

Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

В

Восточная

Европа

2020, том 10, № 3

Ophthalmology. Eastern Europe

International Scientific Journal

2020 Volume 10 Number 3

В поле зрения



Церковь Покрова Пресвятой Богородицы (Пирогов, Украина)

Была возведена в 1792 г. в селе Плоское Свалявского района Закарпатской области.

Является памятником лемковской школы монументальной архитектуры. В 1976 г. этот трехкупольный храм с двухъярусной башней-колокольней перевезен в историко-этнографическую зону «Закарпатье» Музея народной архитектуры и быта в Пирогове. Деревянные церкви в Пирогове являются действующими храмами.

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



WWW.RECIPE.BY

Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Восточная
Европа

glaz.recipe.by

2020 том 10 № 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
Государственной регистрационной службой
Украины 16 сентября 2019 г.
Свидетельство №24188-14028ПР

Учредители:
УП «Профессиональные издания»
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика

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

Отдел рекламы:
тел.: +38 044 33-88-704, +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: 15.09.2020 г.
Тираж в Беларуси 800 экз.
Тираж в Украине 2 300 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18
от 26.11.2013. пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54
от 12.08.2013.

© «Офтальмология. Восточная Европа»

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

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

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. РАМН (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),
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

2020 Volume 10 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 State registry of Ukraine 16.09.2019
Registration certificate №24188-14028П

Founders:
UE Professional Editions
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate
Education

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: 15.09.2020.
Circulation in Belarus is 800 copies.
Circulation in Ukraine is 2 300 copies.
Order №

Format 70x100 1/16. Litho.

Printed in printing house

© "Ophthalmology. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

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)
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)
Skrupnichenko 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 15–17 октября 2020 г. кафедра офтальмологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика и ООО «Ассоциация детских офтальмологов и оптометристов Украины», в которую входят более 40 отечественных и 25 зарубежных ученых, планируют провести онлайн научно-практическую конференцию с международным участием «Рефракционный пленэр '20» в режиме вебинаров.

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

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 пленэр'20» будет проходить онлайн 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 20 ведущих иностранных и отечественных компаний.

Мы всегда рады услышать научное мнение наших отечественных и зарубежных коллег. В рамках онлайн-конференции будут активно реализовываться и поддерживаться информационно-образовательные программы, в том числе и в формате дистанционного обучения с использованием современных компьютерных технологий.



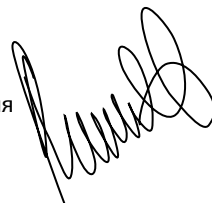
Онлайн-конференция будет отвечать динамическому информационному пространству и поддерживаться специальным сайтом, на котором в режиме онлайн будут доступны лекции, практические тренинги и виртуальный офтальмологический клуб.

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 пленэр '17–19».

Мы очень надеемся на ваше активное участие и приглашаем подключиться к научно-практической онлайн-конференции «Рефракционный пленэр '20» всех специалистов, которые проводят офтальмологические исследования и внедряют результаты этих исследований в практику.

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

Рыков С.А.,
заведующий кафедрой офтальмологии
Национальной медицинской академии
последипломного образования имени
П.Л. Шупика, доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач Украины,
главный редактор журнала «Архив
офтальмологии Украины», глава правления
ОО «Ассоциация детских офтальмологов
и оптометристов Украины»



Оригинальные исследования

Роль полиморфизма гена rs1800629 TNF α и rs1800818 PDGFB в рецидивах диабетической макулопатии после хирургического лечения
Рыков С.А., Зяблицев С.В., Могилевский С.Ю., Панченко Ю.А., Биляева О.А., Лаврик Н.С. 285

Динамика морфофункционального состояния ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом на фоне аутологичной трансплантации мезенхимальных стромальных стволовых клеток
Качан Т.В., Марченко Л.Н., Федулов А.С., Далидович А.А. 293

Результаты мультифокальной электроретинографии на глазах с желтыми и неокрашенными интраокулярными линзами у пациентов с анизохромартифакцией после хирургии катаракты
Шелудченко В.М., Дедиашвили Н.Г., Ронзина И.А., Смирнова Т.В. 300

Выживание эндотелиальных клеток на роговичных трансплантатах при использовании модифицированного метода лечения кератоконуса
Рыков С.А., Лысенко М.Г., Шаргородская И.В., Лаврик Н.С., Макаренко И.А., Новак Л.П., Выдыборец С.В. 311

Особенности поражения зрительного нерва и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом
Качан Т.В., Марченко Л.Н., Федулов А.С., Далидович А.А. 328

Оценка факторов, влияющих на эффективность хирургической реабилитации пациентов с травматическими повреждениями стенок орбиты
Чепурный Ю.В., Петренко О.В., Копчак А.В., Рыков С.А. 336

Разрывы пигментного эпителия и влияние на них антиангиогенной терапии
Малиновская И.И., Хвещук М.В., Заборовский И.Г., Столярова Л.А., Варшанидзе М. 348

Обзоры

Эпидемиология и патогенез отека макулы при переднем увеите (обзор литературы)
Храменко Н.И. 361

Практикующему врачу

Лечение глазными каплями цитиколина глаукомной оптиконеуропатии
Марченко Л.Н., Далидович А.А., Качан Т.В., Муштина Т.А., Терешенко О.В. 370

Использование метаболического препарата в комплексной терапии пациентов с открытоугольной глаукомой
Пастух И.В., Гончарова Н.А., Недзвецкая О.В., Чубенко И.О. 383

Глазные проявления при системных васкулитах
Кондратюк В.Е. 392

Лазерная стимуляция при нутриентной поддержке в лечении аккомодативной астенопии у студентов с вегетативной дисфункцией
Гузун О.В., Храменко Н.И., Духаер Шакир, Бушуева Н.Н. 407

Использование комплексного препарата Риболизин в лечении химических ожогов роговицы на примере клинического случая
Малачкова Н.В., Козлова Т.Е. 417

Original Researches

The Role of Gene Polymorphisms rs1800629 TNF α and rs1800818 PDGFB in Relapses after Surgical Treatment of Diabetic Maculopathy
Rykov S., Ziablitsev S., Mogilevskyy S., Panchenko Iu., Biliaeva O., Lavryk N. 285

Dynamics of the Morpho-Functional State of Retinal Ganglion Cells in Patients with Multiple Sclerosis on the Background of Autologous Transplantation of Mesenchymal Stromal Stem Cells
Kachan T., Marchanka L., Fedulau A., Dalidovich A. 293

Results of mfERG in Eyes with Yellow and Transparent IOL in Anisochromotriphakia Patients after Cataract Surgery
Sheludchenko V., Dediashvili N., Ronzina I., Smirnova T. 300

Endothelial Cells Survival in Human Corneal Grafts When Using the Modified Method Treatment of Keratoconus
Rykov S., Lysenko M., Shargorodska I., Lavryk N., Makarenko I., Novak L., Vydyborets S. 311

Features of Lesions of the Optic Nerve and Retina in Patients with Multiple Sclerosis
Kachan T., Marchanka L., Fedulau A., Dalidovich A. 328

Evaluation of Factors Influencing the Effectiveness of Surgical Rehabilitation of Patients with Orbital Wall Fractures
Chepurnyi Y., Petrenko O., Kopchak A., Rykov S. 336

The Retinal Pigment Epithelium Tears and the Influence of Antiangiogenic Therapy on It
Malinouskaya I., Khviashchuk M., Zabarovski I., Stolyarova L., Varshanidze M. 348

Reviews

Etiology and Pathogenesis of Macular Edema in Anterior Uveitis (Review)
Khramenko N. 361

The Practitioner

Treatment with Citicoline Eye Drops Glaucomatous Optic Neuropathy
Marchanka L., Dalidovich A., Kachan T., Mushtina T., Tserashenka V. 370

The Use of Metabolic Drug in the Treatment of Patients with Open-Angle Glaucoma
Pastukh I., Goncharova N., Nedzvetskaya O., Chubenko I. 383

Eye Manifestations of Systemic Vasculitis
Kondratiuk V. 392

Laser Stimulation with Nutrient Support in the Treatment of Accommodative Asthenopia in Students with Autonomic Dysfunction
Guzun O., Khramenko N., Dukhayer Shakir, Bushueva N. 407

The Use of the Complex Drug Ribolysin in the Treatment of Chemical Burns of the Cornea as an Example of a Clinical Case
Malachkova N., Kozlova T. 417

Rykov S.¹, Ziablitshev S.², Mogilevskyy S.¹, Panchenko Iu.¹, Biliaeva O.¹, Lavryk N.¹

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Рыков С.А.¹, Зяблицев С.В.², Могилевский С.Ю.¹, Панченко Ю.А.¹, Биляева О.А.¹, Лаврик Н.С.¹

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

The Role of Gene Polymorphisms rs1800629 TNF α and rs1800818 PDGFB in Relapses after Surgical Treatment of Diabetic Maculopathy

Роль полиморфизма гена rs1800629 TNF α и rs1800818 PDGFB в рецидивах диабетической макулопатии после хирургического лечения

Abstract

Analysis of the literature data indicated the possible role of gene polymorphisms rs1800629 (-308G/A) TNF α and rs1800818 PDGFB in the development of such complications of diabetes mellitus 2 type (DM2T) as diabetic retinopathy (DR) and maculopathy (DMP), which suggested the possibility of its connection to DMP relapses occurrence after surgery. The study included 313 patients with DMP (313 eyes) and initial (n=40), moderate or severe non-proliferative (n=92) and proliferative DR (n=181) stages. Patients underwent posterior subtotal vitrectomy (PSV) (n=78); PSV in combination with inner limiting membrane (ILM) peeling (n=85); PSV with ILM peeling and panretinal laser coagulation (n=81); and PSV with ILM peeling and panretinal laser coagulation and cataract phacoemulsification (n=69). Blood level of TNF α and PDGF-BB before surgical treatment was determined by enzyme immunoassay, polymorphisms – by polymerase chain reaction. For statistical procedures the Statistica 10 program (StatSoft, Inc., USA) was used. Our results and analysis of literature data suggest that the pathogenetic factor contributing to DMP relapses after surgery is a high content of TNF α in carriers of risk minor genotype A/A rs1800629. This genotype determined the development of DMP relapses in 96.9% of its carriers. Carriers of the G/A heterozygote also had an increased risk of relapses. The rs1800818 PDGFB was also associated with DMP relapses, but carriers of mutant genotypes (T/C and C/C) were less at risk than carriers of ancestral T/T genotype. The content of PDGF-BB was lower in the absence of relapses, which could explain the protective effect of this polymorphism. Thus, it can be assumed that both TNF α and PDGF-BB are potential targets for the development of targeted molecular therapy for DMP and its relapses after surgery.

Keywords: diabetic maculopathy, surgical treatment, recurrence, TNF α , PDGF-BB, rs1800629, rs1800818.

Резюме

Анализ литературных данных указывает на возможную роль полиморфизма гена rs1800629 (-308G/A) TNF α и rs1800818 PDGFB в развитии осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД2) в виде диабетической ретино- (ДР) и макулопатии (ДМП), что дает возможность предположить

их участие и в развитии рецидивов ДМП после хирургического вмешательства. В исследование было включено 313 пациентов с ДМП (313 глаз) и начальной (n=40), умеренной или не-пролиферативной (n=92) и пролиферативной стадией ДР (n=181). Пациентам была проведена задняя субтотальная витрэктомия (ЗСВ) (n=78); ЗСВ с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) (n=85); ЗСВ с пилингом ВПМ и этапом панретинальной лазерной коагуляции (n=81); ЗСВ с пилингом ВПМ, этапом панретинальной лазерной коагуляции ПСВ, факэмульсификация катаракты (n=69). Уровень в крови TNF α и PDGF-BB до хирургического лечения определяли с помощью иммуноферментного анализа, полиморфизм – с помощью полимеразной цепной реакции. Для статистических исследований использовалась программа Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

Полученные нами результаты и анализ литературных данных позволяют предположить, что патогенетическим фактором развития рецидивов ДМП после хирургического лечения является высокий уровень содержания TNF α у носителей генотипа минорного генотипа A/A rs1800629. Этот генотип определил развитие рецидивов ДМП в 96,9% случаев. Носители гетерозигот G/A также имели повышенный риск развития рецидивов. Полиморфизм rs1800818 гена PDGFB также был связан с развитием рецидивов ДМП, но носители генотипов (T/C и C/C) были менее подвержены риску, чем носители T/T-генотипа. Содержание PDGF-BB было ниже у пациентов с отсутствием рецидивов, что могло бы объяснить защитное действие этого полиморфизма. Таким образом, можно предположить, что и TNF α и PDGF-BB являются потенциальными мишенями для разработки целевой молекулярной терапии ДМП и ее рецидивов после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, хирургическое лечение, рецидив, TNF α , PDGF-BB, rs1800629, rs1800818.

■ INTRODUCTION

One of the main complications of type 2 diabetes mellitus (DM2T) is visual organ damage, in particular diabetic retinopathy (DR) and diabetic maculopathy (DMP) [1–3]. Moreover, DMP does not develop in all cases of DR: the frequency of DMP increases according to the severity of DR. Thus, in non-proliferative DR (NPDR) the development of DMP occurs in 3–38% of patients, in preproliferative – in 20–63%, and in proliferative DR (PDR) – in more than 70%.

The importance of pro-inflammatory cytokines and, in particular, tumor necrosis factor-alpha (TNF α) for insulin resistance formation is well-known [4]. The molecular basis of this effect is the role of TNF α in signal transduction from the insulin receptor, namely, – inhibition of insulin receptor substrate (IRS-1) phosphorylation and, accordingly, tyrosine phosphorylation, which prevents further activation of PI3K/Akt- and Erk/MAP pathways of glucose uptake [5, 6].

Genetic factors, in particular the polymorphic state of genes, contribute to the emergence of DM2T and its complications [7–10]. Thus, a meta-analysis conducted in Chinese Han population, which included 10 studies (1425 patients with DM2T and 1116 controls), established the association of minor allele A rs1800629 TNF α (OR=1.63; 95% CI 1.17–2.25) and genotypes according to the dominant model of inheritance (OR=1.47; 95% CI 1.17–1.85) [8]. A Brazilian study (745 patients with DM2T, including 331 people without DR, 246 with NPDR and 168 with PDR) showed that the frequency of allele

A rs1800629 TNF α was significantly higher in patients with PDR than in patients without DR ($p=0.035$), and had an association with its development (OR=1.82; 95% CI 1.11–2.98) [9]. A systematic review of publications from 2000 to 2016 by G.I. Luna and al. (2016), drew attention to the contradictory results of determining the association of rs1800629 TNF α with DM2T in different populations, which, according to the authors, is related to their ethnic differences, and justifies the need for such studies in each population separately [10].

Also, the regulatory polypeptide – platelet-derived growth factor (PDGF), which is a transmembrane glycoprotein with mitogenic properties – plays an important role in DMP development [11–13]. The source of PDGF in blood is α -granules of platelets, and in tissues – fibroblasts, smooth muscle cells, astrocytes [14, 15]. PDGF-BB is produced by activated macrophages and neoangiogenic endothelium and, unlike other isoforms that are rapidly excreted from the cell, remains associated with it [16]. In hypoxia and ischemia, PDGF-BB stimulates endothelial cell proliferation and neoangiogenesis, increases capillary permeability [17]. Hyperglycemia can induce postreceptor resistance to PDGF by activating C-delta protein kinase (PKC-delta), MAP-kinase and protein tyrosine phosphatase (SHP-1) and thus dephosphorylating PDGF receptor [18]. The latter phenomenon is associated with diabetic intraretinal microvascular abnormalities (IRMA) [3].

The rs1800818 PDGFB (gene localization 22q13.1; Chr.22: 39244698 on GRCh38) is located in the intron of the five-bar-untranslated region (5'-UTR Variant). It has been shown that in carriers of this polymorphism, that have viral fever with thrombocytopenia syndrome, the blood PDGF-BB level and mRNA expression were significantly reduced ($p=0.015$) [19]. It was also determined that rs1800818 PDGFB was associated with three-year and overall survival in patients, operated on colorectal cancer metastases and having anti-VEGF therapy, which, according to the authors, is associated with angiopoiesis and pericyte proliferation [20]. Significant activation of PDGF-BB in DR, especially in its proliferative form, as well as analysis of numerical experimental data with models of DR and DMP in knockout mice on PDGFB genes or its receptor, suggest that this gene for DMP is of great value [21, 22]. We have previously shown the determining role of PDGF-BB for the formation of DMP relapses after surgery [11, 12].

Thus, these data indicated the possible role of polymorphisms rs1800629 (-308G/A) TNF α and rs1800818 PDGFB in the development of DM2T complications, in particular, DR and DMP, and indicated the need to study the possible relationship of these polymorphisms with DMP relapses after its surgical treatment in patients from the Ukrainian ethnic group.

■ PURPOSE

To determine the association of rs1800818 PDGFB and rs1800818 PDGFB with DMP relapses after surgery.

■ MATERIALS AND METHODS

The study included 313 patients with DM2T (313 eyes) with DMP and initial (1st group; $n=40$), moderate or severe non-proliferative DR (NPDR; 2nd group; $n=92$) and proliferative DR (PDR; 3-rd group; $n=181$), who were treated at the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center for Eye Microsurgery",

which is the clinical base of the Ophthalmology Department of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv, Ukraine). All patients underwent conventional ophthalmological examinations. The severity of DR and DMP was established according to the International Clinical Scale of the American Academy of Ophthalmology (2002) [3]. In this study, patients received four types of surgical treatment. 78 patients underwent three-port closed subtotal vitrectomy 25+. 85 patients underwent additionally internal limiting membrane peeling during vitrectomy. In 81 patients, in addition to these procedures, a stage of panretinal laser coagulation (PRLK) was performed. In addition to all these interventions, cataract phacoemulsification (PhEC) was performed in 69 patients.

The blood level of TNF α (Bender Medsystems, Austria) and PDGF-BB (Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit; R&D Systems; USA) was determined before surgery in all patients by enzyme-linked immunosorbent assay. The color intensity of enzymatic reaction product was quantified on Multiscan EX photometer, Thermo Electron Corp. (Finland). Analysis of genetic polymorphisms was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR). In the first stage of the study, genomic DNA was isolated from whole venous blood using standard reagents "PureLink[®] Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA"; manufacturer INVITROGEN (USA). In the second stage, real-time PCR was performed using unified test systems "TaqMan Mutation Detection Assays" Life-Technology (USA) in the automatic amplifier Gene Amp[®] PCR System 7500 (Applied Biosystems, Inc., USA). As control, 95 people of the same sex and age who did not have any visual pathology, were involved.

Patients were examined at 1, 3, 6 months and 1 year after surgery. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (as amended in 1964) and with the permission of the Bioethics Committee. All patients gave informed consent to participate in the study.

Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used for statistical processing of the obtained data. To determine the nature of data distribution, Kolmogorov – Smirnov and χ -square tests were performed. The median (Me) and the first and third quarters (Q1; Q3) of the variation series were used for descriptive statistics of quantitative data. Comparison tables and Pearson's nonparametric criterion χ -square were used to compare categorical variables. In all cases, statistical evaluation of $p < 0.05$ was considered plausible.

■ RESULTS AND DISCUSSION

The DMP relapses frequency in general was 29.7%, by groups: in the 1st – 27.5%, in the 2nd – 22.8% and in the 3rd – 33.7% ($p=0.180$). According to the literature, in patients with DM2T there was an increase in TNF α blood level, which corresponds to the severity of the disease and its complications, in particular – DR [23]. According to our data, blood level of cytokine before surgery increased as the stage of DR progressed (Table 1).

In the 1st group of patients the content of TNF α exceeded the control 1.2 times ($p=0.005$). In groups 2 and 3, the cytokine level was 2.0 and 3.4 times higher than in controls, respectively ($p < 0.001$). The maximum level of TNF α was observed in patients of the 3rd group who had PDR, the minimum – in patients of the 1st group with the initial NPDR.

Table 1
The content of TNF α in the control and patient groups; Me (Q1; Q3)

Marker	Control, n=95	1 st , n=40	2 nd , n=92	3 rd , n=181
TNF α , pg/ml	15.95 (9.95; 21.54)	19.52 (16.30; 22.61)	31.20 (25.39; 37.01)	53.99 (42.31; 66.27)
	H=315.79; p<0.001			
PDGF-BB, ng/ml	27.55 (20.18; 33.47)	27.81 (22.09; 33.13)	45.28 (38.99; 50.78)	61.72 (56.85; 72.89)
	H=321.09; p<0.001			

Notes: H – intergroup differences according to the Kruskal – Wallis criterion (multiple comparisons); p – is the probability of differences between intergroup comparisons (accepted if p<0.05).

When analyzing the relationship of TNF α content with the presence or absence of DMP relapses in groups of patients, it was found that in the 1st and 2nd groups in the presence of relapses the cytokine level was significantly higher, especially in patients with initial NPDR (Table 2).

In group 2, the difference was less significant, while in group 3, the situation changed: the median TNF α level was higher in the absence of relapses. Analysis of the sample showed that the data distribution did not differ significantly (p=0.062), and their ranges actually overlapped. Thus, the increase in blood TNF α level is associated with the relapses presence only in NPDR, in PDR there was no such connection.

Such preconditions determined the main task of the study – to establish the connection of rs1800629 TNF α with the DMP relapses development after surgical treatment (Table 3).

It was found that in patients with relapses the frequency of ancestral genotype G/G was significantly lower than in patients without relapses

Table 2
The level of TNF α (pg/ml) depending on DMP relapses; Me (Q1; Q3)

Relapses	1 st	2 nd	3 rd	H; p
present	24.09 (22.49; 25.32) (n=11)	34.89 (29.46; 40.22) (n=21)	49.24 (39.77; 65.56) (n=61)	H=45.89; p<0.001
absent	17.76 (15.12; 20.28) (n=29)	29.98 (23.17; 36.89) (n=71)	57.39 (43.62; 67.08) (n=120)	H=152.04; p<0.001
U; p	U=25.00; p<0.001	U=498.0; p=0.022	U=3038.0; p=0.062	

Notes: H – differences by Kruskal – Wallis criterion (multiple comparisons); U – differences according to the Mann – Whitney criterion (pairwise comparisons); p – is the probability of differences between intergroup comparisons (accepted if p<0.05).

Table 3
The effect of rs1800629 TNF α genotypes on the DMP relapses development

Genotype	The presence of relapses, n (f)		χ^2	p	OR	95% CI
	present	absent				
G/G	5 (0.054)	154 (0.700)	139.7	<0.001	0.02	0.01–0.06
G/A	57 (0.613)	65 (0.295)			3.76	2.27–6.27
A/A	31 (0.333)	1 (0.005)			109.50	14.65–818.23

Notes: n (f) – number and frequency; χ^2 – Pearson's chi-square criterion; p – is the probability of intergroup comparisons by the criterion χ^2 (accepted at p<0.05).

($p < 0.001$). At the same time, the frequency of risky rs1800629 variants (heterozygote G/A and minor homozygote A/A) under relapse conditions was significantly increased ($p < 0.001$).

Also a very interesting fact should be mentioned: among the studied cohort of patients there were 32 with minor homozygous genotype A/A, and almost all of them (31 people; 96.9%) in the postoperative period had DMP relapses. This directly indicated the determinant of the minor genotype A/A rs1800629 TNF α in the development of DMP relapses. The risk of DMP relapses in carriers of the G/A heterozygote was 3.8 times increased (OR 3.76; 95% CI 2.27–6.27); in carriers of the protective ancestral homozygote G/G this risk was significantly reduced – 50 times (OR 0.02; 95% CI 0.01–0.06). Therefore, the obtained results directly indicated the important role of rs1800629 TNF α for DMP relapses formation after surgical treatment, regardless of the DR severity.

The level of PDGF-BB in the groups also increased (see Table 1): the maximum values were observed in patients with PDR, the minimum – in the initial NPDR. The blood level of PDGF-BB in patients with PDR (3rd group) exceeded the control value by 2.2 times ($p < 0.001$). It was shown that the level of PDGF-BB was significantly increased in the serum and vitreous of patients with PDR compared with the control [21]. These data coincide with ours, which proves the pathogenetic role of increasing the content of this marker in DR.

Analysis of the relationship between PDGF-BB level before surgical treatment with the presence or absence of DMP relapses showed (Table 4) that in the presence of relapses, the PDGF-BB level in each group was statistically significant ($p < 0.001$ by Mann – Whitney test) higher than in the absence of relapses (1.3–1.4 times).

