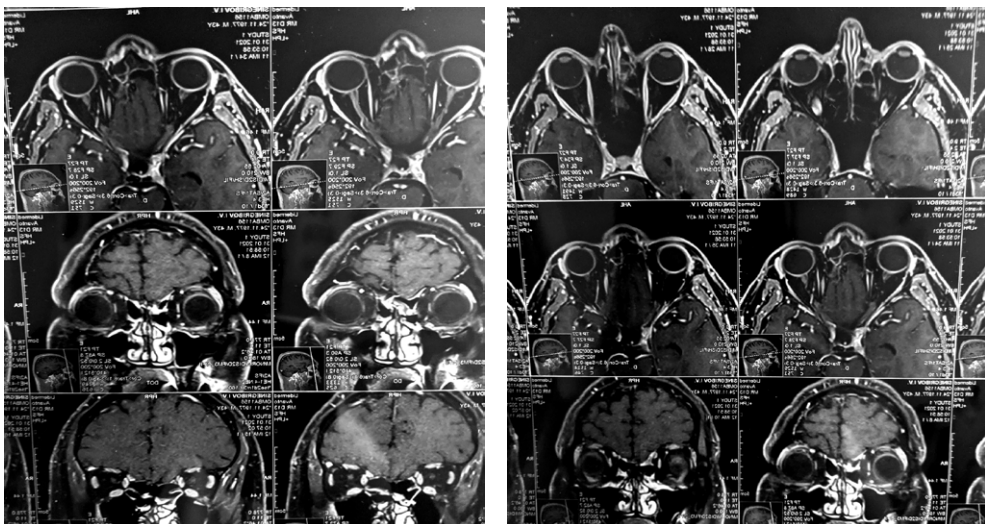


Рис. 7. Данные МРТ головного мозга: А – лицевой череп, В – орбиты



Рис. 8. Динамика состояния глазного дна левого глаза больного П.

проявлений среди пациентов с COVID-19 колеблется в диапазоне от 1 до 32%. Был проведен метаанализ 9 исследований с общим числом 2025 пациентов. В целом совокупная распространенность глазных проявлений среди пациентов с COVID-19 составила 7% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,03–0,10) [13].

Полный спектр клинических проявлений офтальмологической патологии, связанных с COVID-19, до конца не выяснен, до сих пор описываются новые клинические симптомы. До настоящего времени изучаются структурные и функциональные изменения как следствие как непосредственно прямого вирусного воздействия COVID-19, так и нарушения гомеостаза. Некоторые авторы предполагают, что это может представлять собой недооцененную крупномасштабную проблему [14].

В настоящее время известно три основных механизма патогенеза:

- 1) воспалительный синдром как результат вирусной инвазии;
- 2) воспалительное состояние с гиперкоагуляцией и «цитокиновый шторм»;
- 3) гипоксия и гипертензия.

Поражение эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 с помощью рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2 было показано в легких, сердце, почках, кишечнике и головном мозге. Гистопатологические исследования продемонстрировали прямую вирусную инвазию в эндотелиальные клетки эндотелиит и васкулит как в артериальном, так и в венозном русле. Воспаление эндотелиальных клеток вызывает отек, закупорку и тромбоз мелких сосудов, что в конечном итоге приводит к ишемии органа [15, 16].

Одна из теорий гиперкоагуляции, связанной с COVID-19, предусматривает, что SARS-CoV-2 способствует рекрутированию воспалительных клеток в кровеносные сосуды, что приводит к высвобождению воспалительных маркеров и цитокинов, которые впоследствии активируют каскад коагуляции [17].

Поражение заднего сегмента имеет различные проявления и на самом деле представляет собой сосудистые, воспалительные и нейронные изменения как следствие вирусной инфекции. Эти изменения

не являются специфическими для COVID-19. У части больных, перенесших COVID-19, был отмечен спектр изменений в ретинальной сосудистой системе глаза, степень тяжести которых колебалась от изменений диаметра ретинальных сосудов, что часто сопровождается параваскулярным отеком, до полной окклюзии сосудов [18].

Исследования показали, что случаи венозных и артериальных тромбозов развиваются у пациентов с COVID-19 в более чем 30% случаев, из которых наиболее распространены венозные тромбозомболические состояния (27%) [19, 20].

В мировой литературе стали появляться сообщения об острых окклюзирующих состояниях центральной артерии и вены сетчатки, острой макулярной нейроретинопатии (AMN), парацентральной острой средней макулопатии (ПАММ). ОКТ-ангиография (ОКТ-А) при ПАММ показывает сниженный кровоток в промежуточном, глубоком и поверхностном капиллярном сплетении, а при AMN – пониженный кровоток в глубоком сплетении сосудистой оболочки [21].

На животных моделях было показано, что вирус SARS-CoV-2 вызывает невриты зрительного нерва. Чувствительность вируса к нервным тканям была предложена как один из возможных механизмов неврологических и нейроофтальмологических проявлений, как и в нашем случае. В отчете о случае Sawalha K. et al. отмечается двусторонний неврит зрительного нерва, который развился в течение недели после появления симптомов COVID-19 [22]. Аналогичным образом Zhou et al. сообщили о случае неврита зрительного нерва, развившегося в течение нескольких дней после COVID-19 [23].

Гистологический анализ сетчатки (меченный маркерами), проведенный Jidigam V.K. с соавт. (2021), показал изменения в микрососудистой сети сетчатки, усиления воспаления и глиоза в глазах с COVID-19 по сравнению с контролем. Хориоидальная сосудистая сеть показала локальные изменения плотности и признаки усиленного воспаления в образцах COVID-19 [24].

Abrishami M. с соавт. (2021) проведен качественный анализ молодой когорты пациентов, выздоровевших после COVID-19, с сопоставимой по возрасту нормальной контрольной группой и обнаружен явный дефицит кровотока в сетчатке у пациентов после COVID-19, включая снижение плотности сосудов в SCP и DCP в фовеальной и парафовеальных областях, хотя явных микрососудистых аномалий обнаружено не было [25].

Исследования этих авторов подтверждают наши данные о выраженном дефиците перфузии во всех слоях сетчатки, наиболее выраженном в глубоких и слое хориокапилляров.

С помощью анализа OCT-A Savastano A. с соавт. (2020) было выявлено снижение плотности перфузии радиального перипапиллярного капиллярного сплетения у пациентов с COVID-19, которые выздоровели, по сравнению с контрольной группой того же возраста [26].

Причины изменений капиллярного кровообращения сетчатки, обнаруженные в нашем исследовании, не совсем ясны и требуют дальнейшего исследования. Хотя прямая коронавирусная инфекция сетчатки возможна, нельзя исключать вторичные осложнения воспаления. Обострение основных системных заболеваний маловероятно, учитывая

молодой возраст пациентов и отсутствие ранее существовавших системных расстройств.

В наших клинических случаях отмечено привлечение капиллярной микроциркуляции сетчатки с акцентом на радиальное перипапиллярное капиллярное сплетение, которое считается решающим для гомеостаза и обеспечения функции ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов.

Для каждого из этих состояний еще предстоит с уверенностью установить причинно-следственную связь с SARS-CoV-2, а также выявить, являются ли они результатом ранее существовавшего системного состояния, действительно ли вирус ухудшил основное состояние, вызывает ли вирус прямое повреждение нервов, сосудов и других структур или в конечном счете это является реакцией собственной иммунной системы организма [27].

Необходимы исследования по установлению факторов риска окклюзии офтальмологических сосудов у пациентов с COVID-19 с последовательной разработкой режима антикоагулянтной сосудодукрепляющей профилактики с учетом офтальмологических последствий, разработки мер для нормализации гомеостаза.

Проанализировав особенности течения осложнений вследствие перенесенного вирусного поражения COVID-19, мы пришли к выводу, что прежде всего поражения испытывает эндотелий сосудов и нервная ткань. На глазном дне мы отметили такие проявления, как острая сосудистая оптиконеуропатия, сосудистый неврит зрительного нерва. В литературе мы нашли случай острой передней ишемической невропатии у женщины 61 года, которая обратилась с жалобами на внезапную потерю зрения на фоне лечения переднего увеита, связанного с опоясывающим герпесом (HZO) [28]. Таким образом, вирус способен вызвать сосудистые нарушения зрительного нерва. Кроме того, в литературе описан случай одностороннего неврита зрительного нерва на фоне вирусной инфекции, которую вызвал вирус герпеса А у больного передним увеитом [29, 30].

Назначение сосудистого препарата Карбарутин является обоснованным и патогенетически направленным, потому что прежде всего нужно обеспечить целостность стенки капилляра и нормальное кровоснабжение. Нами был выбран именно препарат Карбарутин, потому что мы имели положительный опыт использования непосредственно у 28 пациентов с острыми сосудистыми оптическими нейропатиями. У 26 пациентов с острыми сосудистыми нарушениями мы получили повышение остроты зрения в 2,5 раза, у 2 пациентов существенного повышения зрительных функций мы не увидели, это зависело от тяжелого течения заболевания. Но улучшение кровоснабжения у всех пациентов было зафиксировано. Кроме того, клинически мы увидели уменьшение ишемического отека, что было подтверждено данными ОКТА.

Карбарутин – это комбинация троксерутина и карбазохрома, направленная на лечение сосудистых заболеваний и геморрагических синдромов при повышенной слабости стенок капилляров. Оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, подавляет гиалуронидазу. Предотвращает окисление гиалуроновой, аскорбиновой кислоты и адреналина, подавляет ПОЛ [31]. Троксерутин, также известный

как витамин P4, является биофлавоноидом, который уменьшает повышенную проницаемость и ломкость капилляров и предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток. Кроме этого, оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, антигеморрагическое, противовоспалительное, вентонизирующее действие. Уменьшает отек, улучшает трофику, улучшает микроциркуляцию и микрососудистую перфузию и облегчает другие симптомы, связанные с венозной недостаточностью или нарушением оттока лимфатической жидкости [31].

Карбазохром – ортохинон, продукт окисления адреналина без симпатомиметической активности из-за отсутствия вторичной амино- и одифенольной групп. Оказывает локальное сосудосуживающее действие на мелкие сосуды, что приводит к уменьшению длительности кровотечения. Этот эффект достигается без повышения АД и влияния на сердечно-сосудистую деятельность. Также установлено, что карбазохром влияет на проницаемость и прочность капилляров и на тонус и сужение сосудов [31]. Препарат хорошо переносился больными, аллергических реакций мы не наблюдали.