Thus, it was shown, that, first of all, there is an increase in the blood level of PDGF-BB in DMP in the presence of moderate and severe NPDR and, to a greater extent, – PDR; and second of all, there is an association of DMP surgical treatment relapses with the blood level of PDGF-BB before surgery.

The connection of rs1800818 PDGFB with the relapses DMP development was further clarified (Table 5).

The frequency of ancestral homozygous T/T genotype in patients with DMP relapses was significantly higher than that in patients without relapses (3.0 times), while the frequencies of heterozygotes (T/C) and minor homozygotes (C/C) were significantly lower (in 5.8 and 3.6 times,

Table 4
The level of PDGF-BB (ng/ml) depending on DMP relapses; Me (Q1; Q3)

Relapses	1 st	2 nd	3 rd	H; p
Present	34.40 (32.75; 40.35) (n=11)	59.71 (56.57; 64.02) (n=21)	76.46 (72.89; 82.96) (n=61)	H=64.73; p<0.001
Absent	24.56 (21.32; 28.07) (n=29)	41.40 (38.34; 46.92) (n=71)	58.66 (54.96; 61.71) (n=120)	H=269.32; p<0.001
U; p	U=14.00; p<0.001	U=23.00; p<0.001	U=12.00; p<0.001	

Notes: H – differences by Kruskal – Wallis criterion (multiple comparisons); U – differences according to the Mann – Whitney criterion (pairwise comparisons); p – is the probability of differences between intergroup comparisons (accepted if $p < 0.05$).

Table 5
The effect of rs1800818 PDGFB genotypes on DMP relapses development

Genotype	The presence of relapses, n (f)		χ^2	p	OR	95% CI
	present	absent				
T/T	80 (0.860)	62 (0.282)	88.43	<0.001	162.1	59.4–442.3
T/C	9 (0.097)	124 (0.564)			0.03	0.01–0.07
C/C	4 (0.043)	34 (0.154)			0.17	0.06–0.50

Notes: n (f) – number and frequency; χ^2 – Pearson's chi-square criterion; p – is the probability of intergroup comparisons by the criterion χ^2 (accepted at $p < 0.05$).

respectively). According to Pearson chi-square criterion, such shifts had a high degree of significance ($p < 0.001$).

In our opinion, such results showed the importance of the minor allele C for prevention of DMP relapses after surgical treatment. The risk of relapses in C allele-carriers (genotypes C/C and C/T) were significantly reduced. According to the obtained data, only in the studied cohort of patients, 38 people were the carriers of minor genotype C/C and almost all of them (34 people; 89.5%) in the postoperative period had no DMP relapses. The risk of DMP relapses in minor homozygote C/C carriers was significantly reduced (5.9 times; OR 0.17; 95% CI 0.06–0.50).

The results showed an association of rs1800818 PDGFB with DMP relapses after surgical treatment and were consistent with the study that showed that in rs1800818 minor allele carriers the blood level of PDGF-BB and mRNA expression were significantly reduced ($p = 0.015$) [19]. Therefore, it could be assumed that rs1800818 PDGFB, which is located in the intron of the five-bar-untranslated region (5'-UTR), reduces mRNA expression and PDGF-BB levels, which is manifested in minor allele C carriers. Given the established protective role of this polymorphism for the occurrence of DMP relapses, we can assume that C allele carriers have lower risk of relapses due to relatively low content of PDGF-BB. The pathogenetic role of the latter for the occurrence of DR and DMP is indicated by experimental and clinical data, as well as the results of our previous studies [11, 12, 17, 21, 22].

Thus, it can be assumed that both TNF α and PDGF-BB are potential targets for the development of targeted molecular therapy for DMP and its relapses after surgery.

■ CONCLUSIONS

1. Our results and analysis of literature data suggest that pathogenetic factor that contributes to the DMP relapses after surgery is the high level of TNF α in carriers of risk minor genotype A/A rs1800629 TNF α . This genotype determined the development of DMP relapses in 96.9% of its carriers. Carriers of the G/A heterozygote also had an increased risk of relapses.
2. The rs1800818 PDGFB was also associated with DMP relapses, but carriers of mutant genotypes (T/C and C/C) were less at risk than ancestral T/T genotype carriers. The PDGF-BB level was lower in absence of relapses, which could explain the protective effect of this polymorphism.

The authors participation: Rykov S.O. – head of scientific work; Ziablitshev S.V. – research concept; Mogilevskyy S.Yu., Panchenko Iu.O., Biliaeva O.O., Lavryk N.S. – research design, collection and processing of material.

The authors claim that there is no conflict of interest.

■ REFERENCES

1. Pankiv VI. Diabetes mellitus: diagnostic criteria, etiology and pathogenesis. *International Endocrinology Journal*. 2013; 8(56):53–64.
2. Type 2 Diabetes Complications. Web-resource: <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-complications>
3. Balashevich LI, Izmailov AS. *Diabetic ophthalmopathy*. SPb.: Man, 2012:396. (in Russian)
4. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016 Oct;86:100–109. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.028.
5. IRS1 – Insulin receptor substrate 1 – Homo sapiens (Human) – IRS1 gene & protein». www.uniprot.org. Retrieved 2016-04-21.
6. Takaguri A. Elucidation of a new mechanism of onset of insulin resistance: effects of statins and tumor necrosis factor- α on insulin signal transduction. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(11):1329–1334. doi: 10.1248/yakushi.18-00116. [In Japanese]
7. Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, Joshi S, Yerra SK. TNF- α -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Sep;24(6):1195–1203. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.05.012
8. Liu ZH, Ding YL, Xiu LC, Pan HY, Liang Y, Zhong SQ, Liu WW, Rao SQ, Kong DL. A meta-analysis of the association between TNF- α -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(3):e59421. doi: 10.1371/journal.pone.0059421.
9. Sesti LF, Crispim D, Canani LH, Polina ER, Rheinheimer J, Carvalho PS, Gross JL, Santos KG. The -308G>A polymorphism of the TNF gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasian Brazilians with type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 29;56(2):1184–90. doi: 10.1167/iovs.14-15758.
10. Luna GI, da Silva IC, Sanchez MN. Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6309484.
11. Mogilevskyy Slu, Panchenko IuO, Ziablytsev SV. Predicting the risk of diabetic retinopathy-associated macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2019;3(488):3–8.
12. Panchenko IuO, Mogilevskyy Slu, Ziablytsev SV. Vplyv trombocitarnogo factoru rostu (PDGF) na rozvitek recydiviv pri khirurgichnomu likuvanni diabetichnoi maculopetii u khvorih na cukrony diabet 2-go tipu. *Archive of Ukrainian Ophthalmology*. 2019;7(3):18–23.
13. Melnichuk UM. Trombocitarnyy factor rostu kak diagnostichno vajlivyy marker fiziologichnih procesiv v organism ludini (oglyad literature). *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014;3(1):217–21.
14. Zhang J, Cao R, Zhang Y, Jia T, Cao Y, Wahlberg E. Differential roles of PDGFR- α and PDGFR- β in angiogenesis and vessel stability. *FASEB J*. 2009 Jan;23(1):153–63.
15. Rodriguez A, Friman T, Kowanetz M, van Wieringen T, Gustafsson R, Sundberg C. Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular pericytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF- β 1 in normal skin in vivo. *Am J Pathol*. 2013 Jun;182(6):2132–46.
16. Hata N, Shinjima N, Gumin J, Yong R, Marini F, Andreeff M, Lang FF. Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):144–56; discussion 156–7.
17. Mori K, Gehlbach P, Ando A, Dyer G, Lipinsky E, Chaudhry AG, Hackett SF, Campochiaro PA. Retina-specific expression of PDGF-B versus PDGF-A: vascular versus nonvascular proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2001–6.
18. Gerald P, Hiraoaka-Yamamoto J, Matsumoto M, Clermont A, Leitges M, Marette A, Aiello LP, Kern TS, King GL. Activation of PKC- δ and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nature Med*. 2009;15:1298–306.
19. Zhang XA, Guo CT, Lu QB, Hu JG, Cui N, Yang ZD, Peng W, Liu R, Hu CY, Qin SL, Wang XJ, Ding SJ, Huang DD, Liu W, Cao WC. The platelet derived growth factor-B polymorphism is associated with risk of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese individuals. *Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):33340–9.
20. Stremitzer S, Zhang W, Yang D, Ning Y, Stintzing S, Sebio A, Sunakawa Y, Yamauchi S, Matsusaka S, El-Khoueiry R, Stift J, Wrba F, Gruenberger T, Lenz HJ. Genetic variations in angiopoietin and pericyte pathways and clinical outcome in patients with resected colorectal liver metastases. *Cancer*. 2015 Jun 1;121(11):1898–905.
21. Praidou A, Klangas I, Papakonstantinou E, Androudi S, Georgiadis N, Karakiulakis G, Dimitrakos S. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2009 Feb;34(2):152–61.
22. Kitahara H, Kajikawa S, Ishii Y, Yamamoto S, Hamashima T, Azuma E, Sato H, Matsushima T, Shibuya M, Shimada Y, Sasahara M. The Novel Pathogenesis of Retinopathy Mediated by Multiple RTK Signals is Uncovered in Newly Developed Mouse Model. *EBioMedicine*. 2018 May; 31:190–201.
23. Dhamodharan V, Viswanathan V, Krishnamoorthy E, Rajaram R, Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- α and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer. *Gene*. 2015 Jul 1;565(1):62–7. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.063.

Received/Поступила: 15.09.2020
Contacts/Контакты: eye-bolit@ukr.net

Качан Т.В., Марченко Л.Н., Федулов А.С., Далидович А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kachan T., Marchanka L., Fedulau A., Dalidovich A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Динамика морфофункционального состояния ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом на фоне аутологичной трансплантации мезенхимальных стромальных стволовых клеток

Dynamics of the Morpho-Functional State of Retinal Ganglion Cells in Patients with Multiple Sclerosis on the Background of Autologous Transplantation of Mesenchymal Stromal Stem Cells

Резюме

Цель. Оценить влияние аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК) на показатели оптической когерентной томографии у пациентов с рецидивно-ремиттирующим рассеянным склерозом (ППРС).

Материалы и методы. В основную группу включено 50 глаз 25 пациентов с ППРС, которым проводилась АуТМСК. Группу сравнения составили 68 глаз 34 пациентов с ППРС, не получавших препаратов, модифицирующих течение заболевания. Для проведения оптической когерентной томографии применялась диагностическая система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Для определения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) использовался протокол исследования диска зрительного нерва Fast RNFL Thickness, для определения целостности ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) в центральной зоне использовался протокол исследования макулярной зоны Fast Macula, показатель полного макулярного объема (ПМО).

Результаты. Через 6 и 12 месяцев количество глаз, в которых средняя толщина СНВС увеличилась по сравнению с таковой до АуТМСК в основной группе, было значимо больше при сопоставлении с группой сравнения. Через 2 года после АуТМСК эта разница нивелировалась. Через 3 года показатель толщины СНВС опять значимо отличался в исследуемых группах. Это позволяет предположить нейропротекторное воздействие АуТМСК на аксоны ГКС у пациентов с рассеянным склерозом. По количеству глаз с изменением ПМО через 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года статистически значимых различий между группами не выявлено.

Выводы. Показатель толщины перипапиллярного СНВС может быть рекомендован как биологический маркер не только наличия и выраженности нейроаксональной дегенерации, но и терапевтического воздействия на уровне отдельного пациента.

Ключевые слова: демиелинизирующая оптиконеуропатия, рассеянный склероз, оптическая когерентная томография, аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток.

Abstract

Purpose. To assess the effect of autologous mesenchymal stem cell transplantation (AuMSCT) on optical coherence tomography indicators in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Materials and methods. The main group included 50 eyes of 25 patients with RRMS who underwent AuMSCT. The comparison group consisted of 68 eyes of 34 patients with RRMS who did not receive drugs that modify the course of the disease. For OCT, the diagnostic system Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) was used. To determine the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), the protocol for examining the optic nerve head Fast RNFL Thickness was used, to determine the integrity of the retinal ganglion cells (RGC) in the central zone, the protocol for examining the macular zone Fast Macula, an indicator of total macular volume (TMV) was used.

Results. After 6 and 12 months, the number of eyes in which the average thickness of RNFL increased compared to that before AuMSCT in the main group was significantly higher when compared with the comparison group. 2 years after AuMSCT, this difference leveled off. After 3 years, the RNFL thickness indicator again significantly differed in the studied groups. This suggests a neuroprotective effect of AuMSCT on RGC axons in patients with MS. There were no statistically significant differences between the groups in the number of eyes with a change in TMV after 6 months, 1 year, 2 years and 3 years.

Conclusion. The index of the thickness of the peripapillary RNFL can be recommended as a biological marker not only of the presence and severity of neuroaxonal degeneration, but also of the therapeutic effect of AuMSCT at the level of an individual patient

Keywords: demyelinating optic neuropathy, multiple sclerosis, optical coherence tomography, autologous mesenchymal stem cell transplantation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Клиника поражения зрительного анализатора при рассеянном склерозе (РС) может проявляться как острым аутоиммунным воспалительным поражением ретробульбарной части зрительного нерва (ретробульбарный неврит, РБН) с развитием невритической оптиконейропатии (ОНП), так и хронической прогрессирующей дегенеративной ОНП [1, 2]. РБН в дебюте заболевания встречается приблизительно у трети пациентов с РС либо развивается некоторое время спустя после его начала [3, 4]. Дегенеративная ОНП диагностируется в различные сроки от дебюта заболевания и до определенной его стадии носит субклинический характер. В ряде исследований продемонстрировано наличие аксональной дегенерации уже в начальном периоде РС [3, 4]. При этом доказано, что зрительные функции страдают только после того, как потеря слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) достигает определенного порога – 70 мкм [5]. Аксоны ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) являются единственными немиелинизированными аксонами в центральной нервной системе. Это делает их идеальной моделью для изучения как аксональной, так и нейрональной дегенерации и неизменно привлекает внимание исследователей с позиций развития аксональной и нейрональной дегенерации ГКС [6]. Выявлена корреляция толщины СНВС и комплекса ГКС (в качестве параметров нейроаксонального повреждения) как с объемом всего мозга, так и с атрофией его белого и серого

вещества [6]. При этом определено, что наличие РБН в анамнезе нарушает это соотношение, ослабляя корреляцию за счет дополнительного повреждения аксонов ГКС, входящих в состав зрительного нерва [6]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) продемонстрировала свою высокую чувствительность и специфичность не только для диагностики и мониторинга ОНП у пациентов с РС, но и для оценки эффективности терапии, изменяющей клиническое течение заболевания. Среди них используются препараты, модифицирующие течение заболевания, такие как IFN β -1a и IFN β -1b, глатирамера ацетат и др. Несмотря на доказанное в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике положительное влияние препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), на основные проявления заболевания и патоморфологические изменения, выявляемые при магниторезонансной томографии показатели, они по-прежнему имеют ограниченную эффективность с сохранением достаточно высокой частоты побочных эффектов [7]. Исходя из известных на сегодняшний день патогенетических механизмов развития РС, стратегия клеточной терапии с использованием мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК) представляется приближенной к «идеальной» патогенетической терапии, поскольку способна влиять как на аутоиммунно-воспалительный и нейродегенеративный компоненты, так и на запуск процессов ремиелинизации [7, 8]. В этой связи одной из важнейших задач в оценке торможения нейродегенерации у пациентов с РС после аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (АуТМСК) является дальнейший поиск ее релевантных критериев.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния аутологичной трансплантации мезенхимальных стромальных стволовых клеток на показатели оптической когерентной томографии у пациентов с рецидивно-ремиттирующим рассеянным склерозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование рекрутировано 59 пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой рассеянного склероза (РРРС). Дизайн исследования: одноцентровое контролируемое сравнительное проспективное.

В основную группу включено 50 глаз 25 пациентов (10 мужчин, 15 женщин) в возрасте 32,0 (25,0–35,0) года, Me (25%–75%), с РРРС, которым в период с 2011 по 2016 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» была проведена клеточная терапия заболевания по протоколу АуТМСК. Из них в 72% случаев (36 глаз, 18 пациентов) производилась однократная процедура трансплантации, а в 28% случаев (14 глаз, 7 человек) АуТМСК выполнялась повторно. Толщина СНВС оценивалась до АуТМСК, затем каждые 6 месяцев. Три пациента (6 глаз, 12%) наблюдались 6 месяцев; у 4 пациентов (8 глаз, 16%) срок наблюдения составил 1 год; у 3 пациентов (6 глаз, 12%) – 1,5 года; у 3 пациентов (6 глаз, 12%) – 2 года; у 1 пациента (2 глаза, 4%) – 2,5 года; 4 пациента (8 глаз, 16%) наблюдались 3 года; 3 пациента (6 глаз, 12%) – 3,5 года и 4 пациента (8 глаз, 16%) – 4 года.

Группу сравнения составили 68 глаз 34 пациентов (9 мужчин, 25 женщин) с РРРС в возрасте 33,0 (25,0–39,0) года, Ме (25%–75%), не получавших ПИТРС и сопоставимых с основной группой по основным возраст-половым и клиническим показателям.

ОКТ проводилась на диагностической системе Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Для определения толщины СНВС использовался протокол исследования диска зрительного нерва Fast RNFL Thickness. Оценку целостности ГКС в центральной зоне проводили на основании протокола исследования макулярной зоны Fast Macula. Критерием качества сигнала была его сила 6 и выше с разницей между глазами не более 2. При анализе исследуемых показателей основной группы и группы сравнения использовали критерий χ^2 и Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика распределения средней толщины слоя перипапиллярных нервных волокон (Avg. Thickness) по исследуемым группам представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, через 6 месяцев количество глаз, в которых средняя толщина СНВС увеличилась по сравнению с таковой до АуТМСК в основной группе, было значимо больше при сопоставлении с группой сравнения. Также статистически значимой оказалась разница у пациентов группы сравнения и основной группы по показателю истончения перипапиллярного СНВС, их количество преобладало в группе сравнения.

Через год после АуТМСК сохранялись значимые различия основной группы и группы сравнения по количеству глаз, толщина СНВС в которых увеличилась по сравнению с исходной (их количество преобладало в основной). Также значимой оставалась разница у пациентов основной группы и группы сравнения по количеству глаз с истончением СНВС

Таблица 1
Показатели толщины СНВС после АуТМСК через 6 месяцев

Средн. толщина СНВС	Группы, % (абс)		Статистическая значимость различий
	основная, n=50	сравнения, n=68	
С утолщением СНВС. Из них:	52,0 (26)	10,3 (7)	$\chi^2=24,9$; $p<0,001$
+10 μ и более	8,0 (4)	0,0 (0)	–
+ до 10 μ	44,0 (22)	10,3 (7)	$\chi^2=17,7$; $p<0,001$
без изменений	8,0 (4)	13,2 (9)	$F=0,0$; $p>0,05$
с истончением	40,0 (20)	76,5 (52)	$\chi^2=16,1$; $p<0,001$

Table 1
Indicators of RNFL thickness in 6 months after AuMST

Average RNFL thickness	Groups,% (abs)		Statistical significance of differences
	main, n=50	comparison, n=68	
With a thickening RNFL. Of them:	52.0 (26)	10.3 (7)	$\chi^2=24.9$; $p<0.001$
+10 μ or more	8.0 (4)	0.0 (0)	–
+ up to 10 μ	44.0 (22)	10.3 (7)	$\chi^2=17.7$; $p<0.001$
without changes	8.0 (4)	13.2 (9)	$F=0.0$; $p>0.05$
with thinning	40.0 (20)	76.5 (52)	$\chi^2=16.1$; $p<0.001$

Таблица 2**Показатели толщины СНВС в исследуемых группах через 1 год после АуТМСК**

Средн. толщина СНВС	Группы, % (абс.)		Статистическая значимость различий
	основная (n=44)	сравнения (n=62)	
С утолщением СНВС. Из них:	38,6 (17)	6,5 (4)	F=0,2, p<0,001
+10 μ и более	11,4 (5)	0,0 (0)	–
+ до 10 μ	27,3 (12)	6,5 (4)	F=0,1, p<0,01
без изменений	4,5 (2)	8,1 (5)	F=0,0, p>0,05
с истончением	56,8 (25)	85,5 (53)	χ ² =8,7, p<0,01

Table 2**Indicators of RNFL thickness in the studied groups 1 year after AuMSCT**

Average RNFL thickness	Groups, % (abs)		Statistical significance of differences
	main (n=44)	comparison (n=62)	
With a thickening RNFL. Of them:	38.6 (17)	6.5 (4)	F=0.2; p<0.001
+10 μ or more	11.4 (5)	0.0 (0)	–
+ up to 10 μ	27.3 (12)	6.5 (4)	F=0.1; p<0.01
without changes	4.5 (2)	8.1 (5)	F=0.0; p>0.05
with thinning	56.8 (25)	85.5 (53)	χ ² =8.7; p<0.01

(преобладало в группе сравнения). Полученные данные представлены в табл. 2.

Через 2 года после АуТМСК определено нивелирование различий между основной группой и группой сравнения по количеству глаз с истончением и утолщением СНВС. Данные представлены в табл. 3.

Глаза с утолщением СНВС, его истончением и отсутствием динамики по сравнению со стартовыми данными не имели статистически значимых различий в обеих исследуемых группах.

Таблица 3**Показатели толщины СНВС в исследуемых группах после АуТМСК через 2 года**

Средн. толщина СНВС	Группы, % (абс.)		Статистическая значимость различий
	основная (n=30)	сравнения (n=48)	
С утолщением СНВС. Из них:	26,7 (8)	10,4 (5)	χ ² =3,5; p>0,05
+10 μ и более	6,7 (2)	0,0 (0)	–
+ до 10 μ	10,0 (3)	10,4 (5)	F=0,0; p>0,05
без изменений	3,3 (1)	4,2 (2)	F=0,0; p>0,05
с истончением	0,0 (24)	89,6 (43)	F=0,0; p>0,05

Table 3**Indicators of RNFL thickness in the studied groups 2 years after AuMSCT**

Average RNFL thickness	Groups, % (abs)		Statistical significance of differences
	main (n=30)	comparison (n=48)	
With a thickening RNFL. Of them:	26.7 (8)	10.4 (5)	χ ² =3.5; p>0.05
+10 μ or more	6.7 (2)	0.0 (0)	–
+ up to 10 μ	10.0 (3)	10.4 (5)	F=0.0; p>0.05
without changes	3.3 (1)	4.2 (2)	F=0.0; p>0.05
with thinning	0.0 (24)	89.6 (43)	F=0.0; p>0.05

Таблица 4

Показатели толщины СНВС в исследуемых группах через 3 года после АуТМСК

Средн. толщина СНВС	Группы, % (абс.)		Статистическая значимость различий
	основная (n=18)	сравнения (n=36)	
С утолщением СНВС. Из них:	50,0 (9)	13,9 (5)	$\chi^2=8,2$; $p<0,01$
+10 μ и более	5,6 (1)	0,0 (0)	–
+ до 10 μ	44,5 (8)	13,9 (5)	$\chi^2=6,1$; $p<0,05$
без изменений	0,0 (0)	5,6 (2)	–
с истончением	50,0 (9)	80,6 (29)	$\chi^2=5,4$; $p<0,05$

Table 4

Indicators of RNFL thickness in the studied groups 3 years after AuMST

Average RNFL thickness	Groups,% (abs)		Statistical significance of differences
	main (n=18)	comparison (n=36)	
With a thickening RNFL. Of them:	50.0 (9)	13.9 (5)	$\chi^2=8.2$; $p<0.01$
+10 μ or more	5.6 (1)	0.0 (0)	–
+ up to 10 μ	44.5 (8)	13.9 (5)	$\chi^2=6.1$; $p<0.05$
without changes	0.0 (0)	5.6 (2)	–
with thinning	50.0 (9)	80.6 (29)	$\chi^2=5.4$; $p<0.05$

Через 3 года после АуТМСК наблюдали в основной группе увеличение количества глаз, в которых толщина СНВС была больше по сравнению с таковой до АуТМСК, этот показатель вышел на уровень статистически значимого при сопоставлении с группой сравнения. Соответственно, в группе сравнения определена значимая разница в количестве глаз с истончением СНВС по отношению к исходному уровню в сопоставлении с основной группой. Данные представлены в табл. 4.

Таким образом, анализ результатов мониторинга перипапиллярного СНВС позволяет предположить нейропротекторное воздействие АуТМСК на аксоны ГКС у пациентов с РС. Данный эффект определяется уже через 6 месяцев после АуТМСК. Кроме того, у пациентов с РРРС выявляется явная тенденция к истончению СНВС даже на фоне клинической ремиссии заболевания, что свидетельствует о постоянном прогрессировании аксональной дегенерации и ремиелинизации. Нейропротекторный эффект АуТМСК имеет свой пик через 6–12 месяцев после АуТМСК, через 2 года выраженность этого эффекта уменьшается, а затем через 3 года снова усиливается.

Результаты исследования распределения показателей полного макулярного объема (ПМО) по группам до и после АуТМСК показали, что по количеству глаз с изменением ПМО через 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таким образом, целесообразно использовать показатель толщины перипапиллярного СНВС в мониторинге процессов нейропротекции при клеточной терапии у пациентов с рассеянным склерозом. Учитывая морфометрическую гетерогенность между индивидами при данном заболевании, показатель толщины перипапиллярного СНВС может быть рекомендован как биологический маркер не только наличия и выраженности нейроаксональной дегенерации, но и

ремиелинизирующего и нейропротекторного терапевтического воздействия на уровне отдельного пациента. При этом изменение толщины СНВС и ПМО после АуТМСК требует дальнейшего изучения. Необходимо также уточнить наиболее чувствительные биометрические параметры в определении терапевтического воздействия АуТМСК на ГКС у пациентов с РС.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение клеточной терапии у пациентов с РРРС сопровождается увеличением толщины перипапиллярного СНВС уже через 6 месяцев после АуТМСК, которая сохраняется на протяжении 3 лет наблюдения.
2. Возрастание толщины перипапиллярного СНВС на фоне клеточной терапии с применением МСК указывает на их способность стимулировать процессы репарации в ЦНС при РРРС.
3. Оценка толщины перипапиллярного СНВС в комплексе с другими клинико-лабораторными и инструментальными показателями может быть рекомендована в качестве биомаркера выраженности нейродегенерации и мониторинга эффективности терапии, изменяющей клиническое течение рассеянного склероза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher J., Jacobs D., Markowitz C., Galetta S., Volpe N., Nano-Schiavi M., Baier M., Frohman E., Winslow H., Frohman T., Calabresi P., Maguire M., Cutter G., Balcer L. (2006) Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, no 113, pp. 324–332.
2. Kristin M., Galetta S., Calabresi P., Frohman E., Balcer L. (2011) Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, vol. 8, pp. 117–132.
3. Petzold A., Boer J., Schippling S., Vermersch P., Kardon R., Green A., Calabresi P., Polman C. (2010) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neuro.*, no 9, pp. 921–32.
4. Stefano N., Narayanan S., Francis G.S., Arnaoutelis R., Tartaglia M.C., Antel J.P., Matthews P.M., Arnold D.L. (2001) Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol.*, no 58, pp. 65–70.
5. Costello F., Hodge W., Pan Y.I., Eggenberger E., Coupland S. (2008) Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler.*, no 14, pp. 65–70.
6. Zimmermann H., Freing A., Kaufhold F., Gaede G., Bohn E., Bock M., Oberwahrenbrock T., Young K.L., Dörr J., Wuerfel J.T., Schippling S., Paul F., Brandt A.U. (2010) Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler.*, Apr; vol. 19, no 4, pp. 443–50. doi: 10.1177/1352458512457844.
7. Rivera F. and Aigner L. (2012) Adult mesenchymal stem cell therapy for myelin repair in multiple sclerosis. *Biol Res*, vol. 45, pp. 257–268.
8. Chandran S., Hunt D., Joannides A., Zhao C., Compston A., Franklin R. (2008) Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Phil Trans R Soc B*, vol. 363, pp. 171–183.

Поступила/Received: 07.09.2020
Контакты/Contacts: eyeill@bsmu.by

Шелудченко В.М., Дедиашвили Н.Г., Ронзина И.А., Смирнова Т.В.
Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

Sheludchenko V., Dediashvili N., Ronzina I., Smirnova T.
Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Результаты мультифокальной электроретинографии на глазах с желтыми и неокрашенными интраокулярными линзами у пациентов с анизохромоартифакцией после хирургии катаракты

Results of mfERG in Eyes with Yellow and Transparent IOL
in Anisochromoartiphakia Patients after Cataract Surgery

Резюме

В хирургии катаракты для коррекции афакии могут применять неокрашенные и желтые (спектральные) интраокулярные линзы (ИОЛ). Спектральные ИОЛ имеют светопропускание на уровне 80%, а также блокируют синий спектр света (460–520 нм). Эти свойства могут отражаться на показателях некоторых методов офтальмологического исследования, в том числе мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ).

Цель. Определение возможной разницы в количественных показателях мфЭРГ при спектральной и неспектральной интраокулярной коррекции афакии парных глаз.

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента в возрасте $72,8 \pm 6,7$ года. В одном глазу пациента была спектральная ИОЛ желтого цвета (SN60AT Alcon Lab или AF-1 YA-60B Noya) (жиОЛ). В другом глазу ИОЛ была прозрачной (Ray acryl) (пиОЛ). МфЭРГ проводилась через 2–3 мес. после последней операции, без мидриаза. Область стимуляции сетчатки 30 град., 61 гексагон. Анализ по кольцам (K1–K5): 0–2, 6–8, 12–15, 18–20 и 25–27 град. от центра фовеа. Оценивали Dp_1 , P_1 и Lp_1 , Ln_1 .

Результаты. Плотность биопотенциала Dp_1 в фовеа была выше при пиОЛ, чем при жиОЛ: $108,4 \pm 29,2$ и $100,0 \pm 41,2$ нВ/град², клинически разница отмечена в 15 град. от центра сетчатки (K1–K3) и составила в среднем 10%. Показатели амплитуды P_1 практически не менялись. При жиОЛ Lp_1 составила для K2 – $42,5 \pm 6,7$; K3 – $41,4 \pm 7,3$; K4 – $41,4 \pm 8,9$; K5 – $42,1 \pm 8,8$ мсек., а при пиОЛ – $41,2 \pm 6,9$; $38,2 \pm 1,9$; $36,4 \pm 6,5$; $36,8 \pm 9,7$ мсек. соответственно. Максимальное удлинение латентности Lp_1 приходилось на зону сетчатки от 15 до 30 град. от центра фовеа. Разница составила от 8 до 13%. Для Lp_1 в зоне сетчатки K4 отмечена статистически достоверная разница ($P \leq 0,036$). Величины Ln_1 для жиОЛ были больше при K2 – $21,9 \pm 3,1$; K3 – $20,4 \pm 3,6$; K4 – $19,2 \pm 4,0$; K5 – $19,2 \pm 3,6$ мсек. по сравнению с соответствующими значениями при пиОЛ: $19,8 \pm 2,9$; $16,4 \pm 2,3$; $18,4 \pm 2,1$; $18,8 \pm 4,6$ мсек. соответственно. Клиническое различие было более характерно для зоны сетчатки от 5 до 20 град. Причем в зоне кольца 15 град. данные статистически достоверно отличались ($P \leq 0,002$).

Заключение. Спектральные желтые ИОЛ в отличие от неокрашенных ИОЛ изменяют показатели мФЭРГ в виде снижения Dp_1 в 15-градусной зоне центральной сетчатки примерно на 10% и увеличения латентностей Lp_1 и Ln_1 в зоне от 15 до 30 град. примерно на 5%, что статистически достоверно и должно учитываться при интерпретации данных мФЭРГ при хромоартифакции и анизохромоартифакции.

Ключевые слова: мФЭРГ, катаракта, артифакция, желтые ИОЛ, спектральная коррекция, сетчатка.

Abstract

Transparent and yellow (spectral) IOLs can be used to correct aphakia in cataract surgery. Transmission of spectral IOLs is 80% and they also block the blue light spectrum (460–520 nm). These properties may affect the performance of some methods of ophthalmological measuring, including ERG (mfERG).

Purpose. Determination of difference in the quantitative indicators of mfERG with spectral and non-spectral intraocular lenses of fellow eyes with aphakia.

Material and methods. The 24 patients aged 72.8 ± 6.7 years examined. In one eye of the patient a yellow spectral IOL (SN60AT Alcon Lab or AF-1 YA-60B Hoya) (yIOL) was identified. In the pair eye, the IOL was transparent (Rayacryl) (tIOL). MfERG was performed for the period of 2–3 months after the last operation, without mydriasis. The retinal stimulation area was 30 degrees with 61 hexagons. Results were compared with ring analysis (K1-K5): 0–2, 6–8, 12–15, 18–20 and 25–27 degrees from the center of the fovea. Dp_1 , P_1 and Lp_1 , Ln_1 were evaluated.

Results. The density of the Dp_1 in fovea was higher at tIOL than at yIOL: 108.4 ± 29.2 and 100.0 ± 41.2 (nV/deg²), clinically the difference was 15 degrees from the fovea (K1-K3) and amounted to an average of 10%. The amplitude indicators P_1 practically did not change. Latencies were also different. With yIOL, Lp_1 for K2 was 42.5 ± 6.7 ; K3 – 41.4 ± 7.3 ; K4 – 41.4 ± 8.9 ; K5 – 42.1 ± 8.8 ms, and with tIOL: 41.2 ± 6.9 ; 38.2 ± 1.9 ; 36.4 ± 6.5 ; 36.8 ± 9.7 ms respectively. The maximum lengthening of latency Lp_1 was in the retinal zone from 15 to 30 degrees from the center of fovea. The difference was from 8 to 13%. For Lp_1 in K4 ring (18–20 degrees), a statistically significant difference was noted ($P \leq 0.036$). Ln_1 with yIOL was more for K2 – 21.9 ± 3.1 ; K3 – 20.4 ± 3.6 ; K4 – 19.2 ± 4.0 ; K5 – 19.2 ± 3.6 ms, than with tIOL – 19.8 ± 2.9 ; 16.4 ± 2.3 ; 18.4 ± 2.1 ; 18.8 ± 4.6 ms respectively. The clinical difference was identified in central area of retina from 5 to 20 degrees. In ring K3 (15 degrees area) a statistically significant difference was identified ($P \leq 0.002$).

Conclusion. Spectral yellow IOLs versus transparent IOLs change mfERG indicators by the decrease Dp_1 in the 15 degree zone of the central retina by about 10% and the increase in latencies Lp_1 and Ln_1 in the zone from 15 to 30 degrees by about 5%, which is statistically significant and should be taken into account when interpreting mfERG data in chromoartiphakia and anisochromoartiphakia cases.

Keywords: mfERG, cataract, phaco surgery, yellow IOL, spectral lenses, retina.

■ ВВЕДЕНИЕ

Спектральная коррекция зрения (СКЗ) применяется в офтальмологии и медицине относительно давно. Цветные светофильтры использовали при различной патологии: помутнении оптических сред, глаукоме, нарушении цветовосприятия, компьютерном синдроме, сложном психосоматическом состоянии. Задачи СКЗ состояли в повышении зрительного разрешения, устранении хроматических аберраций и

паразитарных оптических феноменов, нормализации меланиногенеза, снятия психического напряжения и утомления, улучшении работоспособности [1].

Частным случаем СКЗ является интраокулярная спектральная коррекция. Она применяется в основном в хирургии катаракты. Сегодня около 25% имплантируемых ИОЛ в мире составляют спектральные, желтые (оранжевые) ИОЛ (жиОЛ) [2]. Они обладают возможностью блокирования синего спектра света, хотя при этом их светопропускание ниже. Задачей применения жиОЛ было стремление защитить сетчатку глаза от фотоповреждения синим светом с последующим развитием каскада окислительных реакций в фоторецепторном слое сетчатки, результатом которого могут являться дистрофические изменения [3, 4].

Мультифокальная электроретинография (мФЭРГ) является современным сложным электрофизиологическим методом исследования сетчатки глаза в норме и патологии. Она позволяет получить уникальные данные об электрическом биопотенциале во множестве точек центрального ее отдела [5, 6]. Эти данные широко используются в клинике для оценки прогрессирования заболеваний и выявления начальных стадий [7, 8]. Данные мФЭРГ, полученные при неспектральной артифакции, могут отличаться от данных факичного глаза при одном и том же возрасте пациента и одной и той же патологии [9]. Спектральные жиОЛ в отличие от прозрачных могут оказывать большее влияние на количественные результаты мФЭРГ в силу более сложных спектральных характеристик и изменений светопроницаемости. В некоторых случаях может потребоваться применение поправки, чтобы избежать клинической ошибки. Это влияние остается малоизученным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможной разницы в количественных показателях мФЭРГ при спектральной и неспектральной интраокулярной коррекции афакции парных глаз.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 пациента (8 мужчин и 16 женщин), средний возраст обследуемых составил $72,8 \pm 6,7$ года. Все пациенты были прооперированы по поводу катаракты методом ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) на обоих глазах в разное время. В одном глазу пациента была спектральная ИОЛ желтого цвета (жиОЛ), соответствующая спектральным характеристикам SN60AT Alcon Lab или AF-1 YA-60B Noya Lab. Характеристики такого светофильтра укладываются в стандартные величины: светопропускание 80%, начало отсечения длины волны синего света 410 нм, максимум – 520 нм. В другом глазу ИОЛ была прозрачной (пиОЛ) из материала Ray acryl или подобного. Таким образом, у одного и того же пациента существовало состояние анизохромомартифакции. Пациенты не отмечали никаких жалоб в отношении световосприятия каждым глазом. Срок проведения мФЭРГ после последней операции был 2–3 мес. Оптические среды у всех пациентов были прозрачны, задняя капсула сохранена, фибротические изменения не требовали дополнительной ИАГ-лазерной дисцизии. В исследование не были включены пациенты с заболеваниями сетчатки и

зрительного нерва, а также лица, не отвечающие условиям проведения ЭРГ. Острота зрения без коррекции (НКОЗ) для глаза с ЖИОЛ составила $66 \pm 0,32$, с ПИОЛ – $0,68 \pm 0,30$, острота зрения с коррекцией (КОЗ) – $0,91 \pm 0,11$ и $0,81 \pm 0,15$ соответственно, внутриглазное роговично-компенсированное давление соответственно $15,2 \pm 3,9$ и $13,9 \pm 2,9$ мм рт. ст. МфЭРГ проводилась на каждом глазу отдельно, но в один день.

Для записи мфЭРГ использовали электрофизиологическую станцию EP-1000 Multifocal Tomey (Германия). Пациенту анестезировали конъюнктивальную полость Sol. Proximetacaini 0,5%. Зрачок не расширяли. Обработывали кожу в местах последующей установки кожных электродов (мочка уха и наружный угол глаза) сначала медицинским скрабом, затем – медицинским спиртом при помощи спиртовых салфеток. Устанавливали за нижнее веко глазной электрод в виде петли, затем индифферентный электрод-чашечку – на кожу в области наружного угла исследуемого глаза и заземляющий электрод – на мочку ипси- или контралатерального уха. При необходимости проводили очковую коррекцию аметропии. Пациента усаживали перед полусферой, голову фиксировали в лицевом установе, подключали систему записи, просили фиксировать взгляд на центральной метке полусферы в виде крестика и включали стимулятор сетчатки. Область стимуляции сетчатки в режиме мфЭРГ при *m*-последовательном предъявлении вспышек яркостью от 1,5 до 200 кд/м² с частотой 72 Гц (длительность 13,9 мс) состояла из 61 сегмента. Время проведения одного цикла измерений составило 30–90 с. Поле стимуляции находилось в пределах 30 град. Использовали монитор с размером экрана 22 дюйма, тип видеомонитора – электронно-лучевая трубка. Наружная освещенность при исследовании составляла 5 лк. Для анализа мфЭРГ использовали автоматический режим колец с анализом кривых. Значения компонент в каждом кольце усреднялись по всем ячейкам и представлялись для анализа в виде 5 итоговых кривых разного цвета, цвет каждой кривой соответствовал цвету представляемого кольца. Распределение изолиний по кольцам от центра: K1 – 0–2, K2 – 6–8, K3 – 12–15, K4 – 18–20, K5 – 25–27 град. Запись биопотенциала осуществляли монокулярно. Параметры записи биосигнала были следующими: амплитуда ± 1 мВ, постоянная частота 2,02 кГц (496 мкс), диапазон фильтрации от 1 до 100 Гц. Оценивали количественно усредненную амплитуду (в милливольтках) и латентность (в миллисекундах) компонентов FOK (First Order Kernels): плотность Dp_1 (нВ/град²), амплитуда P_1 (мкВ) и латентность Lp_1 , Ln_1 (мсек.).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Полученные значения *t*-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для связанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Для одновременного сравнения нескольких связанных групп наблюдений (сравнение значений показателя на разных этапах наблюдения) и проверки групповых различий в отношении нескольких независимых переменных применялся одномерный дисперсионный анализ (ANOVA) и дисперсионный анализ с повторениями (MANOVA).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов были получены кривые мФЭРГ при анализе по кольцам. Показатели в глазах с жиОЛ и с пиОЛ имели отличия (табл. 1). Плотность биопотенциала в фовеа была выше при пиОЛ, чем при жиОЛ: $108,4 \pm 29,2$ и $100,0 \pm 41,2$ (нВ/град²). Эта же тенденция сохранялась в области 15 град. от центра сетчатки (К1–К3). Такая разница может быть объяснима более низким светопропусканием жиОЛ и клинически может иметь значение для оценки данных мФЭРГ при макулярной патологии. Величина снижения плотности P_1 в зоне макулы в среднем по кольцам составила 10% (табл. 2). На периферии центральной сетчатки (от 15 до 30 град.) разница была меньше. Это можно объяснить тем, что исследование проводилось без расширения зрачка, а значит, световой поток ниже и дифракционное влияние края зрачка также больше. Но в то же время тенденция сохранялась во всех кольцах Dp_1 . Несмотря на клиническую значимость полученных данных при Dp_1 , статистической достоверности не было отмечено. Показатели амплитуды P_1 практически не менялись. Видимо, этот показатель оказался менее чувствительным к спектральным особенностям жиОЛ.

Показатели латентностей для P_1 и N_1 также проявили зависимость от вида ИОЛ. Если в центре макулы данные латентности были парадоксальными и она уменьшалась при жиОЛ (табл. 1), то по мере удаления от центра фовеа латентности удлинялись, показатель при жиОЛ увеличивался. Так, при жиОЛ Lp_1 составила для К2 – $42,5 \pm 6,7$; К3 – $41,4 \pm 7,3$; К4 – $41,4 \pm 8,9$; К5 – $42,1 \pm 8,8$ мсек., а при пиОЛ – $41,2 \pm 6,9$; $38,2 \pm 1,9$; $36,4 \pm 6,5$; $36,8 \pm 9,7$ мсек. соответственно. Максимальное удлинение латентности Lp_1 приходилось на зону сетчатки от 15 до 30 град. от центра фовеа. Разница составила от 8 до 13% (табл. 2). Выходит, спектральные свойства жиОЛ оказали значительное клиническое влияние на показатель латентности P_1 и в области кольца К4 отмечена статистически достоверная разница ($P \leq 0,036$) (рис. 1).

Анализ показателей латентности Ln_1 в глазах с разными ИОЛ также продемонстрировал различие в результатах. Так, величины Ln_1 для жиОЛ были больше при К2 – $21,9 \pm 3,1$; К3 – $20,4 \pm 3,6$; К4 – $19,2 \pm 4,0$; К5 – $19,2 \pm 3,6$ мсек. по сравнению с соответствующими значениями при пиОЛ – $19,8 \pm 2,9$; $16,4 \pm 2,3$; $18,4 \pm 2,1$; $18,8 \pm 4,6$ мсек. Клиническое различие

Таблица 1

Показатели мФЭРГ у пациентов с анизохромомоартифакцией (n=24)

Table 1

The mfERG averages of anisochromomorphia patients (n=24)

Показатель	Плотность Dp_1 (nV/deg ²)		Латентность Lp_1 (ms)		Латентность Ln_1 (ms)		p		
	Ж	П	Ж	П	Ж	П	$Dp_{1,12}^*$	$Lp_{1,12}^*$	$Ln_{1,12}^*$
ИОЛ									
К1	100,0±41,2	108,4±29,2	47,9±5,2	50,7±21,1	20,6±4,3	21,3±4,6	0,182	0,308	0,655
К2	42,9±15,0	47,7±17,3	42,5±6,7	41,2±6,9	21,9±3,1	19,8±2,9	0,284	0,374	0,113
К3	22,8±7,0	25,8±6,0	41,4±7,3	38,2±1,9	20,4±3,6	16,4±2,3	0,213	0,130	0,002
К4	14,2±3,8	14,0±3,8	41,4±8,9	36,4±6,5	19,2±4,0	18,4±2,1	0,865	0,036	0,485
К5	6,8±2,3	7,1±2,1	42,1±8,8	36,8±9,7	19,2±3,6	18,8±4,6	0,675	0,212	0,797

Примечание: * критерий парных выборок Уилкоксона.

Таблица 2

Степень снижения (повышения) показателей мФЭРГ в режиме «колец» (К) при исследовании с жиОЛ в сравнении с пиОЛ (%) (n=24)

Table 2
Different of level decreasing (increasing) of mfERG data at "rings" measurement in yIOL and tIOL (%) (n=24)

Номер «кольца»	Плотность Dp_1^* (nV/deg ²)	Латентность Lp_1^{**} (ms)	Латентность Ln_1^{**} (ms)
K1	7,0	Парадоксальна (5,0)	3,2
K2	10,5	3,5	5,0
K3	11,6	8,5	5,0
K4	3,5	13,0	5,0
K5	4,0	13,5	2,0

Примечания:

* снижение показателя;

** повышение показателя.

было более характерно для зоны сетчатки от 5 до 20 град. (табл. 2). Причем в зоне кольца K3 (15 град.) данные статистически достоверно отличались ($P \leq 0,002$).