Таким образом, использование Карбарутина у больных не только с острыми сосудистыми оптическими нейропатиями, но и при сосудистых осложнениях, которые являются последствиями перенесенного COVID-19, является патогенетически обоснованным и может быть предложено в борьбе за жизнь сосудов организма.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2020) *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-up-date-1-december-2020>.
2. Maddox T.M., Stecker E.C., Bozkurt B. (2020) ACC Clinical Bulletin Focuses on Cardiac Implications of Coronavirus (COVID-19), ACC, Feb. 14.
3. Walls A.C. (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181, pp. 281–292.
4. Singh H., Choudhari R., Nema V., Khan A.A. (2020) ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microb. Pathog.*, no 150:104621. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104621
5. Gu Y. (2020) *Interaction network of SARS-CoV-2 with host receptome through spike protein*. Working paper 10.1101/2020.09.09.287508.
6. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. (2020) Novel coronavirus in facion and gastrointestinal tract. *J. Dig. Dis.*, no 21, pp. 125–126.
7. Available at: <https://p.dw.com/p/3c2m>.
8. Denisova I.P. (2014) K voprosu o roli ishemicheskogo i involyucionnogo faktorov v patogeneze degenerativno distroficheskikh zabolevanij glaz [To the question of the role of ischemic and involucional factors in the pathogenesis of degenerative-dystrophic eye diseases] *Fedorovskie chteniya-2014: materialy-konf.* Moscow, pp. 128–204.
9. Moisseiev E., Loewenstein A. (2017) Drug Delivery to the Posterior Segment of the Eye. *Dev Ophthalmol.*, vol. 58, pp. 87–101.
10. Occhiuto M.L., Freitas F.R., Maranhao R.C., Costa V.P. (2012) Breakdown of the Blood-Ocular Barrier as a Strategy for the Systemic Use of Nanosystems. *Pharmaceutics*, vol. 4 (2), pp. 252–275.
11. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. (2005) Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.*, no 140 (3), pp. 509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
12. Virgo J., Mohamed M. (2020) Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye (Lond)*, no 34 (12), pp. 2352–2353. doi: 10.1038/s41433-020-1069-8
13. Ling X.C., Kang E.Y., Lin J.Y., Chen H.C., Lai C.C., Ma D.H., Wu W.C. (2020) Ocular manifestation, comorbidities, and detection of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 from conjunctiva in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Ophthalmol.*, no 16; 10 (3), pp. 153–166. doi: 10.4103/tjo.tjo_53_20
14. Gold D.M., Galetta S.L. (2021) Neuro-ophthalmologic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neurosci Lett.*, no 18; 742:135531. doi:10.1016/j.neulet.2020.135531
15. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, no 2; 395 (10234), pp. 1417–1418.
16. Hanafi R., Roger P.A., Perin B., Kuchinski G., Deleval N., Dallery F., Michel D., Hacein-Bey L., Pruvo J.P., Outteryck O., Constans J.M. (2020) COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.*, no 41 (8), pp. 1384–1387.

17. Valderrama E.V., Humbert K., Lord A., Frontera J., Yaghi S. (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke*, no 51, pp. 124–127.
18. Montesel A., Bucolo C., Mouvet V., Moret E., Eandi C.M. (2020) Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Front Pharmacol.*, no 23; 11:588384. doi: 10.3389/fphar.2020.588384
19. Becker R. (2020) COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
20. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Res*, 191, pp. 145–147.
21. Virgo J., Mohamed M. (2020) Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye*, no 34, pp. 2352–3.
22. Sawalha K., Adeodokun S., Kamoga G.R. (2020) COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis? *J Investig Med High Impact Case Rep*, 8 2324709620976018. doi: 10.1177/2324709620976018
23. Zhou S., Jones-Lopez E.C., Soneji D.J., Azevedo C.J., Patel V.R. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol*. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049
24. Jidigam V.K., Singh R., Batoki J.C., Milliner C., Sawant O.B., Bonilha V.L., Rao S. (2021) *Histopathological assessments reveal retinal vascular changes, inflammation and gliosis in patients with lethal COVID-19*. doi: 10.1101/2021.02.25.21251531
25. Abrishami M., Emamverdian Z., Shoeibi N. (2021) Optical coherencetomography angiography ana lysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-controlstudy. *Can J Ophthalmol.*, no 56 (1), pp. 24–30. doi:10.1016/j.jcjo.2020.11.006
26. Savastano A., Crincoli E., Savastano M.C. Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group (2020) Peripapillary retinal vascular in volvementi near lypost-COVID-19 patients. *J ClinMed.*, no 9: E2895.
27. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. (2021) COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.*, no 69 (3), pp. 488–509. doi: 10.4103/ijoo.IJO_297_21
28. Karger A.G. (2021) Case Rep Ophthalmol., *Basel*, no 12, pp. 11–15. doi: 10.1159/000511100
29. (2017) International Medical Case Reports Journal Dovepresssubmityourmanuscriptwww.dovepress.comDovepress1)Case Report open access to scientific and medical research Open Access Full Text Article. *International Medical Case Reports Journal*, no 10, pp. 1–4.
30. Nakagawa H., Noma H., Kotake O., Motohashi R., Yasuda K., Shimura M. *Optic neuritis and acute anterior uveitis associated with influenza A infection: a case report*. Available at: <http://dx.doi.org/10.2147/IMCRJ.S113217>
31. Available at: <https://compendium.com.ua/dec/339099/>.

Подана/Submitted: 08.09.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: khramenkon@gmail.com

УДК 617.764.1:577.12]:617.713-007.64-089.844
DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.3.038>

Ситник Г.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Sitnik H.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Исследование биохимических маркеров в слезной жидкости пациентов после трансплантации роговицы по поводу кератоконуса

Biochemical Markers in the Tear Fluid of Patients after Corneal Transplantation for Keratoconus

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень биохимических маркеров воспаления и фиброза в слезной жидкости пациентов после пересадки роговицы по поводу кератоконуса.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента (49 глаз) с кератоконусом IV стадии, средний возраст пациентов $33,2 \pm 9,6$ года (от 18 до 56 лет). Мужчин было 27 (64,3%), женщин 15 (35,7%). Группу контроля составил 21 здоровый доброволец (42 глаза). Было исследовано 490 образцов слезной жидкости пациентов с кератоконусом, 84 образца слезы здоровых.

Результаты. ROC-анализ показал, что определение ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов после СКП по поводу кератоконуса характеризуется высокой диагностической достоверностью. В течение периода до 12–18 месяцев после пересадки роговицы наблюдается стабильное увеличение и достижение максимальных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-4, а также СРБ. Уровень коллагена IV в слезе через 7–12 мес. после СКП значительно выше по сравнению с ранними сроками и составляет 41313,65 нг/л ($T=7,0$, $p=0,03$). Через 19 мес. и более после СКП концентрация коллагена IV значительно ниже, по сравнению с ранним периодом (1–3 мес.) – 11 361 нг/л ($T=0,0001$, $p=0,02$), что может свидетельствовать о завершении формирования и созревания роговичного рубца.

Выводы. Концентрации в слезе интерлейкинов, ассоциированных с хроническим воспалением, в том числе иммунопатологического и аутоиммунного генеза, значительно превышает нормальный уровень даже в сроке более 19 месяцев после СКП. Исходя из динамики концентрации коллагена IV в слезной жидкости, можно предположить, что активное формирование, перестройка и созревание роговичного рубца завершаются к 18 месяцам после СКП.

Ключевые слова: кератоконус, пересадка роговицы, слеза, интерлейкины, коллаген IV.

Abstract

Purpose. To study the levels of biochemical markers of inflammation and fibrosis in the tear fluid of patients after corneal graft for keratoconus.

Materials and methods. The study included 42 patients (49 eyes) with keratoconus stage IV. Mean age of patients was 33.2 ± 9.6 years (from 18 to 56 years). There were 27 men (64.3%) and 15 women (35.7%). The control group consisted of 21 healthy volunteers (42 eyes). 490 samples of tear fluid from patients with keratoconus, 84 samples from healthy persons were examined.

Results. The ROC-analysis showed that IL-4, IL-6 and IL-17 in patients after PKP for keratoconus are associated with high diagnostic reliability. During the period up to 12–18 months after corneal transplantation, there is a stable increase and the achievement of maximum concentrations of IL-1 β , IL-17, IL-6, IL-4, as well as CRP. The level of collagen IV in tear fluid 7–12 months after PKP is significantly higher comparing to early stages and consists 41313.65 ng/L ($T=7.0$, $p=0.03$). 19 months or more after PKP, the concentration of collagen IV is significantly lower than in the early period (1–3 months) – 11 361 ng/L ($T=0.0001$, $p=0.02$), which may indicate that the formation of the corneal scar is achieved.

Conclusions. The levels in tear fluid of interleukins associated with chronic inflammation, including immunopathological and autoimmune, were significantly higher than the normal level in period 19 months after PKP. Based on the dynamics of the concentration of collagen IV in the tear fluid, it can be assumed that the active formation and remodeling of the corneal scar are completed by 18 months after corneal graft.

Keywords: keratoconus, corneal transplantation, tear, interleukins, tumor necrosis factor α , collagen IV.

■ ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус представляет собой генетически обусловленное заболевание роговицы многофакторной природы, этиология которого остается неизученной [1].

Важными элементами патогенеза кератоконуса считают наследственную предрасположенность в сочетании с неблагоприятными факторами окружающей среды; склонность к аллергии и atopическим болезням, которая проявляется выраженными местными иммунологическими расстройствами; изменение и повреждение глазной поверхности при длительном ношении различных типов контактных линз, а также самотравматизацию из-за привычки тереть глаза [1–4].

У пациентов с кератоконусом были обнаружены изменения уровня ферментов в слезной жидкости: увеличение уровня лизосомальных ферментов, желатиназы и коллагеназы, которые косвенно подтверждают теорию о том, что истончение роговицы происходит по причине деградации волокон стромы и процесса коллагенолиза [3–5].

По данным литературы выявлены также нарушения в уровне матриксных металлопротеиназ, иммунных медиаторов, нарушение цитокинового статуса и хемокинов при разных стадиях кератоконуса, включая субклиническую [6–10].

В терминальной стадии кератоконуса пересадка роговицы представляет собой единственно возможный метод восстановления анатомии переднего отрезка глаза и зрения.

Высокие требования к остроте зрения после плановой оптической трансплантации роговицы диктуют необходимость разработки протоколов лечения таких пациентов. Продолжительность

противовоспалительного медикаментозного лечения после пересадки роговицы, а также этап снятия роговичных швов в значительной степени влияют на конечный функциональный результат. В настоящее время снятие роговичных швов после кератопластики выполняют эмпирически, на основании результатов клинического обследования и опыта хирурга, в сроки от 8 до 24 месяцев после операции [2].