На рис. 2 и в табл. 3 представлено клиническое наблюдение пациентки А., 71 года, без патологии сетчатки и зрительного нерва, после хирургии катаракты. В правом глазу была жиОЛ, в левом – пиОЛ. На рис. 2 показан пример записи электрического биопотенциала сетчатки для центральной зоны 30 град. в режиме по «кольцам». Кольца обозначены разным цветом и расположены на графике сверху вниз по мере удаления от центра. На этих кривых расставлены маркеры обозначения позитивных и негативных пиков. В табл. 3 представлены числовые значения амплитуды и латентностей. Подтверждено, что Dp_1 в глазу с

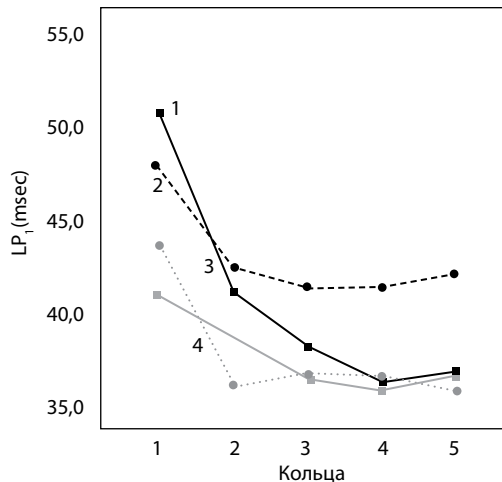


Рис. 1. Распределение латентностей P_1 (Lp_1) мФЭРГ (K1-K5) по «кольцам» для пациентов с анизохромоартифакцией: пиОЛ (1), жиОЛ (2), контрольная группа без ИОЛ без светофильтра (3) и со светофильтром (4)

Fig. 1. mfERG latency distribution at «ring» measurement (R1-R5) in-patient with anisochromartiphakia: 1 – tIOL, 2 – yIOL, 3 – control group without IOL, 4 – control group without IOL and with yellow filter

Таблица 3

Показатели мультифокальной ЭРГ пациентки А., 71 год, с анизохромоартифакцией и полной остротой зрения

Table 3

The averages of mfERG of anisochromartiphakia patient A., 71 y. o. with normal visual acuity

Мультифокальная ЭРГ										
Монокулярно										
	ПГ (желтая ИОЛ)					ЛГ (прозрачная ИОЛ)				
Показатель	K1	K2	K3	K4	K5	K1	K2	K3	K4	K5
D_{p1} (nV/deg ²)	121	45	29	17	7	144	47	29	18	8
L_{p1} (ms)	50,6	41,9	41,9	41,4	43,4	41,1	38,4	36,9	40,4	37,9
A_{p1} (μV)	1,4	0,8	0,7	0,6	0,3	1,7	0,8	0,7	0,6	0,3
L_{N1} (ms)	22,0	24,7	22,2	21,7	17,7	23,8	22,2	18,2	20,2	21,7

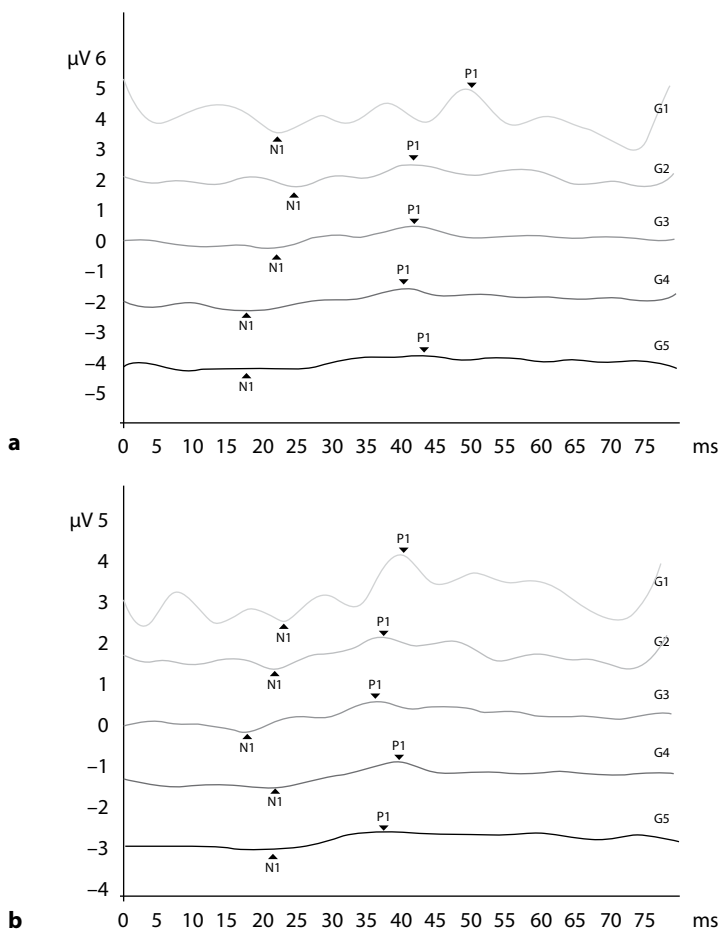


Рис. 2. Кривые анализа мФЭРГ в режиме по «кольцам» пациентки А., 71 год: а – в правом глазу жИОЛ; б – в левом – тИОЛ. Объяснение в тексте

Fig. 2. MfERG analysis curves (G1-G5) of patient A., 71 y.o.: a – in the right eye – yIOL; b – in the left – tIOL. Explanation in the text

жИОЛ ниже, чем в глазу с пИОЛ. И наоборот, L_p и L_{n_1} выше (длиннее). Таким образом, нужна поправка, чтобы клинический результат был интерпретирован корректно.

Мы проводили мФЭРГ при не расширенном медикаментозно зрачке. При расширении зрачка световой поток в условиях наличия ИОЛ в глазу может значительно меняться. ИОЛ – это не естественный хрусталик, это полимер, который может искажать световой поток, давать паразитарные световые эффекты, да и наличие в проекции широкого зрачка фибротических элементов капсульного мешка и периферических изменений задней капсулы также может оказывать существенный эффект на разрешение и однородность светового потока. И тому есть частичное подтверждение [10]. Кроме того, наличие в глазу спектральной интраокулярной линзы желтого цвета существенно меняет прохождение светового потока к сетчатке, прежде всего за счет 20% светопоглощения спектральной ИОЛ (светопроницаемость 78–80%). Кроме того, спектральные желтые ИОЛ построены по принципу отсекающего синего спектра (минимум отсекающего на волне 460–480 нм, максимум на волне 520–540 нм), что также может влиять на формирование электрического ответа рецепторов сетчатки.

В работе Palmowski-Wolf A.M. с соавт. анализировали количественное значение показателей мФЭРГ для первого кернел-ответа: латентностей от N_1 , P_1 и N_2 и амплитуд N_1P_1 и P_1N_2 в режиме четырех «колец»: центр до 4 град., 4–7 град., 7–10 град. и 10–15 град. у пациентов 67 лет с несектральными (неокрашенными) ИОЛ. Сравнивали с двумя контрольными группами равного и меньшего возраста без операций и без артификации. Полученный количественный результат выявил достоверную межгрупповую разницу (уменьшение) амплитуды в группе с несектральными ИОЛ для N_1P_1 и P_1N_2 (среднее значение плотности биопотенциала в пределах 4,0 нВ/град²) в сравнении с равновозрастной контрольной группой по всем «кольцам». Латентности статистически достоверно не менялись, хотя клинические изменения были. Таким образом, авторами было показано, что даже несектральные ИОЛ оказывают влияние на показатели мФЭРГ. Наличие разницы было объяснено особенностям нейросенсорного характера. Хотя с этим можно не согласиться. Даже при том, что исследование проводили на расширенном медикаментозно зрачке с казалось бы большим эффектом концентрации светового потока (что могло также повлиять на показатели латентностей, поскольку не было ее отличий), авторы получили количественное снижение амплитуды биоэлектрического ответа сетчатки при имплантации несектральной ИОЛ. Но при этом они не изучали спектральную интраокулярную коррекцию [11]. Таким образом, если допустить, что даже ИОЛ несектрального типа может искажать показатели мФЭРГ, то для спектральной ИОЛ это влияние может быть более существенным.

В единственной работе Hoffman M.B. с соавт. которая посвящена анализу мФЭРГ при спектральной интраокулярной коррекции, проведен симуляционный клинический эксперимент. Согласно этому исследованию также проводили запись показателей мФЭРГ монокулярно у пациентов с имплантированными спектральными ИОЛ с желтым фильтром AF-1 YA-60BB через 6 мес. после хирургического лечения

катаракты и повторяли то же на этом же глазу с добавлением перед глазом специального нейтрализующего фильтра, который устранял спектральные свойства желтого интраокулярного фильтра в интервале нескольких часов. Анализировали количественное значение показателей первого кернел-ответа латентностей и амплитуд от N_1 , P_1 и N_2 , полученных в режиме для пяти «колец»: центр до 1 град., 6 град., 12 град., 18 град. и 24 град. для пациентов 65 лет. Получили разницу в величине амплитуды P_1 (увеличение) при измерении в условиях спектрального светофильтра с достоверностью в одном из «колец». Недостатком данного эксперимента является то, что исследование было проведено по когортному типу у разных пациентов с применением нейтрализующего светофильтра, действие которого само по себе может давать погрешность в измерении и при широком зрачке, что увеличивает паразитарные оптические феномены от ИОЛ [12].

Наша попытка создать максимально приближенные условия для получения результатов мФЭРГ в глазах с жИОЛ и пИОЛ на основе анизохромоартифакции приближена к рандомизированным условиям при предположении, что функциональное состояние сетчатки в обоих глазах у одного и того же пациента одинаково. Полученные отличия в показателях мФЭРГ могут быть учтены для получения их истинных значений при спектральной интраокулярной коррекции путем введения поправки. По нашим представлениям она может выглядеть так. Полученные количественные данные в режиме анализа по «кольцам»: плотность Dp_1 (нВ/град²) и латентности Lp_1 , Ln_1 (мсек.) – изучают и выbranные значения увеличивают на 10% в зонах при анализе по «кольцам» K1–K3 для Dp_1 , уменьшают на 10% показания K3–K5 для Lp_1 и уменьшают на 5% показания K2–K4 для Ln_1 . Или по формулам: $Dp_{1иск} = Dp_1 + 0,1Dp_1$; $Lp_{1иск} = Lp_1 - 0,1Lp_1$; $Ln_{1иск} = Ln_1 - 0,05Ln_1$, где $Dp_{1иск}$, $Lp_{1иск}$, $Ln_{1иск}$ – искомые значения; Dp_1 , Lp_1 , Ln_1 – полученные значения. Оформляют протокол исследования с поправками для мФЭРГ при спектральной артифакции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектральные желтые ИОЛ в отличие от неокрашенных ИОЛ изменяют показатели мФЭРГ в виде снижения Dp_1 в 15-градусной зоне центральной сетчатки примерно на 10% и увеличения латентностей Lp_1 и Ln_1 в зоне от 15 до 30 град. примерно на 5%, что статистически достоверно и должно учитываться при интерпретации данных мФЭРГ при артифакции и анизохромоартифакции.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Шелудченко В.М.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных – Дедиашвили Н.Г.; написание текста – Шелудченко В.М., Дедиашвили Н.Г.; редактирование – Ронзина И.А., Смирнова Т.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Zak P.P., Egorova T.S., Rozenbljum Ju.Z., Ostrovskij M.A. (2005) *Spektral'naja korekcija zrenija* [Spectral vision correction]. M.: Izd-vo Nauchnyj mir, 454 p. (in Russian)
2. Mainster M.A., Turner P.L. (2011) Blue-blocking IOLs vs. short-wavelength visible light: hypothesis-based vs. evidence-based medical practice. *Ophthalmology*, vol. 118(1), pp. 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.016>
3. Youssef P.N., Sheibani N., Albert D.M. (2011) Retinal light toxicity. *Eye*, vol. 25, pp. 1–14. <https://dx.doi.org/10.1038/eye>
4. Leguire L.E., Suh S. (1993) Effect of light filters on contrast sensitivity function in normal and retinal degeneration subjects. *Ophthalm Physiol Opt.*; Apr; vol. 13(2), pp. 124–128. <https://10.1111/j.1475-1313.1993.tb00440.x>
5. Zol'nikova I.V., Karlova I.Z., Ponomareva E.N., Viadro E.V., Shamshinova A.M. (2009) Makulyarnaya i mul'tifokal'naya elektoretinografiya v ocenke funkcional'nogo sostoyaniya makulyarnoi oblasti setchatki pri vozrastnoi makulyarnoi degeneracii [Macular and multifocal electroretinography in the evaluation of the retinal macular region function in age-related macular degeneration]. *Vestnik oftal'mologii*, vol. 125(1), pp. 27–31.
6. Seeliger M.W., Jurkles B., Kellner U., Palmowski A., Bach M., Kretschmann U. (2001) Multifocal electroretinography (mfERG). *Ophthalmologe*, Nov; vol. 98(11), pp. 1112–27. <http://doi.org/10.1007/s003470170036>
7. Yavas G.F., Kusbeci T., Inan U.U. (2014) Multifocal electroretinography in subjects with age-related macular degeneration. *Doc. Ophthalmol.*; vol. 129, pp. 167–175. <http://doi.org/10.1007/s10633-014-9460-z>
8. Yang S., Zuo C. Xiao H., Mi L., Luo G., Xu X., Liu X. (2016) Photoreceptor dysfunction in early and intermediate age-related macular degeneration assessed with mfERG and spectral domain OCT. *Doc. Ophthalmol.*; Feb; vol. 132(1), pp. 17–26. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9523-4>
9. An J., Zhang L., Wang Y., Zhang Z. (2015) The Success of Cataract Surgery and the Preoperative Measurement of Retinal Function by Electrophysiological Techniques. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Ophthalmology*. V.; Article ID 401281, 10 pp. <http://doi.org/10.1155/2015/401281>
10. Khanal S., Turnbull P.R., Lee N., Phillips J.R. (2019) The Effect of Atropine on Human Global Flash mfERG Responses to Retinal Defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; Jan 2; vol. 60(1), pp. 218–225. <http://doi.org/10.1167/iovs.18-24600>
11. Palmowski-Wolfe A.M., Woerdehoff U. (2005) A comparison of the fast stimulation multifocal-ERG in patients with an IOL and control groups of different age. *Doc. Ophthalmol.*; 111, pp. 87–93. <https://doi.org/10.1007/s10633-005-4506-x>
12. Hoffman M.B., Sports F., Langensbucher A., Walter S., Behrens-Baumann W., Reupsch J., Viestenz A. (2010) Minor effect of blue-light filtering on multifocal electroretinograms. *J. Cataract Refract Surg.*; Oct; vol. 36(10), pp. 1692–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.05.015>

Поступила/Received: 29.04.2020

Контакты/Contacts: natalid262@gmail.com

Уважаемый читатель!

На сайте издательства **WWW.RECIPE.BY**
доступны электронные версии журналов.

Уважаемый читатель!

Прежде чем приобрести журнал, Вам необходимо зарегистрироваться на сайте recipe.by

- Заполните все необходимые поля и нажмите «Регистрация».
- В меню сайта выберите вкладку «Журналы».
- Выберите интересующий Вас журнал и нажмите на его обложку.
- Нажмите на надпись внизу под обложкой «Посмотреть все выпуски».
- Выберите необходимый выпуск и нажмите на его обложку.
- В появившемся окне нажмите «Купить».

Примечание:

После того как Вы нажали «Купить», меняется статус «В корзине» – в правом верхнем углу появляется цифра 1. Таким же образом, следуя инструкции, Вы сможете купить и другие выпуски журналов.

-
- После того как в корзине будут все выпуски, которые Вы хотели приобрести, переходите в «Корзину», просто нажав на нее.
 - В появившемся окне проверьте свои данные, которые Вы указывали при регистрации, и нажмите «Оформить заказ».
 - В появившемся окне сайта webpay.by заполните 5 пунктов (номер вашей карты, имя владельца, месяц и год действия карты, cvv код). После нажмите «Оплатить».

Примечание:

Вы оплатили свой заказ. Чек печатать не обязательно.

На почту, которую Вы указывали при регистрации, придут два письма – чек об оплате и ссылка на скачивание журнала. Такая же ссылка появится в Вашем личном кабинете на сайте издательства recipe.by в истории покупок.

При возникновении вопросов Вы можете связаться с нами:

e-mail: podpiska@recipe.by

тел.: +375 44 591 00 51

БОНУС!

Всем зарегистрированным пользователям **БЕСПЛАТНО** доступны для скачивания выпуски журналов до 2017 года включительно!

Рыков С.А., Лысенко М.Г., Шаргородская И.В., Лаврик Н.С., Макаренко И.А., Новак Л.П.,
Выдыборец С.В.
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Rykov S., Lysenko M., Shargorodska I., Lavryk N., Makarenko I., Novak L., Vyduborets S.
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Выживание эндотелиальных клеток на роговичных трансплантатах при использовании модифицированного метода лечения кератоконуса

Endothelial Cells Survival in Human Corneal Grafts When Using
the Modified Method Treatment of Keratoconus

Резюме

Проведена лазерная сканирующая конфокальная микроскопия донорских трупных роговиц, предназначенных для кератопластики. С помощью программного обеспечения ImageJ проанализирована рефлексивность эндотелия и введено понятие коэффициента рефлексивности эндотелиальных клеток роговицы (КРЭКР). В ходе статистической обработки определены морфометрические свойства эндотелиоцитов при конфокальной микроскопии, которые существенно влияют на потерю эндотелиальных клеток на трансплантате и, возможно, являются признаками апоптоза эндотелиоцитов. Разработана методика вископротекции эндотелия кадаверной роговицы на этапе формирования трансплантата. Отмечено, что сочетание качественной отбраковки донорского роговичного материала по разработанным критериям с проведением интраоперационной вископротекции эндотелия сокращает процент потери эндотелиальных клеток на роговичном трансплантате почти в 4 раза в течение первого года после трансплантации, что является профилактикой развития позднего эндотелиального отторжения роговичного трансплантата. Установлено, что общий (абсолютный и относительный) брак донорских роговиц для проведения сквозной аллокератопластики при кератоконусе составляет приблизительно 60%.

Ключевые слова: кератоконус, конфокальная микроскопия, ImageJ, кератопластика, качество донорской роговицы, жизнеспособность эндотелия роговицы, апоптоз.

Abstract

Keratoconus is a disorder of the eye characterized by thinning and protrusion of the cornea, resulting in an irregular, conical shape and is the cause of persistent decline in vision and disability of young able-bodied people. Despite development of lamellar techniques of corneal surgery, penetrating keratoplasty remains the "gold standard" in the keratoconus treatment. The rapid loss of endothelial cells on the corneal graft at 6 months after keratoplasty is an important early symptom of late graft rejection (Lass J.H. et al, 2010). The aim of this study is to improve the quality of preservation of

endothelial cells on the native corneal grafts. This task can be solved by qualitative preliminary selection of donor tissue and reduction of intraoperative traumatization of endothelium on corneal graft.

Methods. In Kyiv ophthalmic city hospital "Eye microsurgery center" (Kyiv, Ukraine) determined preoperative endothelium cells density by Heidelberg Retina Tomograph HRT II Rostock Cornea Module and were archived available endothelium cells images (590 human cadaveric corneas). Endothelial cells reflectivity analyses performed by ImageJ free software. Proposed to introduce the concept of the coefficient of reflectivity of corneal endothelial cells. Also noted the presence of organelles and "swelling" endothelial cells.

In 1st clinic group (n=57) all the patients got standard penetrating keratoplasty procedure with standardly graft exams. Investigated the dependence of rapid endothelial cells loss with endothelial morphometric properties. In 2nd clinic group (n=29) all the patients got standard penetrating keratoplasty procedure with qualitative screening of corneas with new morphometric criteria (coefficient of corneal endothelial reflectivity more, than 50; without "swelling" endothelial cells and without organelles in the endothelial cells). In 3rd clinic group (n=43) patients got qualitative screening of corneas (like 2nd group), but viscoprotection during "back table" procedure has been developed.

Results. As a result, combination of qualitative rejection of cadaveric corneas with morphometric endothelial factors reduces the percentage of cell loss four times. Three morphometric factors in any combination were related with rapid loss of endothelial cells in graft: coefficient of corneal endothelial reflectivity lower, than 50; "swelling" endothelial cells and organelles in the endothelial cells. Determined that total (absolute and relative) qualitative rejection make unsuitable for penetrating keratoplasty for keratoconus approximately 60% of cadaveric corneas.

Discussion. This study may help to reduce endothelial cells loss and frequency of late endothelial rejection of corneal grafts. Three morphometric factors in any combination were related with rapid loss of endothelial cells in graft: coefficient of corneal endothelial reflectivity lower, than 50; "swelling" endothelial cells and organelles in the endothelial cells. Perhaps, these factors are markers of endothelial cells apoptosis.

Conclusion. Investigated the dependence of rapid endothelial cells loss with endothelial morphometric properties. Proposed to introduce the concept of the coefficient of reflectivity of corneal endothelial cells. Proposed the methodology of endothelial viscoprotection during "back table" procedure before penetrating keratoplasty.

Keywords: keratoconus, confocal microscopy, ImageJ, penetrating keratoplasty, donor corneal tissue quality, viability of donor corneal endothelium.

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития науки ученые нашли ответы на некоторые вопросы практической офтальмологии касательно возможностей эффективной ранней диагностики кератоконуса, однако вопросы выживания трансплантата остаются актуальными, так как они являются первоочередным показателем успешной кератопластики [1, 2].

Так, на успешное приживление роговичного трансплантата при сквозной аллокератопластике (САКП) влияют три основные группы факторов: качество донорского материала, интраоперационная травматизация роговичного трансплантата и состояние трансплантационного ложа реципиента [3]. Гомогенная группа реципиентов с кератоконусом и отсутствием других глазных заболеваний при стандартизированной

хирургической технике является идеальным вариантом для изучения влияния на приживаемость трансплантатов именно донорских факторов [4–10]. Во-первых, существенным фактором влияния на клинический результат проведенной САКП является исходное качество донорского роговичного материала. Поэтому качественный скрининг донорского роговичного материала на дотрансплантационном этапе остается актуальной проблемой современной офтальмохирургии. Создание оптимального алгоритма отбора позволит целесообразно распределять донорский роговичный материал, особенно в условиях его дефицита. Во-вторых, дополнительные меры защиты роговичного эндотелия на трансплантате позволят снизить уровень его интра- и послеоперационной травматизации, что будет служить дополнительным фактором выживания эндотелиоцитов на трансплантате.

Решение этих важных вопросов приведет к повышению выживаемости роговичных трансплантатов, а это позволит снизить риск развития поздних реакций отторжения, уменьшит количество рекератопластик и улучшит качество жизни реципиентов, как правило, молодого и самого трудоспособного возраста. Обозначенные проблемы и обусловили актуальность данного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выживания эндотелиальных клеток на роговичных трансплантатах при использовании модифицированного метода лечения кератоконуса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 1108 трупных глазных яблок, которые поступали в Киевскую городскую клиническую офтальмологическую больницу «Центр микрохирургии глаза» для проведения кератопластик в период с января 2005 по февраль 2011 г. с полным соблюдением юридических и этических норм, что было одобрено этической комиссией НМАПО им. П.Л. Шупика.

В комплексе с изъятием глазных яблок у доноров проводили забор 20 мл венозной крови для дальнейшего проведения лабораторных тестов на ВИЧ, сифилис и гепатиты В и С. Глазные яблоки от доноров, которые не прошли серологический контроль (имели антитела к возбудителям вышеуказанных инфекций или не могли быть обследованы из-за гемолиза крови или хилеза), были исключены из группы. Брак материала по этим показателям составил 27,34%. Остальным 805 глазным яблокам проводили биомикроскопию, конфокальную микроскопию роговиц, определение коэффициента рефлексивности. Весь донорский роговичный материал использовался свежим (с момента смерти донора до трансплантации проходило не более 48 часов), с момента забора до трансплантации трупные глазные яблоки сохранялись в закрытой влажной камере по В.П. Филатову [11].

У большей половины доноров роговиц для реципиентов всех клинических групп причиной смерти были острые кардиоваскулярные нарушения в виде вариантов ишемической болезни сердца и нарушений мозгового кровообращения. По возрастным соотношениям «донор – реципиент» более чем 2/3 (>67%) реципиентам во всех клинических

группах трансплантировали роговицы от доноров, которые были старше их на 1–30 лет.

Биомикроскопия *ex vivo* проводилась на операционном микроскопе OPMI Lumera 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Йена, Германия). Благодаря большому диапазону увеличения и функции щелевого освещения можно было получить полноценную биомикроскопическую картину каждого глазного яблока, не извлекая их полностью из контейнеров (в целях экономии времени биомикроскопия проводилась на этапе ожидания результатов серологического контроля крови донора). При получении негативных результатов серологического контроля на участке склеры каждого глаза между лимбом и экватором генциановым фиолетовым маркером, входящим в комплект к вакуумному роговичному трепану, наносились соответствующие индивидуальные метки, позволяющие идентифицировать каждое донорское глазное яблоко на всех этапах обследований и при отборе его в процессе трансплантации.

Конфокальная микроскопия роговицы *ex vivo* проводилась по разработанной нами методике. На лазерный сканирующий конфокальный ретиномотограф HRT II устанавливался роговичный модуль Rostock Cornea Module, на объектив которого надевался одноразовый защитный колпачок Tono-sap, в который для иммерсии вносили глазной гель на основе карбомера. Донорское глазное яблоко помещали в цанговый глазодержатель роговицей вверх, центрировали, лепестки глазодержателя зажимались до образования в кадаверном глазу нормального тургора (под непосредственным пальпаторным контролем оператора). Для фиксации глазодержателя на ретиномотографе под соответствующим углом на нужной высоте нами был разработан и сконструирован специальный штатив, имеющий струбцину для фиксации его на ретиномотографе, ногу и пружинный хомут, в который фиксировался глазодержатель с донорским глазным яблоком (рис. 1).

Далее с помощью соответствующего программного обеспечения Heidelberg Eye Explorer – Cornea проводили конфокальную микроскопию роговицы по стандартной методике. Зафиксировав наиболее четкое изображение эндотелия, проводили подсчет плотности эндотелиальных клеток (ПЭК), пользуясь стандартным правилом «рамки». Таким образом получали ПЭК, пахиметрию (глубина фокуса на эндотелии) и сохраненные изображения эндотелиальных клеток (без компрессии). Эти изображения потом использовались для определения рефлексивности эндотелия.