В отсутствие кровеносных сосудов источниками питания роговичного трансплантата является слезная и внутриглазная жидкость. С другой стороны, слезная жидкость представляет собой уникальный источник информации о процессах, как физиологических, так и патологических, происходящих на глазной поверхности и в роговичном трансплантате. В связи с этим представляется актуальным иметь объективную информацию о состоянии метаболических процессов в роговице после ее пересадки, учет особенностей которых позволил бы объективно судить о необходимой продолжительности противовоспалительного лечения, а также об оптимальных сроках снятия швов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень биохимических маркеров воспаления и фиброза в слезной жидкости пациентов после пересадки роговицы по поводу кератоконуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 42 пациента (49 глаз) с кератоконусом IV стадии, которым была запланирована и выполнена оптическая пересадка роговицы, после которой наряду с клиническим наблюдением проводили забор слезной жидкости. Средний возраст пациентов составил $33,2 \pm 9,6$ года (от 18 до 56 лет). Мужчин было 27 (64,3%), женщин 15 (35,7%). Образцы слезной жидкости 21 здорового добровольца (42 глаза) составили группу контроля. Средний возраст здоровых добровольцев $30,3 \pm 10,5$ года ($p=0,088$).

Дизайн исследования был одобрен комитетом по этике ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Критериями включения были: наличие кератоконуса IV стадии и показаний для пересадки роговицы; информированное согласие на участие в исследовании, проведение анкетирования и забора слезной жидкости в течение исследования; явка на контрольные осмотры; проведение хирургического лечения – оптической пересадки роговицы, соблюдение режима медикаментозного лечения в течение исследования.

Для целей работы были определены контрольные периоды после пересадки роговицы: 1-й – 1–3 месяца, 2-й – 4–6 месяцев, 3-й – 7–12 месяцев, 4-й – 13–18 мес., 5-й – более 19 мес. после операции.

Офтальмологическое обследование, анкетирование и забор слезной жидкости проводили перед операцией и в контрольные периоды исследования.

Техника забора слезной жидкости. Пациента предварительно инструктировали о том, что утром запрещается умываться, тереть глаза, надевать контактные линзы, наносить на веки и лицо лечебные средства и декоративную косметику, закапывать в конъюнктивальную полость любые лекарственные средства. Забор слезной жидкости проводили

в утреннее время. Пациент находился в положении сидя, удерживая голову в привычном физиологическом положении, без наклона вперед или запрокидывания назад. Две стерильные полоски фильтровальной бумаги размером 5×35 мм сгибали на расстоянии 5 мм от их края и помещали за реберный край нижнего века обоих глаз в наружной трети глазной щели, чтобы избежать соприкосновения с роговицей. Время получения биологического материала составляло 5 минут. Затем полоски извлекали, отмечали, на каком протяжении произошло пропитывание слезной жидкостью каждой из них в миллиметрах, помещали их в пробирки Эппендорф с 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Пробирки закрывали и транспортировали в термоконтейнере в лабораторию, где хранили при -80° С до проведения аналитического этапа исследования. Всего было исследовано 490 образцов слезной жидкости пациентов с кератоконусом, 84 образца слезы здоровых добровольцев.

Содержание биохимических маркеров в слезе определяли с использованием иммуноферментных методов исследования. Анализ проводили на биохимических анализаторах (Dialab Autolyzer (Австрия), Clima MC-15 (Испания)), а также на фотометре универсальном Ф300 («Витязь», Беларусь) с использованием коммерческих диагностических наборов реагентов CORMAY (Польша), Bioassay Technology Laboratory (Китай), IMTEC (Германия). Лабораторные исследования выполнены в соответствии с инструкциями к тест-наборам реагентов на базе НИЛ БелМАПО.

Итоговую оценку концентрации биохимических маркеров в слезной жидкости проводили с учетом кратности разведения слезы на преаналитическом этапе.

Все пациенты были прооперированы в отделениях микрохирургии глаза № 1 и № 2, далее наблюдались в офтальмологическом консультативно-диагностическом отделении УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска. Период наблюдения составил 21,5 мес. (от 6 до 32 мес.).

Сквозную пересадку роговицы (СКП) выполняли с использованием механического трепана в 34 случаях, с использованием фемтосекундного лазера IntraLase iFS, программа Keratoplasty – в 15 случаях. Диаметр роговичного трансплантата варьировал от 7,75 мм до 9,5 мм. Для фиксации трансплантата в большинстве случаев использовали двойной непрерывный шов – 36 (73,5%), отдельные погружные узловые швы применяли в 9 случаях (18,4%), комбинированный шов (непрерывный и отдельные узловые швы) – в 4 (8,2%).

Схема местного медикаментозного лечения после пересадки роговицы включала офтаквикс через 2–3 часа в 1–2-е сутки, затем 4 раза в сутки в течение 10 дней, офтан-дексаметазон 4 раза в сутки в течение 1 месяца, затем 3 раза в сутки 2 месяца, далее 2 раза в сутки – 1 месяц, затем 1 раз в сутки – 1–2 месяца (продолжительность курса варьировала в зависимости от индивидуальных симптомов), 5% глазной гель с декспантенолом – не менее 4 раз в сутки в течение 2 месяцев, далее 1 раз перед сном, длительно. Начиная с 3-х суток после операции всем пациентам рекомендовали инстилляцию увлажняющих препаратов без консервантов: окутиарз или катионорм, кратность не менее 4–5 раз днем, длительно, не менее 18–24 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводится с использованием статистических пакетов Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016 для Windows 10, AtteStat 8.0. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 процентилями Me (25; 75), использовали методы непараметрической статистики. При сравнении двух зависимых групп по количественному признаку использовали критерий Вилкоксона (T). Диагностическую эффективность определения биохимических параметров в слезе у пациентов с кератоконусом оценивали с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полная эпителизация роговичного трансплантата наступала в течение 5 суток после операции в большинстве случаев – 91,8% (45 глаз). В 3 случаях (6,1%) наблюдалась персистирующая эрозия трансплантата, для лечения которой назначали ношение лечебной контактной линзы в непрерывном режиме, что позволило добиться эпителизации.

Толщина роговичного трансплантата является важным объективным критерием, позволяющим косвенно судить о нормализации метаболизма в роговичном трансплантате. Субклинический отек трансплантата, когда при прозрачном его состоянии имеется увеличение толщины, наблюдался к концу первого месяца в большинстве случаев – 77,6% (38 глаз), центральная толщина роговичного трансплантата составила 644 ± 69 мкм. По истечении 3 месяцев после операции толщина роговицы достигла нормального значения в 83,7%, составила 568 ± 46 мкм.

Объективные признаки послеоперационного воспаления, такие как гиперемия конъюнктивы, роговичный синдром, отсутствовали в 93,8% случаев уже через 1 месяц после операции. Через 3 месяца после операции анкетирование показало, что болезненных ощущений не испытывал никто из пациентов, наиболее частыми жалобами в этот период наблюдения были жалобы на нестабильность остроты зрения и периодическое ощущение инородного тела или дискомфорта, которые составили 69,4% и 79,6% соответственно.

Для определения наиболее значимых биохимических маркеров, которые можно было бы использовать в качестве предикторов течения воспалительного процесса на глазной поверхности после трансплантации роговицы, был проведен ROC-анализ. У пациентов через 1–6 месяцев после СКП пороговые уровни содержания в слезе ИЛ-4 и ИЛ-17 достигли 29,67 и 172,78 пг/л соответственно при AUC ROC-кривой 0,95 (ДИ 0,88–1,0; $p = 0,027$) и 0,86 (ДИ 0,74–0,97; $p = 0,001$) соответственно. Диагностическая чувствительность методов (применительно к установленным лабораторным критериям) составила 100%, а диагностическая специфичность – 75,0 и 60% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что превышение порога содержания ИЛ-4 в слезе свыше 29,67 пг/л и ИЛ-17 свыше 172,78 пг/мл у пациентов сопряжено с ранним состоянием после СКП (1–6 месяцев после операции). Определение

содержания в слезе ИЛ-6 в этот период после СКП не имеет диагностической значимости.

В период через 7–18 месяцев после СКП у пациентов с кератоконусом пороговые уровни содержания в слезе ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 достигли 35,70, 51,22 и 268,11 пг/л соответственно при AUC ROC-кривой 0,82 (ДИ 0,70–0,93; $p=0,001$), 0,99 (ДИ 0,96–1,0; $p=0,001$) и 0,99 (ДИ 0,98–1,0; $p=0,035$) соответственно. Диагностическая чувствительность методов составила 90,6, 96,8 и 96,9% соответственно, а диагностическая специфичность – 65,0, 100 и 100% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что превышение порога содержания ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 в слезе свыше 35,70, 51,22 и свыше 268,11 пг/мл у пациентов сопряжено с периодом 7–18 месяцев после СКП по поводу кератоконуса.

В период более 19 месяцев после СКП пороговые уровни содержания в слезе ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 достигли 26,95, 54,61 и 243,85 пг/л соответственно при AUC ROC-кривой 0,81 (ДИ 0,65–0,96; $p=0,007$), 0,82 (ДИ 0,67–0,97; $p=0,005$) и 0,87 (ДИ 0,74–1,0; $p=0,001$) соответственно. Диагностическая чувствительность методов составила 85,7, 80,8 и 85,7% соответственно, а диагностическая специфичность – 80,0, 100 и 95,0% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что превышение порога содержания ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 в слезе свыше установленных уровней у пациентов сопряжено с состоянием более 19 месяцев после СКП.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокой диагностической достоверностью характеризуется определение ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов после СКП по поводу кератоконуса. Выявление пороговых уровней этих биохимических маркеров позволяет использовать их в качестве классификаторов у пациентов с состоянием после СКП различной давности.

Изучение уровня интерлейкинов в слезной жидкости в динамике показало, что в течение периода до 12–18 месяцев после пересадки роговицы наблюдается стабильное увеличение и достижение максимальных концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-4, а также СРБ, результаты исследования которых представлены в таблице.

ИЛ-1 β оказывает выраженное провоспалительное действие, а также влияет на иммунные механизмы, участвуя в активации других провоспалительных цитокинов, регулирует клеточный рост,

Результаты определения в динамике уровня интерлейкинов и СРБ в слезной жидкости пациентов после СКП по поводу кератоконуса, Ме (25%-75%)

The dynamics of interleukins and CRP level in the tear fluid of patients after PKP for keratoconus, Me (25%-75%)

Параметр	Период после сквозной кератопластики				
	1–3 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	13–18 мес.	более 19 мес.
ИЛ-1 β	73,56	54,08	113,96	148,34*	93,39
ИЛ-4	67,77	76,44*	28,72*	49,1	49,9*
ИЛ-17	203,03	325,12*	817,77*	925,96	343,68*
ИЛ-6	28,62	66,3*	107,95*	106,87*	45,67*
СРБ	16,21	20,29	13,57	10,03*	7,21*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с данными в период через 1–3 мес. после СКП, $p \leq 0,05$.

дифференцировку и миграцию лейкоцитов в процессе инфекции. ИЛ-1 β – это основной регулятор иммунных процессов и воспаления, синтезируется активированными макрофагами, фибробластами и кератиноцитами. В роговице пациентов с кератоконусом выявляется увеличение экспрессии ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , которые вместе с фактором некроза опухоли α (ФНО- α) запускают также апоптоз в эндотелиальных клетках роговицы посредством выработки активных азотных соединений [11]. Уровень ИЛ-1 β в слезе у здоровых составил 25,6 пг/мл, что коррелирует с данными литературы – $29,8 \pm 10$ пг/мл [8]. Таким образом, даже через 18 мес. после СКП уровень ИЛ-1 β в слезе значительно отличается от нормы ($p=0,017$).

ИЛ-4 выполняет различные биологические функции, в том числе регулирует Т-клеточный иммунный ответ за счет ингибирования синтеза ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, а также блокирует синтез супероксидных и высокоактивных метаболитов кислорода и азота моноцитами/макрофагами, угнетает антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз. ИЛ-4 синтезируется тучными клетками, эозинофилами, базофилами, стимулирует синтез коллагена фибробластами, при патологии вплоть до развития фиброза. У обследуемых пациентов уровень ИЛ-4 в слезе оставался достоверно высоким в течение периода наблюдения, что, возможно, свидетельствует о вовлечении аллергической составляющей в механизм воспалительной реакции после СКП.

ИЛ-17 представляет собой провоспалительный цитокин, который связан с многими хроническими воспалительными заболеваниями. Чрезмерная продукция ИЛ-17 выявлена при иммунодепрессивных и аутоиммунных заболеваниях. Он синтезируется CD8+ цитотоксическими клетками, которые активируются при травме. Его повышенный уровень в слезной жидкости был выявлен у пациентов с кератоконусом. ИЛ-17 активно стимулирует синтез ИЛ-6. У обследованных пациентов получены значительные различия в уровне ИЛ-17 в динамике. При этом итоговое значение после СКП в 1,9 раза превышает таковое у здоровых лиц, которое составило 176,6 пг/мл.

ИЛ-6 представляет собой плюрипотентный цитокин, который играет важнейшую роль в координировании различных форм иммунного ответа, такого как, например, элиминация инфекции или ранозаживление, и синтезируется в том числе фибробластами [7]. ИЛ-1 β и ИЛ-6 стимулируют синтез ИЛ-17 Т-хелперами. ИЛ-6 участвует в послеоперационном воспалении после хирургии катаракты, в том числе после фемтоассистированных операций, поскольку он регулирует процесс ранозаживления [10, 12, 13]. Совместно с ИЛ-6 и ИЛ-1 β фактор некроза опухоли (ФНО- α) рассматривается как ведущий патогенетический элемент в развитии системного воспаления и воспаления в ткани роговицы [10]. У здоровых лиц уровень ИЛ-6 составил 28,7 пг/мл, в то время как у пациентов после пересадки роговицы он достигал максимального значения через 7–12 мес. – 107,95 пг/мл, а к концу периода исследования составил 45,67 пг/мл, что также значительно выше нормы.

СРБ является белком острой фазы, концентрация которого повышается при воспалении, и играет защитную роль. Через 13–18 мес. уровень СРБ значительно снизился по сравнению с исходным и составил 10,03 мг/мл. В периоде более 19 мес. после СКП его концентрация

продолжила снижаться до 7,21 мг/мл, что свидетельствует о постепенной элиминации воспалительной реакции.

Коллаген IV, компонент базальных мембран, является одним из биохимических маркеров фиброза и рубцевания. Основной функцией коллагена IV типа является поддержание структуры тканей в процессе эмбриогенеза, ремоделинга и регенерации. После пересадки роговицы по поводу кератоконуса уровень коллагена IV в слезе составил через 1–3 месяца 19234,83 нг/л, через 4–6 месяцев 19018 нг/л, через 7–12 мес. его концентрация значительно возросла по сравнению с ранними сроками и составила 41313,65 нг/л ($T=7,0$, $p=0,03$). К 13–18-му месяцу после операции его концентрация снижается до 21257,57 нг/л, а при сроке более 19 мес. после СКП уровень коллагена IV значительно ниже, по сравнению с периодом 1–3 мес. – 11361 нг/л ($T=0,0001$, $p=0,02$), что может свидетельствовать о завершении формирования и созревания роговичного рубца.

Результаты клинических наблюдений после пересадки роговицы по поводу кератоконуса, представленные в литературе, а также собственные наблюдения свидетельствуют о том, что к 12 месяцам после СКП в большинстве случаев наблюдается отсутствие симптомов воспаления, стабилизация зрительных функций и топографии роговицы. В связи с этим именно через 12 месяцев после операции чаще всего рекомендуют производить снятие роговичных швов.

Полученные новые результаты изучения уровней биохимических маркеров в слезной жидкости пациентов с кератоконусом в различные периоды после пересадки роговицы подтверждают сложный патогенез и прогрессирующий характер воспаления в течение периода 18 месяцев после операции. Высокой диагностической достоверностью характеризуется определение ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов после СКП по поводу кератоконуса, которые могут использоваться как предикторы течения воспаления.

Концентрация в слезе интерлейкинов, ассоциированных с хроническим воспалением, в том числе иммунопатологического и аутоиммунного генеза, значительно превышает нормальный уровень даже в сроке более 19 месяцев после СКП. Исходя из динамики концентрации коллагена IV в слезной жидкости, можно предположить, что активное формирование, перестройка и созревание роговичного рубца завершаются к 18 месяцам после СКП.

Кератоконус является двусторонним заболеванием, которое в большинстве случаев поражает молодых людей, в связи с чем актуальность максимального функционального результата крайне высока. Дальнейшие исследования позволят разработать эффективную схему медикаментозного сопровождения таких пациентов и определить оптимальные сроки перехода к этапу снятия швов с целью снижения рисков декомпенсации и отторжения роговичного трансплантата.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gomes J.A.P., Tan D., Rapuano C.J., Belin M.W., Ambrósio R. (2015) Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, vol. 34, no 4, pp. 359–369.
2. Hjortdal J. (2016) *Corneal transplantation*. Springer, 224 p.
3. Edwards M., McGhee C.N., Dean S. (2001) The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 29, no 6, pp. 345–351.
4. Georgiou T., Funnell C.L., Cassels-Brown A. (2004) Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)*, vol. 18, pp. 379–383.
5. Balasubramanian S.A., Pye D.C., Willcox M.D. (2013) Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin. Exp. Optom.*, vol. 96, pp. 214–218.
6. Mackiewicz Z., Maatta M., Stenman M. (2006) Collagenolytic proteinases in keratoconus. *Cornea*, vol. 25, pp. 603–610.
7. Pannebaker C., Chandler H.L., Nichols J.J. (2010) Tear proteomics in keratoconus. *Mol Vis*, vol. 16, pp. 1949–1957.
8. Smith V.A., Matthews F., Majid M.A., Cook S. (2006) Keratoconus: matrix metalloproteinase-2 activation and TIMP modulation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Basis Dis*, vol. 1762, pp. 431–439.
9. Balasubramanian S.A., Mohan S., Pye D.C., Willcox M.D. (2012) Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*, vol. 90, no 4, pp. 303–309.
10. Torres P.F., Kijlstra A. (2001) The role of cytokines in corneal immunopathology. *Ocul Immunol Inflamm*, vol. 9, pp. 9–24.
11. Olofsson E.M., Marklund S.L., Pedrosa-Domellof F., Behndig A. (2007) Interleukin-1 alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis*, vol. 13, pp. 1285–1290.
12. Wang L., Zhang Z., Koch D.D. (2016) Anterior chamber interleukin 1 β , interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Br J Ophthalmol*, vol. 100, no 4, pp. 579–582.
13. Lema I., Duran J.A. (2005) Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*, vol. 112, pp. 654–659.

Подана/Submitted: 12.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: drhalinasitnik@gmail.com

Ситник Г.В.¹, Лебедева П.А.¹, Чекина А.Ю.², Дравица Л.В.³, Ильина С.Н.⁴, Королькова Н.К.⁵
¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
³ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
⁴ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
⁵ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Sitnik H.¹, Lebedeva P.¹, Chekina A.², Dravitsa L.³, Ilyina S.⁴, Karalkova N.⁵
¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
³ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
⁴ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
⁵ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Эффективность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза (исследование SACURA)

Efficacy of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion (Ikervis) in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease (Project SACURA)

Резюме

Цель. Изучить эффективность использования 0,1% эмульсии циклоспорина (Икервис) в лечении болезни сухого глаза (БСГ).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование SACURA (Save the ocular surface) были включены 79 пациентов (149 глаз) с клиническими проявлениями БСГ, средний возраст участников составил 52±16,8 года (от 18 до 84 лет). Мужчин было 30 (37,9%), женщин – 49 (62,1%). Пациенты были разделены на 4 группы: группу А составили пациенты с непереносимостью контактных линз после длительного их ношения на фоне БСГ, группу В – пациенты с БСГ и ассоциированным с ней кератитом на фоне системного заболевания (ревматологического, болезни Шегрена, синдрома Стивенса – Джонсона и т. п.), группу С – пациенты с БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита; группу D составили пациенты с БСГ после травм или хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы, осложненная катаракта, птеригиум, антиглаукомные операции и прочее). Одним из критериев включения в исследование было согласие пациента на применение в комплексном местном лечении 0,1% катионной эмульсии

циклоспорина А (Икервис) не менее 3 месяцев. Контрольные осмотры пациентов производились ежемесячно в течение периода исследования (6 месяцев). 0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис) назначали закапывать 1 раз в сутки в вечернее время.

Результаты. Местное использование ЦсА катионной эмульсии (Икервис) показало высокую эффективность в отношении субъективных и объективных симптомов БСГ и связанного с ней кератита, а именно улучшение индекса OSDI с 61,2 до 40,2, улучшение ВРСР с 4 (3–7) сек. в начале исследования до 9 (5–11) сек. через 6 месяцев наблюдения, уменьшение количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Выводы. Лечение хронического воспаления глазной поверхности представляет собой длительный процесс, в котором важна непрерывность и влияние на ключевые патофизиологические механизмы. Результаты исследования показали, что применение 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении БСГ средней и тяжелой степени является эффективным, оказывает благоприятное воздействие на течение патологического процесса и позволяет значимо снизить степень тяжести БСГ благодаря уменьшению воспаления и восстановлению структурной целостности эпителия роговицы и конъюнктивы.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, циклоспорин, икервис, кератит, пересадка роговицы.