Количественное определение рефлексивности эндотелия на сохраненных конфокальных микрофотограммах проводилось с помощью свободного программного обеспечения «ImageJ», имеющегося в нелегализованном доступе на ресурсе разработчика [12]. Данное программное обеспечение используется во всем мире для анализа и обработки изображений в различных отраслях науки (гистология, цитология, металлургия, астрономия и т. д.). Для анализа выбирались участки с наиболее четким изображением эндотелиальных клеток. Таким образом получали гистограмму распределения пикселей по оттенкам интенсивности серого цвета в стандартной монохромной градации «0-255» на выбранном участке (рис. 2).



Рис. 1. Общий вид положения глазодержателя с донорским глазным яблоком при проведении конфокальной микроскопии роговицы ex vivo

Fig. 1. General view of the position of the eye holder with the donor eyeball during confocal microscopy of the cornea ex vivo

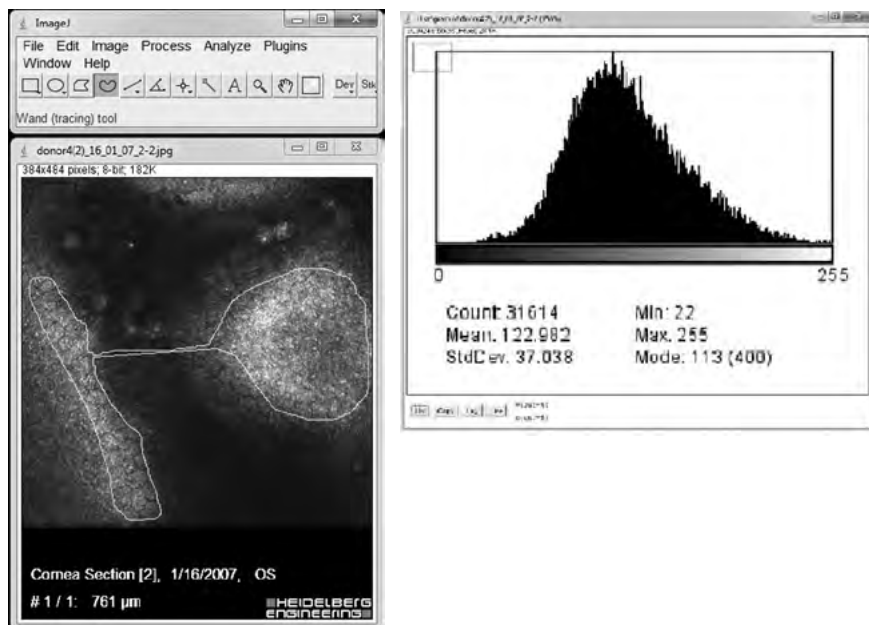


Рис. 2. Анализ выбранного участка наиболее четкого изображения эндотелия с получением тоновой гистограммы

Fig. 2. Analysis of the selected area of the clearest image of the endothelium with obtaining a tone histogram

Клинические группы для проведения исследования составляли пациенты с диагнозом кератоконуса III–IV стадии по Амслеру, которым было показано проведение САКП через существенную деформацию роговицы и ввиду невозможности дальнейшей жесткой контактной коррекции. Диагноз всем пациентам был установлен не менее чем за два года до САКП. У пациентов на этапе предоперационного обследования были исключены другие заболевания органа зрения, все имели факичные глаза и в анамнезе не имели перенесенных травм или других вмешательств, в том числе и кросслинкинга. Всем пациентам была проведена САКП одним хирургом по одному протоколу.

Всего в исследовании изучено 129 клинических случаев САКП (116 реципиентов) в возрасте от 14 до 59 лет, из них 85 мужчин и 31 женщина, 70,6% из них были в возрасте от 21 до 40 лет, то есть лица трудоспособного и социально активного возраста. В 101 клиническом случае реципиентам была проведена первая в жизни САКП, в 28 клинических случаях реципиенты имели в анамнезе успешную САКП на контралатеральном глазу с перерывом между перенесенными САКП от 8 месяцев до 16 лет.

В самом начале исследования была набрана первая (I) клиническая группа из 57 случаев САКП с использованием нативных донорских роговиц, прошедших стандартный отбор по общепринятым критериям качества.

Вторая (II) клиническая группа состояла из 29 реципиентов, которым была трансплантирована нативная донорская роговица, прошедшая отбор не только по общепринятым критериям качества, а еще и по установленному критерию коэффициента рефлексивности эндотелиальных клеток роговицы (КРЭКР) и другим морфометрическим особенностям эндотелия, а САКП проводилась без модифицированной вископротекции эндотелия на трансплантате.

Третья (III) клиническая группа состояла из 43 реципиентов, которым была трансплантирована нативная донорская роговица, прошедшая отбор по общепринятым критериям качества, по установленному КРЭКР и другим морфометрическим особенностям эндотелия, но при проведении им САКП была осуществлена модифицированная вископротекция эндотелия на трансплантате на этапе «back table».

Гендерно-возрастные соотношения реципиентов во всех клинических группах представлены в табл. 1–3. Как видно, все клинические группы были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам. Во всех трех группах соотношение мужчин/женщин составляло приблизительно 3:1 и во всех группах минимум 2/3 составляют лица молодого трудоспособного возраста (21–40 лет).

Методика подготовки роговичного трансплантата (этап «back table») для I и II клинических групп заключалась в следующем. Донорское глазное яблоко помещалось в ванночку с раствором антисептика, центрировалось, лепестки глазодержателя зажимались до создания в глазном яблоке нормального тургора (под непосредственным пальпаторным контролем хирурга). Скребком проводили механическую деэпителизацию роговицы, остатки эпителиального детрита смывались 0,02%-м водным раствором хлоргексидина. Генциановым фиолетовым маркером, входящим в комплект к вакуумному роговичному трепану,

Таблица 1**Гендерно-возрастной состав реципиентов в I клинической группе**

Table 1

Gender and age composition of recipients in clinical group I

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	10	17,5	2	3,5	12	21,0
21–30	18	31,6	5	8,8	23	40,4
31–40	10	17,5	6	10,5	16	28,1
Старше 41	6	10,5	0	0,0	6	10,5
Всего	44	77,2	13	22,8	57	100,0

Таблица 2**Гендерно-возрастной состав реципиентов во II клинической группе**

Table 2

Gender and age composition of recipients in the clinical group II

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	3	10,3	0	0,0	3	10,3
21–30	9	31,0	5	17,2	14	48,3
31–40	7	24,1	3	10,3	10	34,5
Старше 41	1	3,4	1	3,4	2	6,9
Всего	20	69,0	9	31,0	29	100,0

Таблица 3**Гендерно-возрастной состав реципиентов в III клинической группе**

Table 3

Gender and age composition of recipients in the clinical group III

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20	9	20,9	3	7,0	12	27,9
21–30	11	25,6	5	11,6	16	37,2
31–40	7	16,3	5	11,6	12	27,9
Старше 41	3	7,0	0	0,0	3	7,0
Всего	30	69,8	13	30,2	43	100,0

отмечался центр роговицы. Одноразовым вакуумным трепаном нужного диаметра (на 0,25 мм больше, чем диаметр роговичного ложа реципиента) трепанировалась донорская роговица. По необходимости тупоконечным офтальмохирургическим алмазным ножом «Соха» проводилось дорезание глубоких слоев роговицы. Вырезанный роговичный трансплантат берется в зоне стромы микрохирургическим пинцетом, на эндотелиальную поверхность наносится капля адгезивного вискоэластика и трансплантат переносится в трансплантационное ложе реципиента.

Для реципиентов III клинической группы на этапе «back table» применялась модифицированная интраоперационная эндотелиопротекция. Фиксация донорского глазного яблока в глазодержателе, деэпителизация – как и для I и II групп. Далее перед трепанацией роговицы в донорском глазу выполняли лимбальный парацентез передней камеры, через который вначале вводили адгезивный вискоэластик для

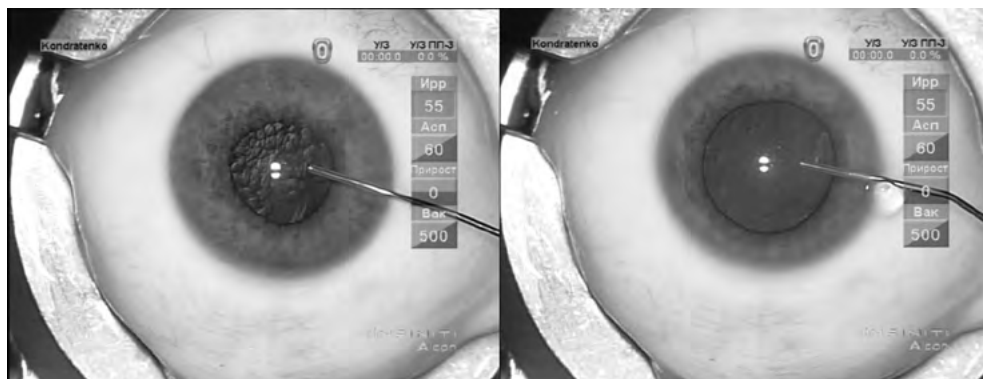


Рис. 3. Последовательное введение вискоэластиков в переднюю камеру при модифицированной эндотелиопротекции донорского эндотелия

Fig. 3. Sequential introduction of viscoelastics into the anterior chamber with modified endothelioprotection of donor endothelium

дальнейшей протекции эндотелиальных клеток на трансплантате, а потом – когезивный вискоэластик для удержания объема передней камеры и профилактики резкого ее опорожнения в момент разгерметизации при прорезании роговицы, что приводит к дислокации внутриглазных структур донорского глаза (радужка, хрусталик) с последующей механической травматизацией незащищенного эндотелия на трансплантате (рис. 3). Все последующие этапы такие же, как и для I и II групп, кроме нанесения капли адгезивного вискоэластика на эндотелиальную поверхность трансплантата, так как он трепанируется уже с вископротекцией эндотелия.

Методика САКП у реципиентов из всех клинических групп состояла в следующем. За 3 часа до трансплантации всем реципиентам проводилась трехкратная инстилляция 3%-го раствора тобрамицина. Классическая ретробульбарная анестезия с акинезией. Непосредственно перед началом операции, после предварительной внутрикожной аллергопробы, реципиенту внутривенно вводилось: 1 г цефтриаксона либо 1,2 г аугментина. Обработка операционного поля 0,02%-м спиртовым раствором хлоргексидина дважды. Одноразовая офтальмологическая стерильная адгезивная пленка, изоляторы интермаргинального края век [13]. Блефаростат. Конъюнктивальный мешок промывался 0,02%-м водным раствором хлоргексидина. Швы-держалки на верхнюю и нижнюю прямые мышцы, кольцо Флиринга. Одноразовым вакуумным трепаном нужного диаметра (7,25–8,75 мм) трепанировалась роговица реципиента с формированием трансплантационного ложа. Передняя камера заполнялась когезивным вискоэластиком. В сформированное роговичное ложе переносился роговичный трансплантат, выкроенный на этапе «back table». Трансплантат сначала фиксировался четырьмя провизорными узловыми швами из нейлона 10-0, а потом по кругу пришивался основным Z-образным непрерывным швом из нейлона 10-0 на 16–18 стежков, приблизительно на 90% толщины обеих губ. С помощью ирригационно-аспирационной системы вымывались остатки вискоэластика, концы нити дважды подтягивались

и завязывались на тройной хирургический узел. Снимались все провизорные швы, кольцо Флиринга, блефаростат и изоляторы интермаргинального края век. Конъюнктивальный мешок промывался 0,02%-м водным раствором хлоргексидина. Асептическая монокулярная повязка. Внутривенно вводилось 60 мг преднизолона.

В послеоперационном периоде все пациенты ежедневно осматривались до полной эпителизации трансплантата и получали 4-кратные инстилляции 0,02%-го водного раствора хлоргексидина, 40%-го раствора глюкозы, 3%-го раствора тобрамицина, геля с дексапантенолом и внутривенно один раз в сутки 30 мг преднизолона. По достижению эпителизации осуществлялось обследование через 2, 3 недели, 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после САКП. Назначались инстиллянии: 3%-й раствор тобрамицина – 4 раза в день до 7 дней; 40%-й раствор глюкозы – 4 раза в день (1 месяц); 0,5%-й раствор тимолола малеата – 2 раза в день 12 месяцев; 0,1%-й раствор дексаметазона по нисходящей схеме (с 6 раз до 1 раза в день); гель-репарат с дексапантенолом – 1 раз в день. Парабульбарно после полной эпителизации, через 2, 3 недели и 1 месяц после операции вводили 4 мг дексаметазона и 7 мг бетаметазона. В этот период на каждом осмотре проводили визометрию, биомикроскопию, офтальмо- и рефрактометрию, пневмотонометрию и конфокальную микроскопию роговицы с определением ПЭК на трансплантате. Снятие шва проводили через 12 месяцев после САКП, что не повлияло на результаты исследования. Отторжение трансплантата определялось клиническими биомикроскопическими признаками (сильный отек трансплантата, субэпителиальные инфильтраты, реакция передней камеры, линия Ходадуста и т. д.).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы Microsoft Excel и пакета Statistica v.10 (Stat Soft, США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При биомикроскопии у 9 донорских глаз из 805 (45,84%) отмечались разные помутнения роговиц (посттравматические, скрофулезные, поствоспалительные). На 5 глазах от 3 доноров имелись признаки развитого кератоконуса в виде кольца Флейшера и симптома «масляного пятна», соответственно, второй глаз из пары одного из этих доноров тоже был отбракован из-за высокой вероятности на нем кератоконуса. На 18 глазах присутствовали следы перенесенных ранее офтальмохирургических вмешательств (1 – антиглаукоматозная операция, 1 – антиглаукоматозная операция с экстракцией катаракты и имплантацией ИОЛ, 2 – лазерные базальные иридэктомии, 1 – экстракция катаракты без имплантации ИОЛ, 7 – экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ, 2 – радиальные кератотомии, 4 – после фоторефракционных операций). На 2 глазах от 2 доноров присутствовали следы проникающих ранений (рубец роговицы, синехии, пигмент на эндотелии). Один глаз имел следы контузии в виде полной люксации хрусталика в стекловидное тело и неоваскуляризации радужки. На 4 глазах выявлена субтотальная гифема, обусловленная механизмом смерти донора (асфиксия через повешение). Выраженный отек роговицы, не позволяющий осмотр внутриглазных анатомических структур, имели 6 глаз. Десквамации поверхностного эпителия не были критерием брака, по остальным описанным

биомикроскопическим изменениям были отбракованы 46 глаз (5,8%), они были использованы для других видов кератопластик.

Конфокальная микроскопия *ex vivo* позволила исследовать структуру всех слоев трупных роговиц. В 4 роговицах (2 донора) отмечались признаки дегенеративного перерождения стромы, в 2 глазах (1 донор) отмечены изменения, характерные для интерфейса после фоторефракционного вмешательства (при биомикроскопии они были пропущены). На 6 глазах присутствовали «капли» десцеметовой оболочки, характерные для дистрофии Фогта – Фукса. Итого было отбраковано еще 12 глаз.

В оставшихся 747 глазах на 14 роговицах ПЭК определить не удалось. На остальных 718 глазах ПЭК была 935–3998 клеток/мм². По критерию «ПЭК меньше 2200/мм²» было отбраковано 143 глаза, они использовались для других видов кератопластик.

Фактически после стандартной отбраковки из 1108 глаз, доставленных в клинику, осталось 590 (53,25%) пригодных для САКП. На 209 из 590 (35,4%) роговиц определялись изменения рельефа задней поверхности роговицы в виде микроскладчатости десцеметовой мембраны и эндотелия, что объясняется посмертным отеком стромы. Морфологические изменения эндотелиоцитов были на 135 из 590 (22,88%) глаз в разных сочетаниях – наличие органелл в цитоплазме, не визуализирующихся в норме (рис. 4), и «объемность» эндотелиоцитов (рис. 5).

Также было отмечено, что цитоплазма эндотелиоцитов на разных глазах имела разную рефлективность (т. е. разные оттенки серого цвета). Интенсивность оттенка не зависела от визуальной прозрачности



Рис. 4. Органеллы в цитоплазмах эндотелиоцитов

Fig. 4. Organelles in the cytoplasm of endothelialocytes

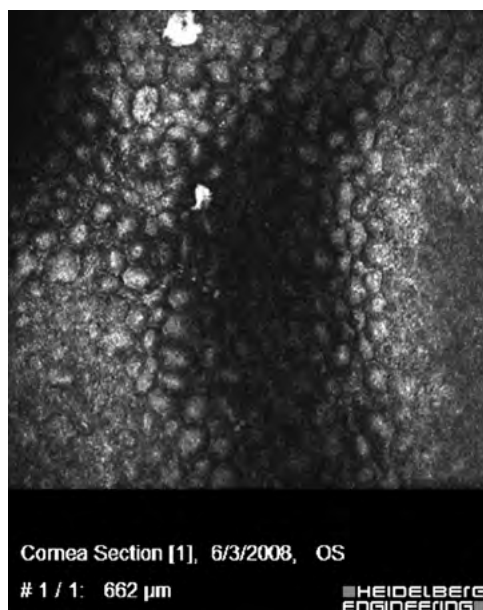


Рис. 5. «Объемность» эндотелиоцитов

Fig. 5. "Volume" of endothelial cells

роговицы и ПЭК и была приблизительно одинакова на двух глазах от одного донора. Для получения объективной разницы между оттенками цитоплазмы эндотелия мы обратились к современным возможностям количественной гистологии и изучили тоновые гистограммы полученных изображений с помощью программного обеспечения «ImageJ» [14]. В процессе работы было отмечено, что тоновые гистограммы имеют разные конфигурации, но их можно распределить по нескольким типам кривых. На каждую конфокальную микрофотограмму эндотелия были получены тоновые гистограммы распределения пикселей по монохромной шкале от 0 (абсолютно черный) до 255 (белый). Гистограмму в виде таблицы Microsoft Excel использовали для дальнейшей статистической обработки информации. Так, на рис. 6 представлены конфокальные микрофотограммы роговицы двух трупных глаз с разными оттенками окраски эндотелия, хотя они имеют сопоставимые значения ПЭК (2289 и 2322/мм²), центральной толщины (610 и 618 мкм) и биомикроскопически имеют хорошую прозрачность.

В послеоперационном периоде 8 реципиентов были исключены из I группы по следующим причинам: 3 – раннее отторжение трансплантата, возникшее на фоне одонтогенного или риногенного увеита, 2 – развитие синдрома Урретс – Завалия, что привело к острому приступу закрытоугольной глаукомы на фоне набухания хрусталика, 2 – травма оперированного глаза с отрывом трансплантата, 1 – стремительное развитие набухающей катаракты, что требовало проведения ее экстракции с имплантацией ИОЛ. У остальных реципиентов послеоперационный период протекал без особенностей.

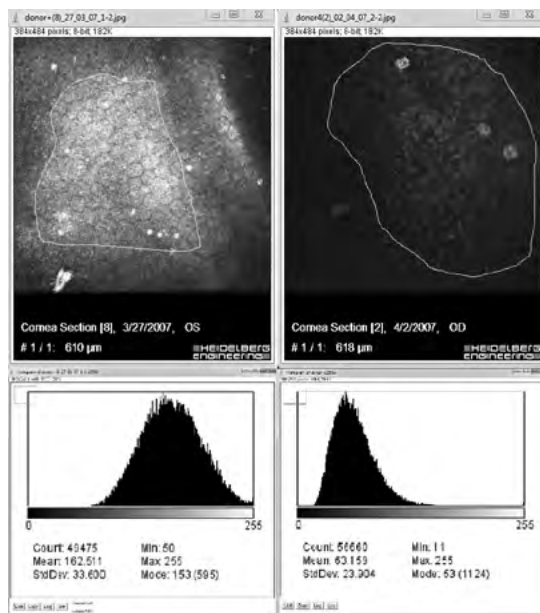


Рис. 6. Гистограммы изображений эндотелия разной рефлексивности

Fig. 6. Histograms of images of endothelium of different reflectivity

Динамика средней ПЭК на трансплантатах в I группе была следующей: до трансплантации (*ex vivo*) – $2724 \pm 332/\text{мм}^2$, через 1 мес. – $2567 \pm 337/\text{мм}^2$, через 3 мес. – $2297 \pm 294/\text{мм}^2$, через 6 мес. – $2081 \pm 307/\text{мм}^2$, через 9 мес. – $1791 \pm 389/\text{мм}^2$, через 12 мес. – $1600 \pm 475/\text{мм}^2$.

В I клинической группе для всех случаев САКП был создан сводный график, где каждая отдельная линия – это динамика ПЭК на каждом отдельном трансплантате через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после САКП. За исходное значение («0») бралась исходная ПЭК на трансплантате, определенная *ex vivo*. На этом графике было отмечено, что часть трансплантатов имела более стремительную потерю эндотелиальных клеток, что проявлялось уже через 6 месяцев после САКП и далее. Учитывая, что такая динамика ПЭК через 6 месяцев после САКП является ранним прогностическим признаком развития позднего отторжения трансплантата [15], по этому критерию I клиническая группа была разделена на две подгруппы Ia (медленное снижение ПЭК на трансплантате, 23 реципиента) и Ib (стремительное снижение ПЭК на трансплантате, 26 реципиентов). Динамика ПЭК на трансплантате в подгруппе Ia в среднем была такой: *ex vivo* – $2671 \pm 319/\text{мм}^2$, через 1 мес. – $2533 \pm 324/\text{мм}^2$, через 3 мес. – $2405 \pm 290/\text{мм}^2$, через 6 мес. – $2368 \pm 300/\text{мм}^2$, через 9 мес. – $2141 \pm 330/\text{мм}^2$, через 12 мес. – $2067 \pm 313/\text{мм}^2$. В подгруппе Ib ПЭК на трансплантате в среднем была: *ex vivo* – $2771 \pm 330/\text{мм}^2$, через 1 мес. – $2606 \pm 279/\text{мм}^2$, через 3 мес. – $2221 \pm 282/\text{мм}^2$, через 6 мес. – $1864 \pm 256/\text{мм}^2$, через 9 мес. – $1409 \pm 144/\text{мм}^2$, через 12 мес. – $1187 \pm 154/\text{мм}^2$. Диаграмма динамики потери эндотелия по подгруппам изображена на рис. 7. Разница в динамике ПЭК на трансплантатах между подгруппами становится статистически достоверной через 6 мес. ($t=4,87$; $p<0,01$), 9 мес. ($t=5,07$; $p<0,01$) и 12 мес. после САКП ($t=9,43$; $p<0,01$).

Между подгруппами не было существенной разницы в гендерно-возрастных соотношениях доноров и реципиентов, то есть вопрос был в других их свойствах донорского роговичного материала.

Проведена статистическая обработка накопленной информации для изучения влияния морфометрических факторов эндотелиоцитов,

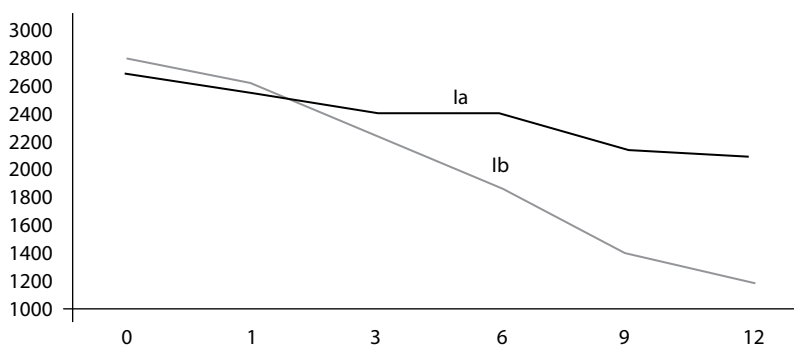


Рис. 7. Динамика ПЭК на трансплантатах по подгруппам Ia и Ib в течение всего срока наблюдения

Fig. 7. Dynamics of PEC on grafts by subgroups Ia and Ib during the entire observation period

которые могли повлиять на динамику ПЭК на трансплантате. Так, при изучении тоновых гистограмм эндотелия основным показателем была взята мода гистограммы, так как она покажет тон пикселей, наиболее часто встречающихся на конфокальной микрофотограмме эндотелиоцитов, то есть тон рефлексивности их цитоплазм. Было принято решение об определении границ выборки в подгруппе Ia (n=23), попадающих в 95%-й доверительный интервал ($p=0,05$). Для решения этой задачи использован интервал $[x_{cp} - 2s; x_{cp} + 2s]$, описывающий 97,5% выборки. Для данной выборки был получен интервал [50; 154] ($x_{cp}=102, s=26$). Таким образом получена нижняя граница для распределения мод тоновых гистограмм эндотелия в выборке реципиентов с положительной динамикой изменения ПЭК на трансплантате на уровне 50. Предложено моду тоновой гистограммы эндотелия обозначать как коэффициент рефлексивности эндотелиальных клеток роговицы (КРЭКР) и использовать этот показатель как критерий отбора донорской роговицы. Таким образом, нижняя граница КРЭКР для отбора донорской роговицы для реципиентов II клинической группы была принята за 50.