Abstract

Purpose. To study the efficiency of using 0.1% cyclosporin (Ikervis) emulsion in the treatment of dry eye disease (DED).

Methods. A prospective cohort study SACURA (save the ocular surface) included 79 patients (149 eyes) with clinical manifestations of dry eye disease, the average age of participants was 52±16.8 years (18 to 84 years). There were 30 men (37.9%), 49 women (62.1%). Patients were divided into 4 groups: group A included patients with contact lens intolerance after long-term wearing on the background of DED, group B were patients with DED and associated keratitis on the background of systemic disease (rheumatological, Sjögren's disease, Stevens-Johnson syndrome, etc.), group C – patients with DED after suffering infectious keratitis, conjunctivitis, blepharitis, group D were patients with DED after injuries or surgical operations in the anterior segment of the eye (corneal transplant, complicated cataract, pterygium, antiglaucoma surgery, etc.). One of the criteria for inclusion in the study was the patient's consent to use 0.1% of the cationic emulsion of Cyclosporin A (Ikervis) in complex topical treatment for at least 3 months. Control examinations of patients were performed monthly during the study period (6 months). 0.1% cationic emulsion of Cyclosporin A (Ikervis) was prescribed to receive 1 time per day, in the evening.

Results. Topical use of Cyclosporin A cationic emulsion (Ikervis) showed high efficacy in relation to subjective and objective symptoms of DED and associated keratitis, namely, improvement of OSDI index from 61.2 to 40.2, improvement of TBUT from 4 (3–7) sec at baseline to 9 (5–11) seconds after 6 months of observation, reduction of the number of epithelial defects of the eye surface based on the results of lissamine green and fluorescein coloration.

Conclusions. Treatment of chronic inflammation of ocular surface is a long-term process in which continuity and influence on key pathophysiological mechanisms are important. The study showed that the use of 0.1% cationic emulsion Cyclosporin A (Ikervis) in the treatment of moderate to severe DED is effective, has a benefit influence on the course of the pathological process and allows to reduce significantly the severity of DED due to impact on inflammation and restoration of the structural integrity of the corneal and conjunctival epithelium.

Keywords: dry eye disease, cyclosporine, Ikervis, keratitis, corneal transplantation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь сухого глаза (БСГ) представляет собой многофакторное заболевание, сопровождающееся офтальмологическими симптомами (сухость, жжение, боль, гиперемия, колебания остроты зрения), появление которых связано с нестабильностью слезной пленки, хроническим воспалением и повреждением глазной поверхности, а также нейросенсорными нарушениями. Распространенность БСГ в мире достаточно высока и составляет, по данным различных авторов, от 5 до 50% [1–3, 6].

Основные механизмы развития данного патологического состояния связаны между собой: нарушение стабильности слезной пленки, гиперосмолярность слезы и развитие воспалительных процессов на глазной поверхности. Нарушение иннервации роговицы (после хирургических вмешательств или травмы) еще более усугубляет тяжесть течения болезни сухого глаза, так как уменьшается секреция слезы [2, 3, 5, 8].

Основным направлением в лечении пациентов с БСГ является назначение инстилляций слезозаменителей, однако это приносит лишь кратковременное облегчение симптомов [2, 4, 7]. Лечение пациентов со средней тяжестью БСГ требует добавления к лечению противовоспалительных препаратов. Для лечения болезни сухого глаза используют глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Необходимо отметить, что ГКС не являются безопасными препаратами и их нежелательно применять в комплексном лечении более 8–10 недель. НПВС реже применяют для лечения пациентов с БСГ, так как, по мнению многих авторов, они могут патологически повлиять на состояние эпителия конъюнктивы и роговицы [2, 4, 7, 9].

В последнее время в комплексном лечении БСГ применяют иммуносупрессанты (0,1% катионная эмульсия циклоспорина А). Циклоспорин А хорошо переносится пациентами, оказывает выраженное противовоспалительное действие при длительном лечении [6, 10, 11].

В данной работе приведены клинические результаты применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза, произведен анализ его потенциального влияния на эффективность лечения и качество жизни пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность использования 0,1% эмульсии циклоспорина (Икервис) в лечении болезни сухого глаза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование были включены 79 пациентов (149 глаз) с клиническими проявлениями болезни сухого глаза, средний возраст участников составил $52 \pm 16,8$ года (от 18 до 84 лет). Мужчин было 30 (37,9%), женщин – 49 (62,1%). Пациенты были разделены на 4 группы (табл. 1).

Группу А составили пациенты, ранее использовавшие для коррекции зрения контактные линзы, у которых развилась их непереносимость на фоне БСГ и хронического воспаления глазной поверхности

Таблица 1
Характеристики групп пациентов

Table 1
Characteristics of patients' groups

Группа	Особенности БСГ	Количество глаз / пациентов
A	БСГ у пациентов с непереносимостью контактных линз после длительного их ношения	8/4
B	БСГ и ассоциированный с ней кератит на фоне системного заболевания (ревматоидического, болезни Шегрена, синдроме Стивенса – Джонсона и т. п.)	30/15
C	БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита	62/31
D	БСГ после травм или хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы, осложненная катаракта, птеригиум, антиглаукомные операции и проч.)	49/29
Всего		149/79

после многолетнего успешного ношения. Замена одних контактных линз на изделия других производителей, а также изменение режима ношения не дали результата.

В группу В вошли пациенты с БСГ и сопутствующей системной патологией: 8 с ревматоидным артритом, 4 с болезнью Шегрена, 3 с последствиями перенесенного синдрома Стивенса – Джонсона.

В группу С включали пациентов, прошедших лечение и находящихся в ремиссии не менее 6 месяцев после перенесенного вирусного или бактериального кератита, блефароконъюнктивита, блефарита. Для пациентов с ранее перенесенным герпетическим кератитом принципиально важным было выполнение ПЦР слезы и/или ИФА на Ig M и G к ВПГ 1 и 2, ЦМВ. Назначение препарата Икервис недопустимо при наличии признаков инфекционного воспаления любой этиологии.

Группу D составили пациенты с хроническим воспалением глазной поверхности и БСГ, которые ранее перенесли ожоги (5 пациентов (9 глаз)) или которым были выполнены следующие хирургические вмешательства: 5 пациентов (10 глаз) – удаление катаракты на одном из глаз при наличии тяжелого хронического блефароконъюнктивита, местной антиглаукомной терапии на обоих глазах; 5 пациентов (7 глаз) с рецидивирующими птеригиумами; 2 пациента (4 глаза) после имплантации дренажного устройства Ахмеда и с глаукомой на другом глазу; 12 пациентов (19 глаз), перенесших пересадку роговицы, в том числе повторную. Причинами для кератопластики были: кератоконус или пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы – 6 пациентов (10 глаз), васкуляризованное помутнение роговицы после кератита – 2 пациента (4 глаза), буллезная кератопатия – 2 пациента (2 глаза), язва роговицы – 2 пациента (3 глаза). Важно отметить, что Икервис у пациентов после пересадки роговицы использовался именно с целью лечения хронического воспаления глазной поверхности, а не для лечения эпизода отторжения роговичного трансплантата.

Дизайн исследования SACURA (save the ocular surface). Исследование проводилось в отделениях микрохирургии на клинических базах кафедр офтальмологии в 4 областных центрах Республики Беларусь:

УЗ «10-я городская клиническая больница» (Минск); УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» (Минск); ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель); УЗ «Гродненская университетская клиника» (Гродно); УЗ «Витебская областная клиническая больница» (Витебск). Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев: с ноября 2020 г. по май 2021 г.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациента клинических проявлений болезни сухого глаза средней и тяжелой степени и отсутствие достаточного эффекта от проводимого лечения; возраст старше 18 лет; отсутствие симптомов инфекционного воспаления; обязательное применение увлажняющих средств, согласие на применение в комплексном местном лечении 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) не менее 3 месяцев; явка на контрольные осмотры ежемесячно в течение периода исследования (6 месяцев).

0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис) назначали закапывать 1 раз в сутки в вечернее время. Перед началом исследования пациента информировали о возможном присутствии кратковременного жжения при инстилляцией препарата в конъюнктивальную полость, для облегчения которого рекомендовали за 15–20 минут закапать офтагель.

Схема местного лечения на протяжении исследования включала: слезозаместительные препараты без консервантов (кратность варьировала соответственно степени тяжести симптомов), 0,1% катионную эмульсию циклоспорина А (Икервис), репаранты, по показаниям симптоматическое лечение. В течение первых 3 недель терапии с противовоспалительной целью дополнительно назначали раствор дексаметазона 0,1% с постепенным снижением кратности инстилляций от 3 до 1 раза в сутки, раствор лекролина 4% 2 раза в сутки.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также определяли степень гиперемии конъюнктивы (оценивали по квадрантам в баллах, максимальное количество баллов – 12, при этом 0 – нет гиперемии, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная); выполняли тест Ширмера, определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), окрашивание витальными красителями для выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности. Выраженность эпителиальных дефектов роговицы оценивали по шкале Oxford, выраженность окраски конъюнктивы – в баллах, максимально 12 баллов (0 – нет окрашивания, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное) [2, 6, 8].

В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев лечения проводили анкетирование с использованием опросника OSDI (Ocular surface disease index), состоящего из 12 вопросов. Данный опросник является инструментом диагностики и оценки степени тяжести проявлений БСГ по субъективным жалобам пациента. Он рекомендован к использованию международным комитетом экспертов в области лечения патологии глазной поверхности и болезни сухого глаза (Tear Film and Ocular Surface Society, International Dry Eye Workshop 2017). Валидность его использования подтверждена международными исследованиями [4, 5]. В данной работе была использована версия опросника на русском языке.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием статистических пакетов Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016 MSO для Windows 10. При отсутствии нормального распределения признаков для обработки данных использовали методы непараметрической статистики. При сравнении количественных признаков применяли критерий Вилкоксона (T), Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На старте исследования по результатам обследования и анкетирования было установлено, что в большинстве случаев пациенты имели выраженные субъективные проявления БСГ, индекс OSDI составил 62,5 (45,3–78,2). В течение периода наблюдения выявлено значительное улучшение данного показателя (рис. 1). В контрольных точках исследования различия в величине индекса OSDI были достоверными: OSDI через 3 месяца – 49,7 (34,4–64,3), $Z_{0-3} = 5,1$, $p = 0,000$, через 6 месяцев терапии OSDI стал 40,2 (27,1–48,6), $Z_{0-6} = 5,2$, $p = 0,000$.

Таким образом, итоговое значение индекса OSDI в когорте пациентов соответствовало умеренным проявлениям БСГ.