При последующей статистической обработке данных также установлена зависимость динамики ПЭК на трансплантате от таких факторов, как наличие органелл в эндотелиоцитах и «объемность» эндотелиоцитов на конфокальных микрофотограммах *ex vivo*. Следующим этапом работы было изучение диагностической информативности этих признаков. При статистической независимости признаков, используемых для описания характера событий (быстрая потеря эндотелиоцитов на трансплантате), мы воспользовались одним из простых методов вычисления информационной ценности – применили алгоритм, основанный на критерии Стьюдента в модификации Амосова Н.М. и соавт. (1975) [16].

Для всех признаков (повреждение слоя поверхностного роговичного эпителия, возрастная или гендерная разница между донором и реципиентом, состояние после САКП на контралатеральном глазу, диаметр трансплантата, центральная толщина донорской роговицы, наличие органелл, «объемность» эндотелиоцитов) вычислялось значение информативности. Каким способом были выделены наиболее информативные с точки зрения дифференциальной диагностики признаки: наличие органелл и «объемность» эндотелиоцитов. Значимость показателей информативности этих признаков для подгрупп представлена в табл. 4.

Таблица 4
Значимость показателей информативности признаков для подгрупп
Table 4
The significance of indicators of the informativeness of these signs for subgroups

Подгруппа	Коэффициент признака	Признак	Информативность (значимость)
Ia	x_1	Отсутствие «объемности» эндотелиоцитов	2,36
	x_2	Отсутствие органелл в эндотелиоцитах	6,58
Ib	x_1	Наличие «объемности» эндотелиоцитов	2,71
	x_2	Наличие большого количества органелл в эндотелиоцитах	2,01

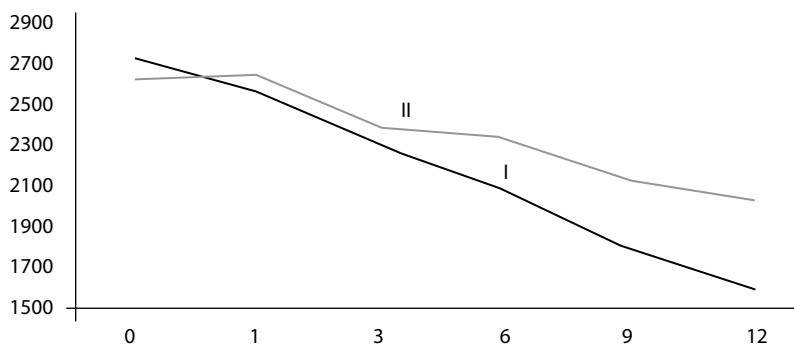


Рис. 8. Соотношение динамики ПЭК на трансплантатах в I и II группах

Fig. 8. Ratio of PEC dynamics on grafts in groups I and II

Учитывая выявленные факторы (КРЭКР больше 50, отсутствие «объемности» клеток и отсутствие органелл), была набрана II клиническая группа (контрольная) из 29 реципиентов. Динамика уменьшения ПЭК в этой группе в среднем была следующей: до трансплантации (*ex vivo*) – 2635±302/мм², через 1 мес. – 2645±309/мм², через 3 мес. – 2401±328/мм², через 6 мес. – 2321±315/мм², через 9 мес. – 2143±435/мм², через 12 мес. – 2010±410/мм². Соотношение динамики ПЭК в I и II группах представлено на рис. 8.

Таким образом, мы получили уменьшение потери эндотелиоцитов на трансплантате во II клинической группе по сравнению с I, статистически достоверное через 6 мес. ($t=2,45$; $p<0,05$), 9 мес. ($t=2,11$; $p<0,05$) и 12 мес. ($t=3,16$; $p<0,01$) после САКП.

Обдумывая вопрос интраоперационной травматизации эндотелия на трансплантате, мы обратили внимание, что существенную травматизацию эндотелий получает на этапе «back table». Перед трепанацией донорское глазное яблоко зажимается в цанговый глазодержатель до создания тургора, достаточного для корректной фиксации и работы вакуумного трепана. В момент прорезания роговицы возникает разгерметизация передней камеры, приводящая к стремительному ее опорожнению и дислокации внутриглазных структур с последующей механической травматизацией незащищенного эндотелия (рис. 9).

По аналогии с методами эндотелиопротекции и профилактики резкого опорожнения передней камеры во время факэмульсификации при помощи вискоэластиков [19], было решено на этапе «back table» использовать комбинацию адгезивного и когезивного вискоэластиков для устранения данной проблемы. Так, была набрана III клиническая группа из 43 реципиентов. Им трансплантирована донорская роговица, отобранная по тем же критериям, что и реципиентам II группы, но на этапе «back table» была проведена вископротекция эндотелия. Динамика уменьшения ПЭК в этой группе в среднем составила: *ex vivo* – 2699±309/мм², через 1 мес. – 2675±328/мм², через 3 мес. – 2566±327/мм², через 6 мес. – 2460±370/мм², через 9 мес. – 2248±452/мм², через 12 мес. – 2258±453/мм².

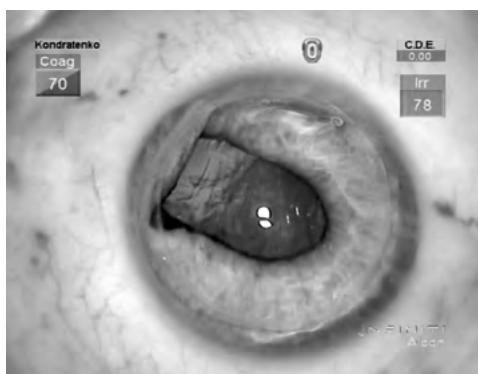


Рис. 9. Травматизация эндотелия дислоцированной радужкой в момент разгерметизации передней камеры в донорском глазу

Fig. 9. Injury to the endothelium by the dislocated iris at the moment of depressurization of the anterior chamber in the donor eye

При сравнении динамики потери эндотелиоцитов на транспланта-тах у реципиентов из III и II групп мы не получили статистически значимой разницы за весь период наблюдения, но при сравнении I и III группы было получено статистически достоверное уменьшение потери эндотелиоцитов уже на 3-м месяце наблюдений (3 мес. – $t = 2,24$; $p < 0,05$; 6 мес. – $t = 4,01$; $p < 0,01$; 9 мес. – $t = 2,84$; $p < 0,01$; 12 мес. – $t = 5,39$; $p < 0,01$), в отличие от сравнения I и II групп, где статистически значимая разница проявлялась только с 6-го месяца после САКП (рис. 10).

Если рассматривать полученную динамику потери эндотелиоцитов на трансплантате в процентном соотношении, то за 12 мес. после САКП в I группе имеем среднюю потерю $\approx 74\%$ клеток, а в III группе – $\approx 17\%$.

Анализируя конфокальные микрофотограммы донорских роговиц по установленным новым критериями качества, мы установили в 165 роговицах из 590 (прошедших биомикроскопический контроль и имеющих ПЭК выше $2200/\text{мм}^2$) наличие факторов риска (КРЭК < 50 , наличие «объемности» эндотелиоцитов и органелл в них) в любой комбинации.

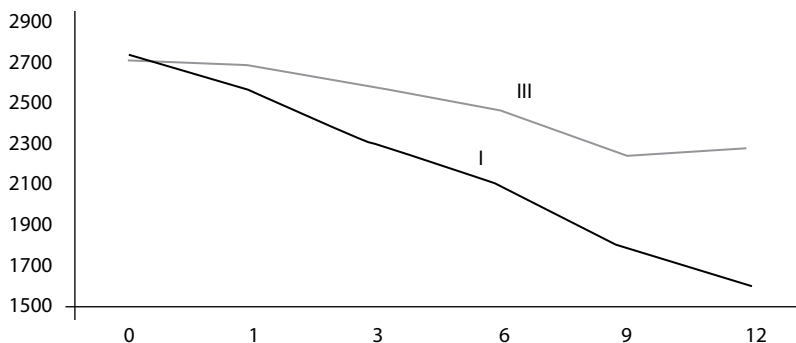


Рис. 10. Соотношение динамики ПЭК на трансплантах в I и III группах

Fig. 10. Ratio of PEC dynamics on grafts in groups I and III

То есть относительный брак роговичного материала при проведении конфокальной микроскопии *ex vivo* составил 27,97%. Насчет общего брака, то из 1108 трупных глаз, доставленных для трансплантаций, только 455 (41,06%) оказались абсолютно пригодными для САКП при кератоконусе.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивность рефлексивности эндотелиальных клеток – это достаточно эффективный критерий качества донорской трупной роговицы. Его величина может зависеть от процессов в цитоплазме эндотелиоцитов и быть количественным маркером их апоптоза. Это свойство роговицы требует дальнейшего изучения и может являться информативной суправитальной реакцией в судебно-медицинской танатологии.

Наличие видимых органелл в эндотелиоцитах, визуальная «объемность» эндотелиоцитов при конфокальной микроскопии и КРЕКР <50 (как три самостоятельных фактора или в любой комбинации) существенно уменьшают вероятность выживания эндотелиоцитов на сквозном роговичном трансплантате в течение первого года после трансплантации.

Среди трупных глазных яблок, которые доставлялись в клинику для проведения аллокератопластики, роговиц, имеющих вышеуказанные дополнительные критерии (КРЭКР <50, органеллы в эндотелиоцитах, визуальная «объемность» эндотелиоцитов – изолированно или в любой комбинации), было ≈28%. Это делало абсолютно пригодными для проведения САКП при кератоконусе только ≈40% трупных глаз, поступивших в клинику. Этот факт необходимо учитывать в работе офтальмологических клиник, проводящих САКП, и глазных банков.

Интраоперационная вископротекция донорского эндотелия на этапе «back table» является дополнительным механизмом сохранения эндотелиальных клеток на трансплантате при проведении САКП. Вископротекция в комплексе с качественной отбраковкой донорского роговичного материала по вышеуказанным дополнительным критериям почти в 4 раза снижает процент потери эндотелиоцитов на трансплантате в течение первого года после трансплантации, что является предупреждением возникновения позднего эндотелиального отторжения роговичного трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Patel S.V. (2011) Graft survival after penetrating keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, vol. 151 (3), pp. 397–398.
2. Tan D.T., Mehta J.S. (2007) Future directions in lamellar corneal transplantation. *Cornea*, vol. 26 (9 Suppl 1), pp. 21–28.
3. Halliday B.L., Ritten S.A. (1990) Effect of donor parameters on primary graft failure and the recovery of acuity after keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 74, pp. 7–11.
4. Patel S.V., Diehl N. N., Hodge D.O., Bourne W.M. (2010) Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating Keratoplasty. *Archives of Ophthalmology*, vol. 128(4), pp. 418–425.
5. Feizi S., Javadi M.A., Ghasemi H., Javadi F. (2015) Effect of Donor Graft Quality on Clinical Outcomes After Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, vol. 10 (4), pp. 364–369.
6. Inoue K., Amano S., Oshika T., Tsuru T. (2001) Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating Keratoplasty. *Acta Ophthalmologica*, vol. 79 (3), pp. 251–255.

-
7. Javadi M.A., Motlagh B.F., Jafarinasab M.R., Rabbanikhah Z., Anissian A, Sourì H., Yazdani S. (2005) Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*, vol. 24(8), pp. 941–946.
 8. Troutman R.C., Lawless M.A. (1987) Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*, vol. 6(4), pp. 298–305.
 9. Price F.W.Jr., Whitson W.E., Marks R.G. (1991) Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*, vol. 98(3), pp. 322–328.
 10. Kelly T.L., Williams K.A., Coster D.J. (2011) Australian Corneal Graft Registry. Corneal transplantation for keratoconus: a registry study. *Archives of Ophthalmology*, vol. 129(6), pp. 691–697.
 11. Puchkovskaya N.A., Barhash S.A., Bushmich D.G., Voyno-Yasenetskiy V.V., Muchnik S.R. (1971) Osnovi peresadki rogovoy obolochki [Cornea Transplant Basics]. *Kyiv*, 278 p.
 12. ImageJ – homepage // <https://imagej.nih.gov/ij/>
 13. Sergienko N.M., Kondratenko Y.N., Chumak N.V., Daneshmand Eslami Amirreza (2006) Sposob profilaktiki ekzogenogo infizirovaniya pri provedenii oftalmologicheskikh operatsiy [A method of preventing exogenous infection during ophthalmic surgery]. Patent 77873 Ukraine, MPK A61F9/007, no a 200505121, publ. 15.01.07, vol. 1, pp. 1.
 14. Nikonenko A.G. (2013) Vvedenie v kolichestvennyu gistologiyu [Introduction to Quantitative Histology]. *Kyiv*, 256 p.
 15. Lass J.H., Sugar A.; Benetz B.A., Dontchev M., Gal R.L., Kollman C., Gross R., Heck E., Holland E.J., Mannis M.J., Raber I., Stark W., Stulting R.D. (2010) Endothelial Cell Density to Predict Endothelial Graft Failure After Penetrating Keratoplasty. *Archives of Ophthalmology*, vol. 128 (1), pp. 63–69.
 16. Amosov N.M., Sydarenko L.N., Mincher O.P. (1975) Factori riska protezirovaniya matralnogo klapana [Risk factors for mitral valve replacement]. *Breast surgery*, vol 3, pp. 9–16.
 17. Buratto L. (1999) Hirurgiya katarakti. Perehod ot ekstrakapsulyarnoy ekstrakzii katarakti k fakoemulsifikatsii [Cataract surgery. Transition from extracapsular cataract extraction to phacoemulsification]. *Fabiano Editore*, 474 p.
-

Поступила/Received: 14.09.2020

Контакты/Contacts: img_1976@ukr.net

Качан Т.В., Марченко Л.Н., Федулов А.С., Далидович А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kachan T., Marchanka L., Fedulau A., Dalidovich A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности поражения зрительного нерва и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом

Features of Lesions of the Optic Nerve and Retina in Patients with Multiple Sclerosis

Резюме

Цель: определить наиболее чувствительные показатели наличия демиелинизирующей оптиконеуропатии (ДОНП) у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

Материалы и методы. В 1-ю основную группу включено 408 глаз 204 пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС, в 1-ю контрольную – 126 глаз 63 здоровых лиц. Анализировали показатели сканирующей лазерной поляриметрии (СЛП), оптической когерентной томографии (ОКТ), остроты зрения и периметрические индексы MD и PSD. Во 2-й основной группе обследовано 74 глаза 37 пациентов с РС, во 2-й контрольной группе – 42 глаза 21 здорового субъекта. Анализировали показатели толщины сетчатки и плотности ретинальных сосудов в макулярной зоне протокола AngioVue Retina, толщины хориоидеи (ТХ) протокола Cross Line, а также комплекса ганглионарных клеток (КГК) сетчатки протокола КГК (GCC) ОКТ-ангиографии (ОКТА).

Результаты. Самая высокая чувствительность в выявлении ДОНП при применении ROC-анализа к 1-й основной и контрольной группам выявлена у периметрического индекса MD (чувствительность 79,2%, специфичность 65,8%, пороговое значение – –1,57). Наиболее информативным из показателей ОКТ определен показатель Cup Area (чувствительность 78,5%). По данным ОКТА наиболее высокая чувствительность определена у показателей толщины КГК сетчатки (GCC tot (79,7%), GCC sup (78,4%), GCC inf (74,3%), ТХ (77,0)) и параметров толщины сетчатки в парафовеальной зоне (ILM-RPE PF th и ILM-RPE PF SH th).

Выводы: 1) наиболее высокая чувствительность в определении поражения ГКС у пациентов с РС выявлена не у структурных показателей, а у периметрического показателя MD; 2) из структурных показателей наибольшая чувствительность выявлена у показателей Cup Area, толщины КГК, ТХ и парафовеальной толщины сетчатки.

Ключевые слова: демиелинизирующая оптиконеуропатия, рассеянный склероз, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография-ангиография.

Abstract

Purpose: to determine the most sensitive parameters of demyelinating opticneuropathy (DONP) in patients with MS.

Materials and methods. The 1st main group included 408 eyes of 204 patients with relapsing-remitting MS, the 1st control group included 126 eyes of 63 healthy individuals. The parameters of scanning laser polarimetry (SLP), optical coherence tomography (OCT), visual acuity and perimetric indices MD and PSD were analyzed. In the 2nd main group, 74 eyes of 37 patients with MS were

examined, in the 2nd control group – 42 eyes of 21 healthy subjects. The parameters of retinal thickness and density of retinal vessels in the macular zone of the AngioVue Retina protocol, the choroid thickness (CT) of the Cross Line protocol, as well as the retinal ganglion cells complex (GCC) of the GCC protocol of OCT angiography (OCTA) were analyzed.

Results. The highest sensitivity in detecting DONP when applying ROC analysis to the 1st main and control groups was found in the perimetric MD index (sensitivity 79.2%, specificity 65.8%, threshold value – –1.57). The most informative OCT indicator is the Cup Area parameter (sensitivity is 78.5%). According to OCTA data, the highest sensitivity was determined for the parameters of the retinal CGC thickness (GCC tot (79.7%), GCC sup (78.4%), GCC inf (74.3%), CT (77.0) and parameters of the retinal thickness in the parafoveal zone (ILM-RPE PF th and ILM-RPE PF SH th).

Conclusions: 1) the highest sensitivity in detecting DONP in patients with MS was found not in structural indicators, but in perimetric MD index; 2) among the structural indicators, the highest sensitivity was found in the Cup Area, GCC thickness, CT and parafoveal retinal thickness.

Keywords: demyelinating optic neuropathy, multiple sclerosis, optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography.

■ ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является самой распространенной причиной неврологической инвалидности нетравматической этиологии среди молодых людей. Около двух миллионов человек во всем мире болеют РС [1]. Изучение морфометрических показателей сетчатки и диска зрительного нерва у пациентов с РС дает возможность определять особенности развития оптиконеуропатии (ОНП) при данном заболевании, выявлять ее наиболее чувствительные показатели, устанавливать соотношение структурных и функциональных параметров поражения ганглионарных клеток сетчатки (ГКС). Развитие оптиконеуропатии у пациентов с РС имеет сложный генез, так как является результатом как острого аутоиммунного воспалительного поражения ретробульбарной части зрительного нерва с развитием невритической оптиконеуропатии, так и хронической прогрессирующей дегенеративной оптиконеуропатии, связанной с поражением зрительных путей центральной нервной системы (ЦНС). Отсутствие миелинизации аксонов ганглионарных клеток сетчатки в пределах глазного яблока делает их идеальной моделью для изучения аксональной и нейрональной дегенерации. Это актуально для многих заболеваний сетчатки и зрительного нерва, а также для нейродегенеративных заболеваний, в том числе для РС. Патогенез аксональной потери в глазах с аутоиммунным поражением ретробульбарной части зрительного нерва в достаточной степени изучен, характер же поражения аксонов ГКС в глазах пациентов с РС без ретробульбарного неврита (РБН) в анамнезе остается в значительной степени невыясненным [2]. Предполагается, что истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в глазах пациентов с РС без РБН в анамнезе может быть связано с несколькими факторами, такими как субклиническое воспаление зрительного нерва, первичная дегенерация сетчатки, а также вторичная транссинаптическая ретроградная дегенерация, берущая начало в заднем зрительном пути [3–5]. Корреляции толщины СНВС со стадией РС, атрофическими изменениями в ЦНС, степенью

инвалидизации и продолжительностью заболевания, обнаруженные в ряде исследований, вызвали значительный интерес к аксонам ГКС и зрительного нерва как структурным маркерам нейродегенерации ЦНС при РС [5–9].

В клинической практике для оценки ганглионарных потерь используют как структурные, так и функциональные показатели. У исследователей пока не сложилось четкого представления относительно того, какой из параметров является ведущим в определении гибели ГКС у пациентов с РС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение наиболее чувствительных показателей наличия демиелинизирующей ОНП у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первую основную группу составили 408 глаз 204 пациентов (63,7% женщин, 130 пациентов и 36,3% мужчин, 74 пациента) с рецидивно-ремиттирующей формой заболевания в возрасте $32,6 \pm 8,87$ года. В 1-ю контрольную группу было включено 126 глаз 63 здоровых лиц, соответствующих основной группе по возрасту и полу. Факторами исключения из исследования было наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, выявленная сопутствующая оптикоретинальная патология либо отсутствие прозрачности сред. Среди пациентов с РС в 27,0% случаев (110 глаз) в анамнезе определялся РБН, соответственно в 73,0% случаев (298 глаз) РБН в анамнезе не было. В 44,1% случаев (180 глаз) длительность заболевания была менее 5 лет, соответственно в 55,9% случаев (228 глаз) продолжительность РС составила 5 и более лет. Сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП) выполнялась на приборе фирмы Carl zeiss Meditec с версией GDxVCC (Variable Corneal Compensation). Анализировалась средняя толщина СНВС в верхнем (СЛП верхн.) и нижнем секторах (СЛП нижн.), общее среднее значение толщины СНВС вдоль всей исследуемой окружности (СЛП средн.); индикатор нервных волокон (NFI) – глобальный индекс, который измеряется по всей схеме СНВС и характеризует их общую целостность. Для проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) применялась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Параметры диска зрительного нерва (ДЗН) оценивались по протоколу Fast Optical Disc: площадь нейроретинального ободка (Rim Area), площадь экскавации (Cup Area), объем нейроретинального ободка (Rim Volume), объем экскавации (Cup Volume), соотношение площадей экскавации и диска (Cup/DiskArea), в том числе в вертикальной (Cup/DiskVert) и горизонтальной (Cup/DiskHoriz) плоскости. Для исследования перипапиллярного СНВС использовался протокол Fast RNFL Thickness. В анализ были включены средние значения толщины СНВС в каждом квадранте: верхнем, нижнем, темпоральном, назальном (ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) и по всей окружности сканирования (ОКТ средн.). Для исследования макулярной зоны использовался протокол Fast Macula: минимальная толщина сетчатки (фовеола), среднее значение толщины сетчатки в Fovea (фовеа), а также полный макулярный объем (ПМО).

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) проводилась на приборе ОКТА-ангиография RTVue-100 «Optovue». Она выполнена на 74 глазах 37 пациентов (2-я основная группа) с рецидивно-ремиттирующей формой РС в возрасте $32,2 \pm 8,23$ года, из них 37,8% мужчин (28 глаз), 62,2% женщин (46 глаз). Факторы исключения аналогичны 1-й основной группе. Во 2-ю контрольную группу вошло 42 глаза 21 здорового субъекта, соответствующего основной группе по возрасту, полу и факторам исключения. Плотность ретинальных сосудов (retinal vessel density, %) исследовалась в макулярной зоне (протокол AngioVue Retina). Толщина сетчатки оценивалась как во внутренних слоях – от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя (ILM-IPL), так и от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки (ILM-RPE) – все слои сетчатки. При оценке толщины сетчатки внутренних слоев (ILM-IPL) анализировались три параметра: толщина в парафовеальной зоне (ParaFovea), в ее верхней полусфере (Superior-Hemi) и нижней полусфере (Inferior-Hemi). Плотность ретинальных сосудов и толщина сетчатки (IL-RPE) анализировались в следующих областях: фовеа (Fovea); парафовеа (ParaFovea), а также ее верхняя и нижняя полусфера (Superior-Hemi, Inferior-Hemi), темпоральная (Tempo), верхняя (Superior), назальная (Nasal) и нижняя (Inferior) зоны. Для определения средней плотности всех исследуемых ретинальных сосудов использовался показатель Whole Image (retinal vessel density). Для измерения толщины хориоидеи (ТХ) в центральной зоне использовался протокол Cross Line (перекрестный скан). Он является усредненным сканом каждого меридиана (горизонтального и вертикального). Протокол Cross Line обеспечивает четкую визуализацию хориоидеи. Результат исследования комплекса ганглионарных клеток (КГК) сетчатки на ОКТА представляется в виде протокола КГК (GCC). Протокол содержит результаты анализа средней толщины КГК сетчатки (общая, верхняя, нижняя), соответственно GCC tot, GCC sup, GCC inf, а также объем фокальных потерь (FLV) и объем глобальных потерь (GLV). Объем фокальных потерь (FLV) представляет собой полную сумму распределенных по карте значительных потерь комплекса ганглиозных клеток (процент значимой потери объема КГК). Объем глобальных потерь (GLV) является средней величиной потерь комплекса ганглиозных клеток всей GCC-карты (показатель диффузной потери КГК). Автоматизированная компьютерная периметрия проводилась на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl zeiss Meditec). Для количественной оценки периметрических потерь использовались периметрические индексы: MD (mean deviation (dB)), характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки, и PSD (pattern standard deviation, (dB)), характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки.