Поскольку изначально группы различались по причине БСГ и сопутствующей патологии, интерес представляла оценка динамики изменений показателей между группами. Внутри каждой из групп выявлены достоверные различия в величине исходного и итогового значения индекса OSDI (рис. 2).

В группе А наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Стартовый OSDI составил 62,2 (45,4–78,8), через 3 мес. – 39,3 (23,2–55,7), $T = 0,001$, $p = 0,002$, различия достоверны. Итоговое значение OSDI – 37,7 (22,7–52,1), различий по сравнению с OSDI в 3 месяца не выявлено ($T < 0,0001$, $p = 0,179$).

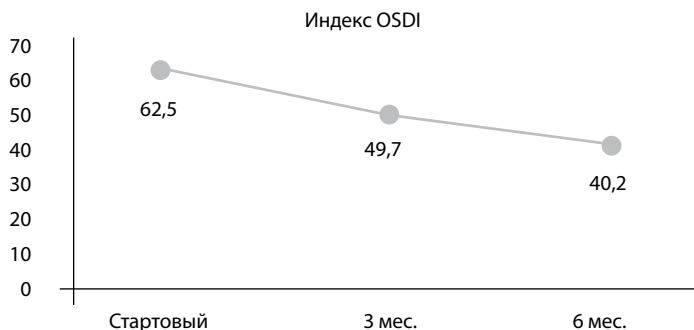


Рис. 1. Динамика индекса OSDI у наблюдаемых пациентов

Fig. 1. Dynamics of OSDI index in cohort of patients

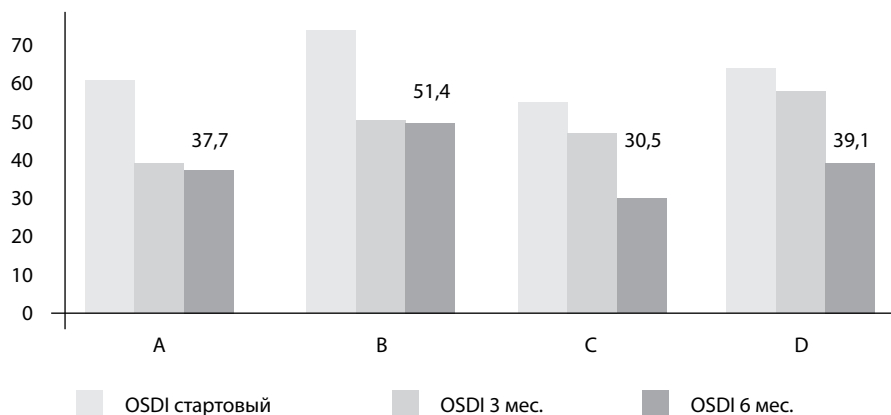


Рис. 2. Динамика индекса OSDI в группах пациентов

Fig. 2. Dynamics of OSDI index in groups

В группе В стартовое значение OSDI было самым высоким и составило 75 (43,6–95). Через 3 месяца лечения OSDI был равен 52,1 (22,9–77,8), что значительно лучше по сравнению с начальным. Однако далее достоверные изменения между индексом OSDI в сроке 3 мес. и 6 мес. терапии отсутствовали, OSDI через 6 мес. был равен 51,4.

В группе С стартовый OSDI был 58,3 (45,2–70,4) – наиболее низкий среди всех групп. Через 3 мес. он стал 47,2 (35,4–64,1), $T=152$, $p=0,002$, через 6 мес. достиг 30,5 (27,1–40,9), $T<0,0001$ $p<0,0001$, что также является лучшим значением среди всех групп.

В группе D начальное значение OSDI было 64,6 (47,5–81,8), через 3 мес. – 59,4 (33,3–64,3), через 6 мес. наблюдалось достоверное улучшение по сравнению со стартом и величиной в 3 мес. – 39,1 (29,2–47,2), $T=19,0$, $p<0,0001$.

Аллергических реакций на Икервис в течение периода наблюдения не выявлено. Однако в 17,7% (14 глаз) случаев пациенты отмечали чувство жжения и/или глазного дискомфорта при закапывании препарата. Было рекомендовано использовать инстилляцию гелей-любрикантов за 20 минут до закапывания Икервиса. Ни один пациент не отказался от применения препарата по этой причине.

Гиперемия конъюнктивы представляет собой один из очевидных для пациента симптомов хронического воспаления глазной поверхности, обратное развитие которого зачастую происходит крайне медленно. Результаты эволюции симптома отражены в табл. 2.

Наиболее быстрое исчезновение гиперемии конъюнктивы было отмечено в группе А. У этих пациентов уже к 3-му месяцу лечения она полностью отсутствовала. В остальных группах симптом сохранялся длительно, что было одной из причин беспокойства пациентов. Однако к 6-му месяцу лечения достоверные улучшения были достигнуты во всех группах. Остаточная гиперемия на уровне открытой глазной щели оставалась в группе В и D.

Таблица 2
Результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы, Me (25%–75%), баллы

Table 2
Results of conjunctival hyperemia assessment, Me (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	A	B	C	D
Исходное состояние	3 (0–5)	3,5 (2–10)	2,5 (1–6)	3,5 (0–10)
3 мес. лечения	1 (0–2)*	3 (2–6)	2,0 (1–4)	4 (3–8)
6 мес. лечения	0	2 (0–4)*	0,5 (0–1)*	1,5 (0–4)*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p \leq 0,5$.

Время разрыва слезной пленки (ВРСП) является важнейшим диагностическим тестом, отражающим степень тяжести БСГ, а также эффективность проводимого лечения. В когорте пациентов ВРСП в начале исследования составило 4 (3–7) сек. На фоне проводимого лечения наблюдались значительные улучшения данного параметра уже через 1 месяц – 6 (4–8) сек. ($T=156$, $p < 0,0001$). Через 3 мес. ВРСП стало 8 (6–10) сек. ($T=64$, $p < 0,0001$), через 6 мес. – 9 (5–11) сек. ($T < 0,0001$, $p=0,001$).

В группах пациентов наблюдались значительные исходные различия в величине ВРСП. Самое низкое ВРСП было диагностировано в группе В – 3 (2–4,5) сек., наилучшее – у пациентов группы С, оно составило 6,5 (4–9) сек. Динамика изменений ВРСП представлена на рис. 3.

Как следует из диаграммы, положительные изменения были значимыми во всех группах. В группе А и С ВРСП значительно улучшилось к 3-му месяцу лечения. При этом в группе А от 5 (3,5–7) сек. на старте до 9,5 (7–11,5) сек. через 3 месяца. В группе С от 6,5 (4–9) сек. до 10 (6–12) сек.

В группе D исходное ВРСП было 4 (3–6) сек., через 3 месяца оно достигло нормы и составило 10 (6–12) сек. ($T < 0,0001$, $p=0,001$), через 6 мес. – оставалось без значимых изменений (9,5 (9–10) сек.).

Наименее оптимистичными были результаты ВРСП в группе В, пациенты которой страдали сопутствующей системной патологией. Тем не

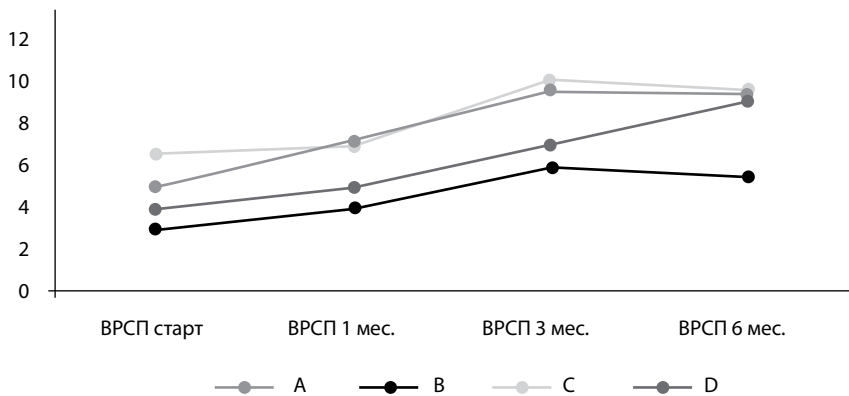


Рис. 3. Динамика ВРСП в группах пациентов

Fig. 3. Dynamics of TBUT in groups

менее через 3 мес. лечения получено достоверное улучшение ВРСП по сравнению с исходным: 6 (4–8) сек. ($T=0,02$, $p=0,001$), через 6 мес. оно было 5,5 (4–9) сек.

Окрашивание глазной поверхности витальными красителями является высокоинформативным диагностическим тестом, позволяет выявить эпителиальные дефекты роговицы и конъюнктивы, которые затруднительно определить при обычном осмотре. Уменьшение степени выраженности прокрашивания и, соответственно, количества эрозий эпителия является одним из маркеров эффективности проводимого лечения.

В целом в когорте пациентов в начале исследования степень выраженности эпителиальных дефектов роговицы составила 4 (2–6) балла по шкале Oxford (рис. 4). Через 3 мес. лечения с применением препарата Икервис она достоверно снизилась – до 2 (0–4), $T=49$, $p\leq 0,0001$. Однако в последующем, через 6 месяцев, оставалась без значимых изменений: 2 (0–3), $T=0,00$, $p=0,179$.

В группах пациентов, в зависимости от основной причины БСГ и сопутствующей патологии, были выявлены значимые различия (табл. 3, рис. 4).

Заживление эрозий роговицы на фоне проводимого лечения наиболее быстро происходило в группах А и С, в которых уже к 3-му месяцу они практически отсутствовали. В группах В и D, несмотря на достоверные улучшения к 3-му месяцу исследования, количество эрозий оставалось значимым. У пациентов группы D после пересадки роговицы по поводу кератоконуса эпителизация персистирующих эрозий трансплантата проходила в наиболее быстрые сроки – через 2 месяца лечения, что позволило повысить остроту зрения на 3 строчки. К 6-му месяцу лечения во всех группах достигнут положительный результат.

Динамика эпителиальных дефектов конъюнктивы, выявляемых при окрашивании лиссаминовым зеленым, была более медленной по сравнению с заживлением роговицы, наиболее длительно сохранялись эрозии конъюнктивы на уровне открытой глазной щели (рис. 5). Исходная степень тяжести составила 3 (2–6), через 3 месяца лечения – 2 (0–3), через 6 месяцев – 0 (0–2), был достигнут положительный результат.

В табл. 4 представлены результаты изменений степени выраженности окрашивания эрозий конъюнктивы в группах пациентов.

Таблица 3
Результаты оценки эпителиальных дефектов роговицы (окраска флюоресцеином), Me (25%–75%), баллы

Table 3
Results of assessment of corneal epithelial defects (fluorescein staining), Me (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	А	В	С	D
Исходное состояние	4 (4–4)	5 (4–8)	5 (3–8)	4 (2,5–5)
3 мес. лечения	1 (1–3)*	2 (1–6)*	0 (0–2)*	2 (0–3)*
6 мес. лечения	0 (0–1)*	0 (0–3)*	0 (0–2)*	0 (0–1)*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p\leq 0,05$.

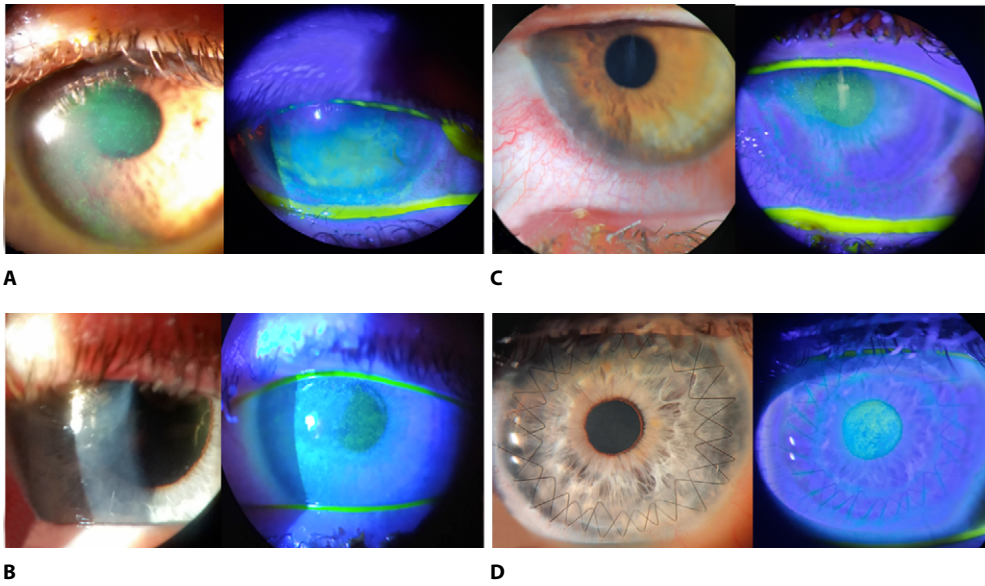


Рис. 4. Окрашивание эпителиальных дефектов роговицы пациентов исследуемых групп витальным красителем флюоресцеином: А – роговица при хроническом воспалении глазной поверхности на фоне длительного ношения контактных линз; В – БСГ на фоне ревматоидного артрита, степень выраженности 8 баллов по шкале Oxford; С – эпителиальные дефекты роговицы на фоне хронического блефароконъюнктивита; D – персистирующие эпителиальные дефекты роговичного трансплантата после кератопластики у пациента с кератоконусом

Fig. 4. Staining of corneal epithelial defects with fluorescein in patients of study groups: A – cornea in chronic inflammation of ocular surface due to contact lenses wearing; B – epithelial defects in rheumatoid arthritis patient, 8 points severity, Oxford scale; C – corneal epithelial defects in chronic blepharokeratoconjunctivitis; D – persistent epithelial defects of corneal transplant after keratoplasty in keratoconus

Таким образом, самая быстрая динамика заживления эрозий конъюнктивы наблюдалась в группах А и С. В группе D к 6-му месяцу также был получен желаемый результат. Однако в группе В, несмотря на существенные улучшения, выраженность окраски составила 2 (0–3) балла, на уровне открытой глазной щели оставались фокусы прокрашивания, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии.

Исходные результаты теста Ширмера достоверно различались между группами пациентов, что, безусловно, было связано с особенностями

Таблица 4
Результаты оценки эпителиальных дефектов конъюнктивы (окраска лиссаминовым зеленым), Me (25%–75%), баллы

Table 4
Results of assessment of conjunctiva epithelial defects (lissamine green staining), Me (25%–75%), scores

Период исследования	Группа			
	А	В	С	Д
Исходное состояние	3 (2–3)	4 (3–6)	6 (3–6)	3 (2–4)
3 мес. лечения	1 (0–1)*	4 (2–4)*	0 (0–2)*	2 (0–3)*
6 мес. лечения	0 *	2 (0–3)*	0*	0 (0–1)*

Примечания: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p \leq 0,5$.

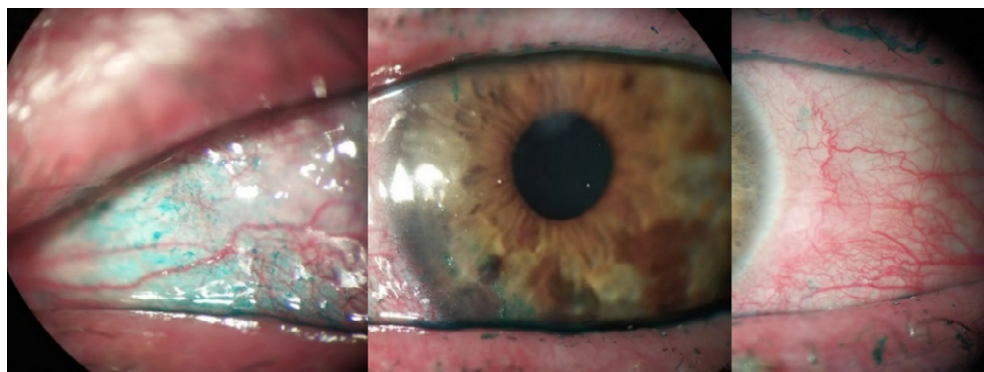


Рис. 5. Окрашивание эпителиальных дефектов конъюнктивы лиссаминовым зеленым, 4 балла (фотореконструкция)

Fig. 5. Staining of conjunctival epithelial defects with lissamin green, 4 scores

БСГ на фоне различной местной и системной патологии (рис. 6). Наиболее близким к норме результат был лишь в группе С – 11,5 (8–20) мм. В группе А он составил 9,5 (6,5–16,5) мм, в группе D – 7 (6–11) мм. Самой низкой слезопродукция была в группе В – 1 (0,5–11,5) мм. Фактически у большей части пациентов этой группы исходно имела место БСГ с выраженным, почти критическим, водodefицитом.

Динамика изменений показателя общей слезопродукции в течение исследования представлена на рис. 7. В группе А и С не было выявлено достоверных изменений на протяжении периода наблюдения. В группе В

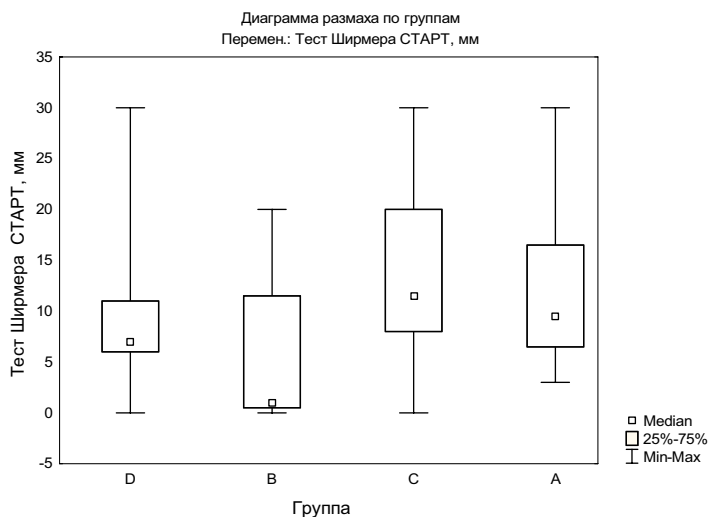


Рис. 6. Исходные результаты теста Ширмера у пациентов исследуемых групп

Fig. 6. Baseline results of the Schirmer test in patients of the study groups

значительное улучшение показателя наблюдалось к 3-му месяцу терапии: он достиг величины 3 (1–11) мм, но по-прежнему оставался крайне низким, что свидетельствует о выраженном дефиците водной составляющей слезы. На протяжении последующих месяцев были зарегистрированы колебания теста Ширмера, что во многом было связано, на наш взгляд, со степенью компенсации по сопутствующему системному заболеванию, так как часть пациентов были вынуждены корректировать базисную терапию ревматоидного артрита и болезни Шегрена с учетом заболевания инфекцией COVID-19. Тем не менее исходные данные и полученные результаты в течение наблюдения показали волнообразную динамику с тенденцией к улучшению, итоговый результат составил 6 (1–18).

В группе D изменения теста Ширмера были наиболее оптимистичными, достигшими нормы, к завершению исследования 15 (12–19), $Z=2,04$, $p=0,04$.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

БСГ представляет собой повсеместно распространенную и непростаю для лечения проблему. Согласно международным рекомендациям противовоспалительные препараты должны быть включены в схему терапии пациентов уже на втором этапе, при недостаточной эффективности использования только увлажняющих препаратов и санации патологии век [5–7]. Основными клиническими симптомами хронического воспаления у пациентов с БСГ, участвовавших в исследовании, были выраженный дискомфорт, боль, чувство инородного тела в глазу; стойкая гиперемия конъюнктивы, наличие эпителиальных дефектов роговицы и конъюнктивы при окрашивании витальными красителями, сопутствующая патология век. При принятии решения о назначении курса 0,1% катионной эмульсии циклоsporина А дополнительно учитывали также быстрый ответ на местное применение глюкокортикостероидов (ГКС), наличие системной аутоиммунной патологии, а также недостаточный эффект от слезозаместительной терапии.

ГКС являются наиболее сильными противовоспалительными средствами для местного применения в офтальмологии, эффект от которых наблюдается в относительно короткие сроки, они являются

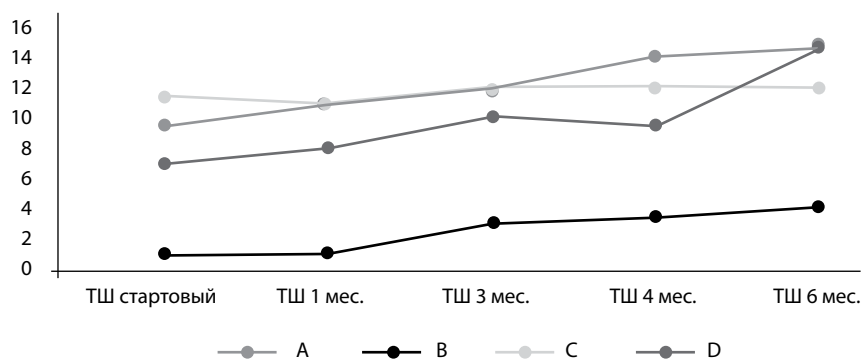


Рис. 7. Динамика теста Ширмера у пациентов исследуемых групп

Fig. 7. Schirmer test dynamics in patients of study groups

неотъемлемой частью практически всех лечебных схем при воспалительных заболеваниях органа зрения. Однако известны и их значимые побочные эффекты (повышение ВГД, влияние на катарактогенез, синдром отмены и зависимости от стероидов), которые ограничивают их применение короткими курсами.