Чувствительность и специфичность каждого параметра в определении демиелинизирующей ОНП, а также его пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение чувствительности и специфичности функциональных и структурных параметров поражения ГКС у пациентов с РС, а также

порогового значения каждого параметра осуществляли с помощью ROC-анализа. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из полученных данных следует, что самая высокая чувствительность в определении поражения ГКС у пациентов с РС выявлена у периметрического показателя MD. По-видимому, это связано с тем, что зрительный нерв и сетчатка поражаются вторично и в ряде случаев поражение более высоких отделов зрительного тракта происходит при отсутствии либо при еще не наступивших дегенеративных изменениях сетчатки и зрительного нерва в результате ретроградной трансинаптической (нисходящей) дегенерации. Пороговое значение периметрического индекса MD в выявлении демиелинизирующей ОНП определено как $-1,57$; оно позволило повысить чувствительность выявления ОНП до 79,2%, а специфичность – до 65,8%.

Наиболее информативным из морфометрических показателей ДЗН оказался показатель площади экскавации головки ДЗН. Определено его пороговое значение, равное $0,368 \text{ мм}^2$, которое, соответственно, способствовало повышению чувствительности до 78,5%. У показателя объема экскавации ДЗН установлено пороговое значение $0,027 \text{ мм}^3$,

Таблица 1

Чувствительность, специфичность и пороговое значение каждого изучаемого параметра по данным СЛП, ОКТ, визометрии и периметрии в определении демиелинизирующей ОНП

Показатель	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог (параметр \leq порог)	AUC \pm SE (0,5)	Статистическая значимость различий
СЛП средн.	42,7	89,7	50,8	0,73 \pm 0,031	p<0,001
СЛП верхн.	59,6	75,4	65,1	0,72 \pm 0,031	p<0,001
СЛП нижн.	50,0	81,0	61,2	0,71 \pm 0,031	p<0,001
NFI	45,8	92,9	24	0,73 \pm 0,031	p<0,001
ОКТ средн.	50,5	89,7	89,6	0,75 \pm 0,029	p<0,001
ОКТ верхн.	64,0	60,0	117	0,66 \pm 0,029	p<0,001
ОКТ нижн.	63,0	75,4	122	0,75 \pm 0,029	p<0,001
ОКТ темп.	58,1	92,9	60	0,79 \pm 0,029	p<0,001
ОКТ наз.	38,0	80,2	65	0,58 \pm 0,029	p<0,05
ПМО	64,7	81,7	6,534	0,76 \pm 0,029	p<0,001
Фовеа	58,8	65,1	188	0,62 \pm 0,029	p<0,01
Фовеола	31,6	77,0	143	0,54 \pm 0,029	p>0,05
Disk_Area	53,5	57,9	2,387	0,55 \pm 0,029	p>0,05
Rim Area	47,9	77,8	1,580	0,64 \pm 0,029	p<0,001
Rim volume	67,8	69,8	0,472	0,71 \pm 0,029	p<0,001
Cup Area	78,5	38,9	0,368	0,60 \pm 0,029	p<0,01
Cup Volume	68,6	42,1	0,027	0,55 \pm 0,029	p>0,05
Cup/DiskHoriz	29,2	89,7	0,652	0,61 \pm 0,029	p<0,01
Cup/DiskVert	39,4	84,1	0,58	0,64 \pm 0,029	p<0,001
Cup/DiskArea	54,2	67,5	0,263	0,62 \pm 0,029	p<0,001
Visus	36,3	96,0	0,9	0,67 \pm 0,029	p<0,001
MD	79,2	65,8	$-1,57$	0,78 \pm 0,036	p<0,001
PSD	53,2	74,7	2,12	0,67 \pm 0,036	p<0,001

Table 1
Sensitivity, specificity and threshold value of each studied parameter according to the data of SLP, OCT, visometry and perimetry in the determination of demyelinating optic neuropathy

Parameter	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Optimal threshold (parameter \leq threshold)	AUC \pm SE (0.5)	Statistical significance of differences
SLP average	42.7	89.7	50.8	0.73 \pm 0.031	p<0.001
SLP sup.	59.6	75.4	65.1	0.72 \pm 0.031	p<0.001
SLP inf.	50.0	81.0	61.2	0.71 \pm 0.031	p<0.001
NFI	45.8	92.9	24	0.73 \pm 0.031	p<0.001
OCT average	50.5	89.7	89.6	0.75 \pm 0.029	p<0.001
OCT sup.	64.0	60.0	117	0.66 \pm 0.029	p<0.001
OCT inf.	63.0	75.4	122	0.75 \pm 0.029	p<0.001
OCT temp.	58.1	92.9	60	0.79 \pm 0.029	p<0.001
OCT nas.	38.0	80.2	65	0.58 \pm 0.029	p<0.05
TMV	64.7	81.7	6.534	0.76 \pm 0.029	p<0.001
Fovea	58.8	65.1	188	0.62 \pm 0.029	p<0.01
Foveola	31.6	77.0	143	0.54 \pm 0.029	p>0.05
Disk_Area	53.5	57.9	2.387	0.55 \pm 0.029	p>0.05
Rim Area	47.9	77.8	1.580	0.64 \pm 0.029	p<0.001
Rim Volume	67.8	69.8	0.472	0.71 \pm 0.029	p<0.001
Cup Area	78.5	38.9	0.368	0.60 \pm 0.029	p<0.01
Cup Volume	68.6	42.1	0.027	0.55 \pm 0.029	p>0.05
Cup/DiskHoriz	29.2	89.7	0.652	0.61 \pm 0.029	p<0.01
Cup/DiskVert	39.4	84.1	0.58	0.64 \pm 0.029	p<0.001
Cup/DiskArea	54.2	67.5	0.263	0.62 \pm 0.029	p<0.001
Visus	36.3	96.0	0.9	0.67 \pm 0.029	p<0.001
MD	79.2	65.8	-1.57	0.78 \pm 0.036	p<0.001
PSD	53.2	74.7	2.12	0.67 \pm 0.036	p<0.001

что повысило чувствительность выявления ОНП до 68,6%, а специфичность – до 69,8%. Показатель ПМО оказался сопоставим с показателями перипапиллярной толщины СНВС по данным ОКТ по чувствительности выявления ОНП у пациентов с РС.

Чувствительность и специфичность каждого изучаемого параметра ОКТА в определении оптиконеуропатии у пациентов с РС, а также его пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа. Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, в выявлении оптиконеуропатии у пациентов с РС по данным ОКТА наиболее высокая чувствительность определена у показателей толщины КГК сетчатки (GCC tot, GCC sup, GCC inf), TX и параметров толщины сетчатки в парафовеальной зоне. Важным является тот факт, что увеличение плотности сосудов в фовеальной зоне [10] имеет высокую чувствительность (75,7%) в выявлении дегенеративной ОНП у пациентов с РС; специфичность этого показателя составляет 66,7%, а пороговое значение 29,68%. То есть при получении значения ILM-RPE F dens выше 29,68% у пациентов с РС мы с вероятностью 75,7% можем утверждать, что имеет место гибель ГКС с компенсаторным усилением васкуляризации фовеальной области; если полученное значение меньше или равно 29,68%, то вероятность того, что дегенеративная ОНП еще не начала развиваться, составляет 66,7%.

Таблица 2
Чувствительность, специфичность и пороговое значение показателей ОКТА в определении демиелинизирующей оптиконеуропатии

Параметр	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог (параметр ≤ порог)	AUC±SE (0,5)	Статистическая значимость различий
TX	77,0	83,3	367	0,80±0,080	p<0,001
GCC tot	79,7	100	96,87	0,86±0,076	p<0,001
GCC sup	78,4	100	95,35	0,88±0,076	p<0,001
GCC inf	74,3	100	96,11	0,86±0,076	p<0,001
FLV	67,6	94,4	1,387	0,86±0,076	p<0,001
GLV	67,6	100	3,686	0,81±0,076	p<0,001
ILM-IPL PF th	70,3	100	114	0,85±0,076	p<0,001
ILM-IPL SH th	73,0	100	114	0,86±0,076	p<0,001
ILM-IPL IH th	79,7	83,3	116	0,85±0,076	p<0,001
ILM-RPE WI dens	29,7	100	49,97	0,63±0,076	p>0,05
ILM-RPE F dens	75,7	66,7	29,68	0,71±0,076	p<0,05
ILM-RPE F th	25,7	88,9	234	0,54±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF dens	28,4	100	52,46	0,63±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF th	90,5	66,7	321	0,87±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF SH dens	68,9	50,0	56,98	0,57±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF SH th	93,2	66,7	322	0,86±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF IH dens	33,8	100	52,59	0,68±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF IH th	67,6	94,4	305	0,87±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF T dens	27,0	100	51,96	0,60±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF T th	63,5	100	298	0,89±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF S dens	98,6	22,2	61,56	0,57±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF S th	87,8	66,67	325	0,84±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF N dens	54,1	72,2	55,42	0,63±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF N th	89,2	66,7	326	0,85±0,076	p<0,001
ILM-RPE PF I dens	83,8	50,0	58,33	0,66±0,076	p>0,05
ILM-RPE PF I th	70,3	88,9	307	0,85±0,076	p<0,001

Примечания: PF – ParaFovea; F – Fovea; th – толщина (thickness); dens – плотность ретинальных сосудов (retinal vessel density); SH – Superior-Hemi; IH – Inferior-Hemi; T – Tempo; S – Superior; N – Nasal.

Table 2
Sensitivity, specificity and threshold value of OCTA parameters in the definition of demyelinating optic neuropathy

Parameter	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Optimal threshold (parameter ≤ threshold)	AUC±SE (0.5)	Statistical significance of differences
CT	77.0	83.3	367	0.80±0.080	p<0.001
GCC tot	79.7	100	96.87	0.86±0.076	p<0.001
GCC sup	78.4	100	95.35	0.88±0.076	p<0.001
GCC inf	74.3	100	96.11	0.86±0.076	p<0.001
FLV	67.6	94.4	1.387	0.86±0.076	p<0.001
GLV	67.6	100	3.686	0.81±0.076	p<0.001
ILM-IPL PF th	70.3	100	114	0.85±0.076	p<0.001
ILM-IPL SH th	73.0	100	114	0.86±0.076	p<0.001
ILM-IPL IH th	79.7	83.3	116	0.85±0.076	p<0.001
ILM-RPE WI dens	29.7	100	49.97	0.63±0.076	p>0.05
ILM-RPE F dens	75.7	66.7	29.68	0.71±0.076	p<0.05
ILM-RPE F th	25.7	88.9	234	0.54±0.076	p>0.05

Table 2 end

ILM-RPE PF dens	28.4	100	52.46	0.63±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF th	90.5	66.7	321	0.87±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF SH dens	68.9	50.0	56.98	0.57±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF SH th	93.2	66.7	322	0.86±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF IH dens	33.8	100	52.59	0.68±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF IH th	67.6	94.4	305	0.87±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF T dens	27.0	100	51.96	0.60±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF T th	63.5	100	298	0.89±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF S dens	98.6	22.2	61.56	0.57±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF S th	87.8	66.67	325	0.84±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF N dens	54.1	72.2	55.42	0.63±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF N th	89.2	66.7	326	0.85±0.076	p<0.001
ILM-RPE PF I dens	83.8	50.0	58.33	0.66±0.076	p>0.05
ILM-RPE PF I th	70.3	88.9	307	0.85±0.076	p<0.001

Notes: CT – choroid thickness; PF – ParaFovea; F – Fovea; th – thickness; dens – retinal vessel density; SH – Superior-Hemi; IH – Inferior-Hemi; T – Tempo; S – Superior; N – Nasal.

■ ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокая чувствительность в определении поражения ГКС у пациентов с РС выявлена не у структурных показателей, а у периметрического показателя MD. Его чувствительность составила 79,2%, специфичность – 65,8%, а пороговое значение – –1,57.
2. Из структурных показателей наибольшая чувствительность выявлена у показателя площади экскавации головки ДЗН – 78,5%, при этом его специфичность составила 38,9%, а пороговое значение – 0,368 мм², а также у показателя объема экскавации (соответственно чувствительность 68,6%; специфичность 69,8%; пороговое значение 0,027 мм).
3. Увеличение плотности сосудов в фовеальной зоне имеет высокую чувствительность (75,7%) в выявлении дегенеративной ОНП у пациентов с РС; специфичность этого показателя составляет 66,7%, а пороговое значение 29,68%.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kingwell E, Marriott J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow S, Fisk J, Evans C, Bédard S, Kulaga S. (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in europe: A systematic review. *BMC Neurol*, no 13, pp. 128.
2. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R. (2010) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, no 9, pp. 921–32.
3. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S. (2008) Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler*, no 14, pp. 893–905.
4. Dasenbrock H.H., Smith S.A., Ozturk A., Farrell S.K., Calabresi P.A. (2011) Diffusion Tensor Imaging of the Optic Tracts in Multiple Sclerosis: Association with Retinal Thinning and Visual Disability. *J Neuroim*, 21, pp. 41–9.
5. Pueyo V., Martin J., Fernandez J., Almarcegui C., Ara J. (2008) Axonal loss in the retinal fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, no 14, pp. 609–14.
6. Siger M., Dziegiewski K., Jasek L., Bieniek M., Nicpan A. (2008) Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*, no 255, pp. 1555–60.
7. Costello F., Hodge W., Pan YI., Freedman M., DeMeulemeester C. (2009) Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci*, no 281 (1–2), pp. 74–9.
8. Frohman E.M., Dwyer M., Frohman T., Cox J.L., Salter A. (2009) Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and RNFL, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurolog Sci*, no 15, pp. 96–105.
9. Grazioli E., Zivadinov R., Weinstock-Guttman B., Lincoff N., Baier M. (2008) Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurolog Sci*, no 268, pp. 12–7.
10. Kachan T., Marchenko L., Fedulov A., Dalidovich A., Bosso Y., Skrypnik O. (2018) Opticheskaya kogerentnaya tomografiya–angiografiya v ocenke retinalnoy arhitektoniki u pacientov s rasseyannym sklerozom [Optical coherence tomography – angiography in the assessment of retinal architectonics in patients with multiple sclerosis]. *Oftalmologiya Vostochnaya Evropa*, vol. 8, no 1, pp. 57–65.

Поступила/Received: 07.09.2020

Контакты/Contacts: tvk35@yahoo.com

Чепурный Ю.В.¹, Петренко О.В.², Копчак А.В.¹, Рыков С.А.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Cherpurnyi Y.¹, Petrenko O.², Kopchak A.¹, Rykov S.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Оценка факторов, влияющих на эффективность хирургической реабилитации пациентов с травматическими повреждениями стенок орбиты

Evaluation of Factors Influencing the Effectiveness of Surgical Rehabilitation of Patients with Orbital Wall Fractures

Резюме

Реабилитация пациентов с переломами стенок орбиты должна быть направлена на ликвидацию всех негативных последствий данных повреждений, в частности диплопии и посттравматического энтофтальма. Использование цифровых технологий позволяет обеспечить высокую точность восстановления анатомической формы орбиты. Вместе с тем несмотря на это у части пациентов сохраняются остаточные последствия указанных нарушений.

Цель исследования. Оценить клиническое значение факторов, которые могут влиять на эффективность функциональной реабилитации пациентов с повреждениями стенок орбиты, после анатомически точной реконструкции с использованием пациент-специфических имплантатов.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов с посттравматическими дефектами стенок, которым была проведена анатомически точная реконструкция орбиты с использованием пациент-специфических имплантатов. Все пациенты были обследованы до и после лечения в соответствии со стандартным алгоритмом: сбор жалоб, оценка локального статуса, определение остроты зрения, наличия диплопии, глазодвигательных нарушений, проведение экзофтальмометрии по Гертлю для определения энтофтальма и компьютерной томографии.

Результаты. Созданная многофакторная логистическая регрессионная модель для определения факторов, которые могли повлиять на результаты реабилитации пациентов, обнаружила достоверное влияние фактора времени между моментом получения травмы ($p=0,01$) и проведением реконструкции орбиты, а также влияние наличия клиничко-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц ($p=0,03$).

Заключение. Использование пациент-специфических имплантатов при реконструкции орбиты у пациентов с посттравматическими дефектами ее стенок позволяет устранить посттравматический энтофтальм в 92,1%, а диплопию в 78,9% случаев. Частота выявления диплопии и энтофтальма как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде зависела от

времени оказания помощи. Проведение реконструктивно-восстановительных вмешательств в сроки позднее 1 месяца после травмы достоверно снижали интегральный клинический результат реабилитации пациентов с дефектами стенок орбиты ($p=0,002$). Наличие клинико-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц, диагностированных у 44,7% пациентов с дефектами стенок орбиты, можно считать прогностически неблагоприятным фактором при лечении пациентов с дефектами стенок орбиты. Их наличие достоверно повышало частоту посттравматической диплопии и сроки реабилитации данного контингента пострадавших ($p=0,001$).

Ключевые слова: реконструкция орбиты, энтофтальм, диплопия, травма орбиты.

Abstract

Rehabilitation of patients with orbital wall fractures should be aimed at eliminating all the negative consequences of these injuries, including diplopia and post-traumatic enophthalmos. The use of digital technology allows to ensure high accuracy of restoration of the anatomical shape of the orbit. Nevertheless, some patients retain the residual effects of these disorders.

The purpose of the study. To assess the clinical significance of factors that may affect the effectiveness of functional rehabilitation of patients with orbital wall fractures, after anatomically accurate reconstruction using patient-specific implants.

Materials and methods. The study included 39 patients with post-traumatic wall defects who underwent anatomically accurate reconstruction of the orbit with application of patient-specific implants. All patients were examined before and after treatment according to a standard algorithm: collection of complaints, assessment of local status, visual acuity, diplopia and oculomotor disorders as well, as Hertl's exophthalmometry and computed tomography.

Results. A multifactor logistic regression model was developed to determine the factors that could affect the results of rehabilitation of patients. It revealed a significant influence of time between injury ($p=0.01$) and orbital reconstruction, as well as the presence of clinical and radiological signs of oculomotor muscle damage ($p=0.03$).

Conclusions. The use of patient-specific implants in the reconstruction of the orbit in patients with post-traumatic orbital wall defects allows to eliminate post-traumatic enophthalmos in 92.1% and diplopia in 78.9% of cases. However, even the exact restoration of the orbital volume and its shape it did not allow to achieve full rehabilitation among all patients included in the study. The frequency of diplopia and enophthalmos in both the immediate and long-term follow-up depended on the time of surgery. Orbital reconstruction later than 1 month after injury significantly reduced the integrated clinical outcome ($p=0.002$). The presence of clinical and radiological signs of oculomotor muscle damage, diagnosed in 44.7% of patients with orbital wall defects can be considered as negative prognostic factor in the treatment of orbital wall defects. Their presence significantly increased the frequency of post-traumatic diplopia and the time of rehabilitation of this group of patients ($p=0.001$).

Keywords: orbital reconstruction, enophthalmos, diplopia, orbital trauma.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема реабилитации пациентов с посттравматическими дефектами стенок орбиты не теряет своей актуальности. Это обусловлено потенциальным риском возникновения тяжелых функциональных нарушений, таких как диплопия, ограничение движений глазного яблока, снижение остроты зрения или полная его потеря у пациентов этой категории [1–3]. Кроме того, возникновение энтофтальма и гипотофтальма у

пострадавших с травматическими повреждениями стенок орбиты приводит к негативным эстетическим последствиям и выраженной асимметрии лица [1, 4].

Основным методом лечения посттравматических дефектов стенок орбиты является их хирургическая реконструкция с использованием различных видов имплантатов. При этом исключительное значение имеет точность восстановления формы орбиты и ее объема [1, 5, 6]. Корректное положение глазного яблока в вертикальной плоскости и точное восстановление формы орбиты рассматривались многими авторами как залог эффективной реабилитации данного контингента пострадавших [1, 6–8]. В последнее время внедрение цифровых технологий в диагностике (определение объема орбиты, виртуальное восстановление ее анатомии, определение площади дефекта и т. д.) и лечении (3D-печать пластиковых моделей орбиты для индивидуализации стандартных имплантатов или изготовления пациент-специфичных имплантатов) позволило повысить эффективность хирургических вмешательств в аспекте точности воспроизведения формы и объема орбиты, а также сокращения времени операции [1, 2, 6]. Именно использование пациент-специфичных имплантатов, особенно в сочетании с интраоперационной навигацией, позволило сделать данное оперативное вмешательство прогнозируемым и минимизировать фактор анатомического несоответствия формы восстановленной орбиты и ее состояния до операции [1, 7, 9].

Вместе с тем, по данным мультицентрового исследования Zimmerer и соавторов (2018) [7], точность восстановления анатомической формы орбиты и тип использованных имплантатов для ее реконструкции имеет меньшее значение, чем считалось ранее. Авторы указывали на наличие других факторов, способных в значительной мере влиять на эффективность лечения пациентов с дефектами стенок орбиты, в частности на достигнутый функциональный результат. В числе таких факторов исследователи указывали время проведения хирургического вмешательства, атрофию ретробульбарной клетчатки и непосредственное повреждение мягкотканного содержимого орбиты, в частности глазодвигательных мышц и нервов [1–3, 6, 7, 10]. Вместе с тем объективная роль каждого из этих факторов и возможные пути воздействия на них в условиях применения современных технологий и способов проведения реконструктивных вмешательств все еще остаются недостаточно изученными и дискуссионными вопросами.

Влияние времени от получения травмы до оказания хирургической помощи широко обсуждается в литературных источниках последние два десятилетия. Согласно рекомендациям Hammer (1995) [5], реконструкция орбиты должна проводиться или в сроки до 48 часов после получения травмы, или уже после уменьшения отека мягкотканного содержимого орбиты, эмфиземы или гематомы ретробульбарного пространства, которые часто сопровождают травматические повреждения этой локализации. Ранние оперативные вмешательства при травматических повреждениях орбиты, по данным литературы, необходимы в случае угрозы потери зрения вследствие нарастания ретробульбарной гематомы или эмфиземы (проводится декомпрессия орбиты) [2, 5, 11, 12], переломов дна орбиты по типу «закрытой дверцы» (англ. trapdoor

fracture) или реконструкции орбиты одновременно с другими urgentными оперативными вмешательствами, проводимыми по соответствующим показаниям [2, 8, 13, 14].

Вместе с тем некоторые авторы считают, что в ряде случаев функциональные нарушения, обусловленные травматическими повреждениями орбиты, имеют тенденцию к самостоятельному уменьшению интенсивности вплоть до полного исчезновения. Так, Jensen и соавторы (2020) [11] сообщают, что у 77,6% пациентов, которым не проводилась реконструкция орбиты, диплопия частично или полностью исчезала в отдаленном периоде после травмы. Поэтому многие авторы рекомендуют применять выжидательную тактику в отношении дефектов стенок орбиты и принимать решение о необходимости оперативного лечения не ранее чем через 14 дней после получения травмы [2, 11, 12]. Хирургическая интервенция в отдаленные сроки (более 30 суток с момента получения травмы) потенциально может быть нежелательной в связи с формированием рубцов, атрофическими изменениями в структурах мягкотканного содержимого орбиты [2, 3, 10, 11, 15].