Лечение хронического воспаления глазной поверхности представляет собой длительный процесс, в котором важна непрерывность и влияние на ключевые патофизиологические механизмы. Эффективность местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (Икервис) в лечении БСГ средней и тяжелой степени при болезни Шегрена была доказана в ранее проведенных, в том числе рандомизированных международных, исследованиях [6, 11].

Полученные в данном исследовании результаты показали высокую эффективность во всех группах пациентов в отношении субъективных и объективных симптомов БСГ и связанного с ней кератита, а именно улучшение индекса OSDI с 62,5 до 40,2, улучшение ВРСР с 4 (3–7) сек. в начале исследования до 9 (5–11) сек. через 6 месяцев наблюдения, уменьшение гиперемии конъюнктивы и количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Были выявлены значительные различия в эффективности лечения между группами. Наиболее быстрый регресс симптоматики наблюдался в группах А и С, в которых можно в большинстве случаев рассматривать курс использования Икервиса в течение 3 месяцев как достаточный. Следует подчеркнуть, что у пациентов, перенесших микробное воспаление, принципиально важным является контроль его санации. Применение Икервиса при микробном воспалении недопустимо.

Восстановление глазной поверхности у пациентов после хирургических вмешательств в группе D происходило медленнее. При наличии симптомов БСГ и планировании хирургии катаракты, пересадки роговицы, антиглаукомных операций требуется проведение периоперационного медикаментозного курса лечения, включающего циклоспорин А. При этом отмена препарата на период выполнения операции не является обязательной, однако требуется строгий контроль состояния переднего отрезка глаза, рекомендованы частые осмотры офтальмолога (не реже чем через 7 дней) в течение месяца после операции, далее по состоянию пациента. Местное применение циклоспорина А при лечении персистирующих эпителиальных дефектов роговичного трансплантата позволяет снизить кратность и продолжительность курса инстилляций дексаметазона, что особенно важно для пациентов с офтальмогипертензией и глаукомой, а также улучшает итоговые функциональные результаты лечения.

Только у пациентов группы D мы наблюдали достоверное увеличение слезопродукции и улучшение теста Ширмера до нормы (15 (12–19), $Z=2,04$, $p=0,04$) к 6-му месяцу применения Икервиса. Полная эпителизация глазной поверхности и регресс гиперемии конъюнктивы были также достигнуты к этому сроку. Таким образом, при БСГ и хирургических вмешательствах на переднем отрезке глаза наиболее рациональным является использование Икервиса до операции, а также в течение не менее 6 месяцев после нее.

При наличии системной аутоиммунной патологии (группа В) клиника БСГ находится в тесной связи с общей симптоматикой, стажем заболевания, степенью компенсации и эффективностью системной терапии. В этой группе пациентов результаты местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А были эффективными, однако итоговые показатели OSDI, ВРСР, эпителизации глазной поверхности значительно различались по сравнению с другими группами и не достигли нормы. Таким образом, у этой категории пациентов оптимальным будет планировать длительный курс местного использования препарата Икервис более 6 месяцев.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Ситник Г.В., сбор материала, обработка, написание текста – Ситник Г.В., Лебедева П.А., Чекина А.Ю., Дравица Л.В., Ильина С.Н., Королькова Н.К.; редактирование – Ситник Г.В.

Authors' contribution: research concept and design – Sitnik H.; material collection, processing, writing text – Sitnik H., Lebedeva P., Chekina A., Dravitsa L., Ilyina S., Karalkova N.; editing – Sitnik H.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stapleton F, Alves M, Bunya V.Y, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na K.S., Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S., Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):334–365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736337.
2. Brzheskii V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. (2016) *Dry eye syndrom and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment.* Moscow: GEOTAR-Media. (In Russian)
3. Benitez-del-Castillo J.M., Lemp M.A. (2013) *Ocular surface disorders.* JP medical publishers.
4. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(5):615–621.
5. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R., Djalilian A., Dogru M., Dumbleton K., Gupta P.K., Karpecki P., Lazreg S., Pult H., Sullivan B.D., Tomlinson A., Tong L., Villani E., Yoon K.C., Jones L., Craig J.P. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539–574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736342.
6. Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle M., Amrane M., Garrigue J.S., Ismail D., Sainz-de-la-Maza M., Figueiredo F.C., Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol.* 2019 Jan;103(1):125–131. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311801. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545413; PMCID: PMC6317444.
7. Jones L, Downie L.E., Korb D. TFOS DEWS II Management and Therapy Report *The Ocular Surface.* 2017;15:575–628.
8. Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface.* 2017;15(3):366–403 doi:10.1080/02713683.2016.1200098.
9. Wladis E.J., Bradley E.A., Bilyk J.R. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2016;123(3):492–496.
10. Baudouin C., Figueiredo F.C., Messmer E.M., Ismail D., Garrigue J.S., Bonini S., Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Aug 30;27(5):520–530. doi: 10.5301/EJO.5000952. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28362054; PMCID: PMC6380092.
11. Labetoulle M., Leonardi A., Amrane M., Ismail D., Garrigue J.S., Garhöfer G., de la Maza M.S., Baudouin C. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther.* 2018 Nov;40(11):1894–1906. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.09.012. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389343.

Подана/Submitted: 12.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: drhalinasitnik@gmail.com

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Изменены правила оформления научных статей, предоставляемых авторами для публикации

Редакция рассматривает статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие редакции.

Авторские материалы принимаются редакцией на условиях: однократной публикации в одном журнале; переделки или иной переработки, а также подбора и расположения авторских материалов в журнале; безвозмездной уступки авторских прав на данный материал в порядке неисключительной лицензии, размещаемый по усмотрению редакции в электронных библиотеках.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикации устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

Авторы должны представить в редакцию информацию о конфликте интересов.

Авторы должны представить в редакцию информацию об участии в работе над статьей.

Упомянутые в статье лекарственные средства или изделия медицинского назначения должны иметь действующую регистрацию в стране проведения исследования, а способы их применения – соответствовать утвержденной инструкции либо иметь разрешение на проведение клинического исследования. В статье должны использоваться только международные наименования лекарственных средств (за исключением статей, публикуемых с пометкой «На правах рекламы»).

Статья должна содержать: код УДК; название; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием места работы; контактную информацию для публикации в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); структурированное резюме (аннотацию) объемом от 1800 до 2500 знаков для оригинальных исследований (включая ключевые слова, на русском языке. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем его должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами).

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилию, полное имя, отчество автора и место работы необходимо перевести на английский язык.

Таблицы, рисунки и диаграммы, подписи в них также должны быть переведены на английский язык.

Объем оригинального исследования, включая таблицы, список литературы и резюме, не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзора – 45 тыс. знаков с пробелами.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Ориентация – книжная.

Шрифт – Times New Roman.

Кегель – 12 пунктов.

Междустрочный интервал – полуторный.

Расстановка переносов – переносов нет.

Форматирование – в параметре «по ширине».

Цвет шрифта – черный.

Отступ (красная строка) – 1,5 см.

При наборе основного текста не допускается установление двух и более символов «пробел» подряд, абзацных и других отступов с помощью клавиши «Табуляция», отступа (пробела) между словом и символами «точка», «запятая», «кавычка», «скобка».

Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования (выделения курсивом, подчеркиванием) в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

Нумерованный и маркированный списки формируются только автоматически.

Названия схем и рисунков помещают под ними, выравнивают слева, в две строки номер и собственно название рисунка или схемы.

Таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблица должна быть создана в текстовом редакторе Microsoft Word любой версии. Название таблицы помещают над таблицей слева, без абзацных отступов: ее номер и собственно название. В конце заголовков и подзаголовков таблиц точки не ставятся. После таблицы текст размещается с одним абзацным отступом.

Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

Аббревиатуры, приводимые в статье, должны быть расшифрованы при первом упоминании.

Библиография должна быть приведена в конце статьи. В самом тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Список литературы ограничен 30 источниками для оригинального исследования и 50 – для обзора.

В связи с вхождением в международные наукометрические базы данных библиографические списки предоставляемых статей должны быть приведены в переводе названий источников на английский язык.

Обращаем внимание, что к публикации принимаются только оригинальные материалы. Просим авторов перед отправкой статьи осуществлять проверку текста с указанием процента оригинальности. В статье должно быть не менее 70% оригинального текста. Увеличение оригинальности с помощью технических и иных недобросовестных методов влечет к исключению публикации. Для проверки рекомендуем сайт: <https://www.antiplagiat.ru/>. Редакционная коллегия при рассмотрении статьи также проверяет оригинальность материала. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.

При условии соблюдения всех указанных выше требований статья должна быть отправлена на электронный адрес редакции интересующего вас журнала, который указан на странице каждого из изданий.

Предоставление статьи для публикации в журналах

УП «Профессиональные издания» подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами

Когда у вас есть всего один шанс,
используйте его!

ЦИТИКОЛИН
- предшественник
холина

**БИОДОСТУПНОСТЬ
ПРИ ПРИЕМЕ
PER OS 100%**

Строцит

(Цитиколин 500 мг №30)



**Контролирует повреждение...
возвращает надежду**

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

- лечение глаукомной оптиконеуропатии
- лечение передней ишемической оптиконеуропатии (ПИОН, исход ПИОН)
- оптиконеуропатия при друзьях диска зрительного нерва
- невритическая оптиконеуропатия (неврит зрительного нерва)
- профилактика дегенеративных изменений сетчатки глаза

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОПТИКОНЕУРОПАТИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

- субтенонный способ введения цитиколина – 2 мл: 1 мл в верхний свод, 1 мл в нижний свод.

Если это не возможно

внутривенно по 1000 мг 10 инъекций ежедневно или через день с последующим длительным приемом таблетированных форм Строцит 500 или 1000 мг 2 раза в день 2–3 месяца.

Если это не возможно

прием Строцит 1000 мг 2 раза в день 3 месяца.

Повторный курс через полгода.



Представительство ООО "SUN Pharmaceutical Industries Ltd" в РБ, 220113, Беларусь,
г. Минск, ул. Мележа, д. 1, офис 1118, тел./факс: (017) 364-54-57, тел.: (017) 352-54-53.
E-mail: minsk-office@sunpharma.org, www.sunpharma.com

Оптиконеуропатии. Нейропротекторный подход к лечению: учебно-методическое пособие / Т. В. Качан [и др.]. – Минск : БГМУ, 2017. – 24 с.

На правах рекламы. Лекарственный препарат. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия применения во время беременности.