Другой потенциальный фактор, влияющий на интегральный результат лечения пациентов с переломами орбиты, – это уменьшение объема ее мягкотканного содержимого вследствие рубцовых изменений и атрофии ретробульбарной клетчатки, сопровождающееся развитием энофтальма [1, 5, 6, 10, 15]. Эти изменения диагностируют как у пациентов, которым проводили реконструкцию орбиты, так и в случаях, когда оперативное вмешательство не проводилось. В исследовании Snäll и соавторов (2010) [9], несмотря на высокую общую точность реконструкции орбиты у обследованных пациентов, в ряде случаев отмечалось возникновение энофтальма даже при гиперкоррекции ее объема.

Вместе с тем важное значение в аспекте прогнозирования результатов реабилитации пациентов с дефектами стенок орбиты имеет состояние глазодвигательных мышц сразу после травмы. В исследовании Jung и соавторов (2018) [3] установлено, что пациенты, у которых сразу после травмы (до оперативного вмешательства) имели место отек, ущемление, перегиб или разволокнение глазодвигательных мышц, частота остаточной диплопии была достоверно выше. Это обусловлено непосредственным повреждением мышечных волокон вследствие гипоксии, их локальным некрозом и замещением соединительной тканью. Нарушение фасциального аппарата глазодвигательных мышц ведет к формированию фиброзных сращений и их контрактуры. Именно поэтому к показаниям к проведению urgentных оперативных вмешательств по реконструкции орбиты относят переломы по типу «закрытой двери» (англ. *trapdoor fracture*), в результате которых возникает ущемление нижней прямой глазодвигательной мышцы, что ведет к устойчивому ограничению движений глазного яблока и остаточной диплопии [2, 8, 11, 13, 14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническое значение факторов, которые могут влиять на эффективность функциональной реабилитации пациентов с повреждениями стенок орбиты, после анатомически точной реконструкции с использованием пациент-специфических имплантатов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов с посттравматическими дефектами стенок орбиты, проходившие лечение в Центре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Киевской областной клинической больницы или в Киевской городской больнице скорой медицинской помощи с сентября 2016 по февраль 2020 г. Критериями включения в исследование были: наличие односторонних посттравматических дефектов стенок орбиты без нарушения целостности скулового комплекса, проведения реконструкции стенок орбиты с использованием пациент-специфического имплантата, анатомически точное восстановление формы орбиты, подтвержденное данными послеоперационной КТ, период наблюдения не менее 6 месяцев после реконструкции, возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Пациентов исключали из исследования в случаях: недостаточно полного документирования, двустороннего повреждения орбиты, наличия эндокринной орбитопатии, анофтальма, полной потери зрения хотя бы на один глаз, неврологических нарушений, компрометирующих подвижность глаза, огнестрельных ранений, дефектов, обусловленных лечением онкологических заболеваний, психических болезней, а также в случаях, когда пациент отказывался от участия в исследовании, не проявлял желания к сотрудничеству с врачом или не соблюдал медицинских рекомендаций и сроков наблюдения. Исследование было проведено с соблюдением принципов биоэтики и прав пациента в соответствии с Хельсинкской декларацией. Материалы работы были рассмотрены и одобрены комиссией по биоэтике НМУ имени А.А. Богомольца (Протокол № 126 от 13.11.2019).

Все пациенты были обследованы до и после лечения (неделя, 1, 3 и 6 месяцев после операции) в соответствии со стандартным алгоритмом: сбор жалоб, оценка локального статуса, определение остроты зрения, наличие диплопии, глазодвигательных нарушений и проведение экзофтальмометрии по Гертлю для определения энофтальма. Интенсивность диплопии оценивали в баллах в соответствии с полями зрения, в которых она фиксировалась, путем опроса при проведении теста «следи за моим пальцем»: во всех полях зрения – 5 баллов, в одном из полей зрения (вниз, вверх, медиально, латерально или при взгляде прямо) – 1 балл, диплопия в нескольких полях зрения оценивалась соответствующей суммой баллов. Глазодвигательные нарушения определяли методом «следи за моим пальцем»: пациент следил за движением пальца, располагался на расстоянии 40–60 см от глаз. В случае обнаружения асимметрии движений глазных яблок проводился тракционный тест на предмет механического ограничения при пассивных движениях глазного яблока. Величина выстояния глаза менее 14 мм при проведении экзофтальмометрии или разница между глазными яблоками обеих сторон более 2 мм расценивались как энофтальм (исследование проводилось после стихания посттравматического отека, непосредственно перед операцией и через 6 месяцев после нее). Оценку состояния глазодвигательных мышц проводили до операции и интраоперационно по клинко-рентгенологическим признакам согласно рекомендациям Jung и соавторов (2018) [3]: зажатием считали состояние, когда одна из глазодвигательных мышц находилась в зоне дефекта ниже плоскости костной стенки; преломлением – состояние, когда продольная ось мышцы прерывалась с

формированием изгиба в область дефекта, разволокнение мышц с нарушением целостности их фасциального аппарата, ишемию и геморрагическое пропитывание определяли интраоперационно при проведении репозиции мягкотканного содержимого орбиты (рис. 1). При обнаружении ограничения движений глазного яблока до операции исследовали глазодвигательные мышцы на предмет их повреждения. Всем пациентам была проведена реконструкция орбиты с использованием пациент-специфических имплантатов под общим обезболиванием с использованием субцилиарного или трансконъюнктивального доступов.

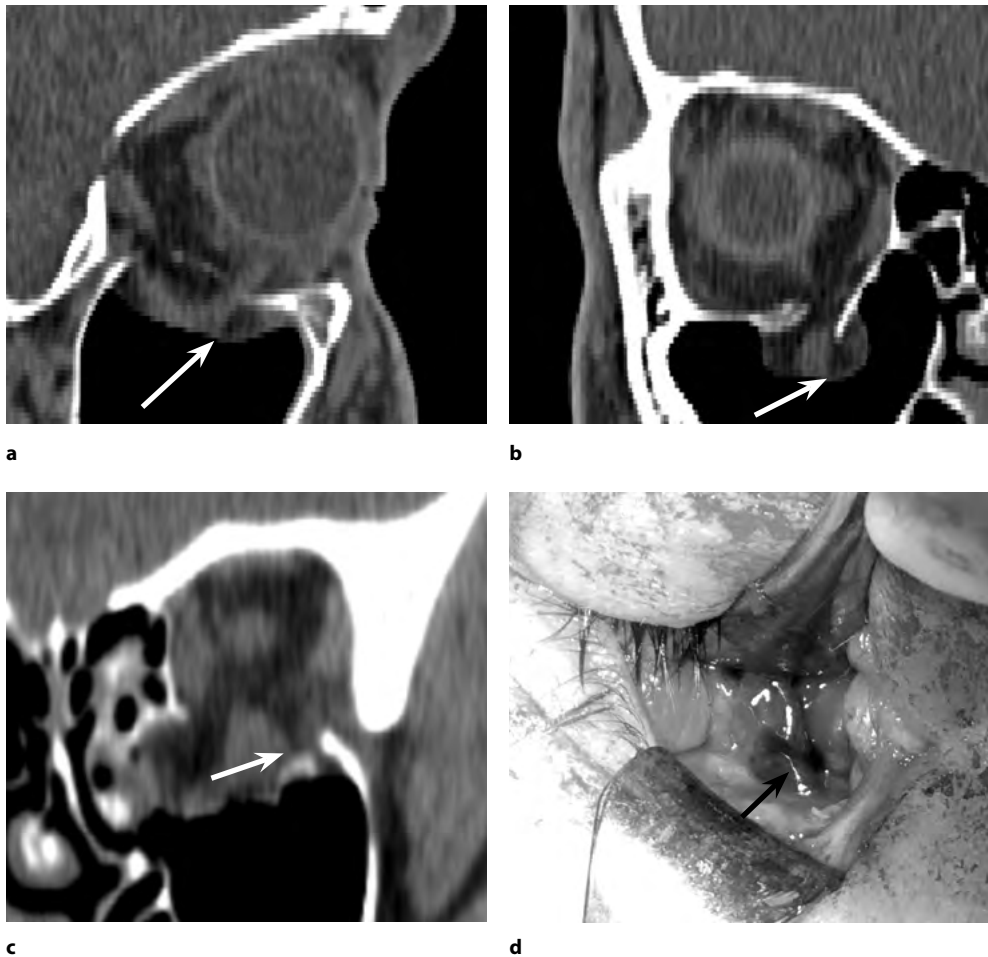


Рис. 1. Клинико-рентгенологические признаки повреждения глазодвигательных мышц, возникающие при переломах стенок орбиты: а – перегиб нижней прямой глазодвигательной мышцы в области дефекта; б – ущемление нижней прямой глазодвигательной мышцы костными фрагментами; с – отек, разволокнение нижней прямой глазодвигательной мышцы в области дефекта; д – отек, ишемия нижней прямой глазодвигательной мышцы вследствие защемления в области дефекта

Fig. 1. Clinical and radiological signs of the oculomotor muscle injuries, caused by orbital wall fractures: a – tenting of the lower rectus muscle in the area of the defect; b – entrapment of the lower rectus muscle with bone fragments; c – swelling of the lower rectus muscle in the area of the defect; d – ischemia of the lower rectus muscle due to compression in the area of the defect

Компьютерную томографию костей лицевого и мозгового черепа проводили на аппаратах Toshiba Activion 16 и Philips Diamond Select Brilliance CT 64 (толщина среза 0.5 mm) до и после лечения. Данные компьютерной томографии в формате DICOM экспортировали в программную среду Disior Bonelogic® CMF Orbital Analysis Software (Helsinki, Finland). Данный программный комплекс в автоматическом режиме проводил определение разницы орбитального объема между здоровой и поврежденной орбитами, а также несоответствия их формы [9]. Результат операции по реконструкции орбиты считали анатомически точным восстановлением, когда форма поврежденной орбиты соответствовала форме интактной орбиты не менее 95%. При этом корректное расположение имплантата в орбите было признано не менее чем двумя опытными хирургами (рис. 2).

Анализ полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики. Для определения влияния факторов на исследуемый клинический результат была создана бинарная логистическая регрессионная модель. В клинических группах определяли средние величины и стандартные отклонения исследуемых параметров. Оценку взаимосвязей между ними проводили с использованием критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера, при этом уровень значимости результатов был определен как $p < 0,05$. Все вычисления проводили в программном комплексе SPSS Statistics software (IBM, США).

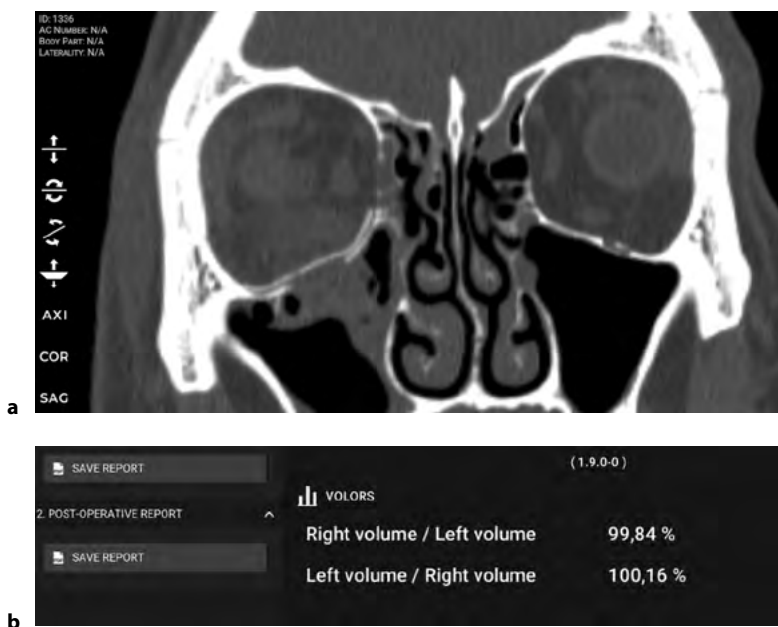


Рис. 2. Оценка анатомически точного восстановления целостности стенок орбиты: а – экспертная оценка по результату компьютерной томографии; б – автоматизированная оценка в программном комплексе

Fig. 2. Evaluation of accuracy of the orbital wall reconstruction: a – evaluation by experienced surgeons, based on CT; b – automated evaluation in software environment

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов, которые были включены в исследование, мужчины преобладали над женщинами (30 и 8 соответственно), средний возраст составил $36,7 \pm 13,2$ года (от 18 до 70 лет). Реконструкцию орбиты в 50% случаев проводили в сроки до 14 дней после получения травмы, в 21,1% – от 14 дней до 1 месяца. Лечение в отдаленном посттравматическом периоде (более 1 месяца после травмы) получили 28,9% пациентов. Энофтальм до проведения оперативного вмешательства был обнаружен в 34,2% случаев, в отдаленном послеоперационном периоде только в 7,9%. Диплопия до операции отмечалась у 92,1% пациентов. При этом ее интенсивность по полям зрения у обследованных пациентов оценивалась в среднем в $2,2 \pm 1,7$ балла. Через месяц после реконструкции орбиты доля пациентов с диплопией составила 28,9% при среднем значении ее интенсивности среди всех пациентов в $0,8 \pm 1,3$ балла. В срок наблюдения 3 месяца ее доля уменьшилась до 21,1% и уже не менялась в отдаленном периоде (6 месяцев после операции). В отдаленные сроки наблюдения диплопия выявлялась только в одном поле зрения (1 балл), кроме одного случая, где она была оценена в 2 балла. Глазодвигательные нарушения, обусловленные повреждением орбиты, отмечались у 15,8% пострадавших. Через 1 месяц после лечения они были обнаружены у 7,9% пациентов. В сроки наблюдения 3 месяца глазодвигательные нарушения сохранялись только в 1 случае (2,6%), с незначительной динамикой к улучшению в сроки наблюдения 6 месяцев.

Клинико-рентгенологические признаки повреждения глазодвигательных мышц в результате травмы были обнаружены в 44,7% случаев. Во всех случаях они ассоциировались с наличием диплопии. Все пациенты с глазодвигательными нарушениями также имели определенные виды таких повреждений. Преимущественно были выявлены повреждения нижней прямой глазодвигательной мышцы, реже медиального края косой мышцы (13 и 2 случая соответственно). Зажатия или преломления глазодвигательных мышц были следствием переломов нижней стенки орбиты по типу «закрытой дверцы» и были обнаружены нами при лечении 6 пациентов. Во всех других случаях отмечалось разволокнение мышц с нарушением целостности их фасциального аппарата.

Для определения факторов, которые могли повлиять на результаты реабилитации пациентов, в том числе в аспекте наличия диплопии после лечения при условии точного восстановления орбиты, нами была создана многофакторная логистическая регрессионная модель, которая учитывала следующие факторы: время между моментом получения травмы и проведением оперативного вмешательства, наличие диплопии или глазодвигательных нарушений в результате получения травмы, наличие клинико-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц, выявление энофтальма и вертикального смещения глазного яблока. В результате проведенного анализа и после проверки адекватности модели (AUC 0.946; 95%; СИ 0,875) выявлено, что достоверно влияют на частоту возникновения диплопии в отдаленном послеоперационном периоде (6 месяцев после операции) факторы времени между моментом получения травмы ($p=0,01$) и проведением реконструкции орбиты, а также наличие клинико-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц ($p=0,03$).

Дальнейший анализ непосредственных и отдаленных результатов реабилитации пациентов выявил статистически достоверную зависимость между временем проведения оперативного вмешательства и частотой диплопии как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде (табл. 1). Согласно полученным результатам проведение реконструкции в сроки до 1 месяца позволяло снизить частоту послеоперационной диплопии в отдаленном периоде и, соответственно, достичь лучших результатов реабилитации пациентов с дефектами стенок орбиты. Вместе с тем в соответствии с полученными данными, что коррелируют с результатами мультицентровых исследований Zimmerer (2018), проведение точной реконструкции орбиты не гарантировало восстановления полноценного бинокулярного зрения. В то же время мы не обнаружили связи между временем проведения реконструкции орбиты и частотой глазодвигательных нарушений.

Также для данного количества наблюдений была обнаружена зависимость между временем оказания помощи и частотой посттравматического энтофтальма. Положение глазного яблока зависит от соотношения объема орбиты и объема ее мягкотканного содержимого. Объем орбиты может увеличиваться в результате дефектов ее стенок или в результате смещения фрагментов скулового комплекса. Учитывая, что в исследование были включены только пациенты с изолированными переломами орбиты, где удалось достичь точной реконструкции как в отношении объема орбиты, так и в аспекте восстановления ее формы, можно сделать вывод, что главной причиной энтофтальма в исследуемой группе наблюдений стало уменьшение объема мягкотканного содержимого орбиты. Большинство исследователей склоняются к мнению, что это происходит вследствие атрофии ретробульбарной жировой клетчатки [1, 5, 6, 10]. При этом все случаи посттравматического энтофтальма наблюдались среди пациентов, у которых проводили реконструкцию орбиты уже в отдаленном периоде после травмы. Таким образом, своевременная реконструкция орбиты с восстановлением объема и формы орбиты может рассматриваться как фактор предупреждения энтофтальма.

Принимая за основу анализа состояние глазодвигательных мышц у обследованных пациентов на момент проведения реконструкции орбиты, мы выявили, что как в ближайшие сроки после операции, так и в отдаленном послеоперационном периоде частота диплопии среди пациентов, у которых выявлялись клиничко-рентгенологические признаки повреждения глазодвигательных мышц, была достоверно выше (табл. 2). Фактически большинство пациентов, у которых диплопия сохранилась после лечения (7 против 1), имели клиничко-рентгенологические признаки повреждения глазодвигательных мышц. Наличие глазодвигательных нарушений среди пациентов с дефектами стенок орбиты также ассоциировалось с последствиями повреждения глазодвигательных мышц. При этом несмотря на то, что все случаи возникновения энтофтальма диагностировались у пациентов с признаками повреждения глазодвигательных мышц, в данной группе наблюдений мы не нашли статистически достоверной закономерности.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что своевременное оказание помощи пациентам с дефектами стенок

Таблица 1**Оценка зависимости клинических результатов лечения от времени проведения реконструкции орбиты**

Клинические симптомы	Реконструкция орбиты проводилась в сроки 1–4 недели после травмы	Реконструкция проводилась позже 1 месяца после травмы	Статистический критерий
Энофтальм (в сроки 6 месяцев после операции) да нет	0 28	3 7	$p^{\S}=0,014$
Диплопия (в сроки наблюдения 1 месяц) да нет Интенсивность	4 24 0,4±0,9	7 3 1,9±1,7	$p^{\S}=0,002$ $p^{\Psi}=0,002$
Диплопия (в сроки наблюдения 6 месяцев) да нет Интенсивность	2 26 0,07±0,3	6 4 0,7±0,7	$p^{\S}=0,002$ $p^{\Psi}=0,0005$

Примечания:

[§] точный критерий Фишера;^Ψ критерий Манна – Уитни.**Table 1****Dependency of the clinical results on timing of orbital reconstruction**

Clinical symptoms	Orbital reconstruction was performed not late than 4 weeks after trauma	Orbital reconstruction was performed more than 1 month after trauma	p value
Enophthalmos (6 months after trauma) yes no	0 28	3 7	$p^{\S}=0.014$
Diplopia (1 month after surgery) yes no Intensity	4 24 0.4±0.9	7 3 1.9±1.7	$p^{\S}=0.002$ $p^{\Psi}=0.002$
Diplopia (6 months after surgery) yes no Intensity	2 26 0.07±0.3	6 4 0.7±0.7	$p^{\S}=0.002$ $p^{\Psi}=0.0005$

Notes:

[§] Fisher's exact test;^Ψ Mann – Whitney U test.

орбиты, включая проведение реконструкции орбиты в сроки до 1 месяца после получения травмы, позволяет достичь лучшего интегрального результата лечения данного контингента пациентов. Согласно рекомендациям Jansen (2020) [11], оптимальным периодом для проведения реконструкции орбиты следует считать 12–16-е сутки после получения травмы, что обусловлено стиханием отека мягкотканного содержимого орбиты, ретробульбарной гематомы, эмфиземы и возможным спонтанным исчезновением диплопии. В данные сроки уже существует возможность объективной оценки положения глазного яблока и офтальмологического статуса. Наличие клинико-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц следует считать прогностически неблагоприятным фактором при проведении хирургической реабилитации пациентов с травмами орбиты, поскольку в обследованной

Таблица 2

Оценка зависимости клинических результатов лечения от состояния глазодвигательных мышц

Клинические симптомы	Наличие клинико-рентгенологических признаков поврежденных глазодвигательных мышц	Отсутствие клинико-рентгенологических признаков поврежденных глазодвигательных мышц	Статистический критерий
Энофтальм (в сроки 6 месяцев до травмы)			
да	3	0	p [§] =0,08
нет	14	21	
Диплопия (в сроки наблюдения 1 месяц)			
да	9	2	p [§] =0,005
нет	8	19	
Интенсивность	1,5±1,5	0,2±0,8	p [¥] =0,002
Диплопия (в сроки наблюдения 6 месяцев)			
да	7	1	p [§] =0,01
нет	10	20	
Интенсивность	0,4±0,5	0,09±0,4	p [¥] =0,01

Примечания:

[§] точный критерий Фишера;

[¥] критерий Манна – Уитни.

Table 2

Dependency of clinical results on conditions of oculomotor muscles

Clinical symptoms	Presence of the clinical-radiological symptoms of muscle injuries	Absence of the clinical-radiological symptoms of muscle injuries	p value
Enophthalmos (6 months after trauma)			
yes	3	0	p [§] =0.08
no	14	21	
Diplopia (1 month after surgery)			
yes	9	2	p [§] =0.005
no	8	19	
Intensity	1.5±1.5	0.2±0.8	p [¥] =0.002
Diplopia (6 months after surgery)			
yes	7	1	p [§] =0.01
no	10	20	
Intensity	0.4±0.5	0.09±0.4	p [¥] =0.01

Notes:

[§] Fisher's exact test;

[¥] Mann – Whitney U test.

группе пациентов они ассоциировались с высоким риском сохранения диплопии после хирургического лечения.

Несомненным остается тот факт, что пациенты с посттравматическими дефектами стенок орбиты требуют проведения ее реконструкции. Она должна проводиться с восстановлением ее объема и формы. Вместе с тем даже в случаях точного их воспроизведения с применением пациент-специфичных имплантатов часть пациентов имеет остаточные явления диплопии и глазодвигательных нарушений. Такие пациенты в дальнейшем потребуют мультифункционального подхода для их полноценной реабилитации. В то же время решение данной проблемы может потребовать применения новых способов хирургической коррекции остаточных функциональных расстройств травматического генеза и новых методов оптимизации течения репаративной регенерации на основе регенеративной медицины.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование пациент-специфических имплантатов при реконструкции орбиты у пациентов с посттравматическими дефектами ее стенок позволяет устранить посттравматический экзофтальм в 92,1%, а диплопию в 78,9% случаев. Вместе с тем даже точное восстановление объема орбиты и ее формы не позволило достигнуть полноценной реабилитации всех пациентов, включенных в исследование.

Частота выявления диплопии и экзофтальма как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде зависела от времени оказания помощи. Проведение реконструктивно-восстановительных вмешательств в сроки позднее 1 месяца после травмы достоверно снижало интегральный клинический результат реабилитации пациентов с дефектами стенок орбиты ($p=0,002$).

Наличие клинко-рентгенологических признаков повреждения глазодвигательных мышц, диагностированных у 44,7% пациентов с дефектами стенок орбиты, можно считать прогностически неблагоприятным фактором при лечении данной категории пациентов. Их наличие достоверно повышало частоту посттравматической диплопии и сроки реабилитации данного контингента пострадавших ($p=0,001$).

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – А.В. Копчак, А.С. Рыков; концепция исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Ю.В. Чепурный, О.В. Петренко.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Spalthoff S, Dittmann J, Zimmerer R, Jehn P, Tavassol F, Gellrich N. C. (2020) Intraorbital volume augmentation with patient-specific titanium spacers. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 121 (2), pp. 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.jjormas.2019.09.006>
2. Dubois L, Steenen S. A., Gooris P. J., Mourits M. P., Becking, A. G. (2015) Controversies in orbital reconstruction—II. Timing of post-traumatic orbital reconstruction: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44 (4), pp. 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.12.003>
3. Jung H.N., Suh S.I., Kim H.J., Ryoo I. (2018) Comparison of clinicoradiological findings between patients with recovering diplopia and those with residual diplopia after surgery for pure orbital blowout fracture. *Journal of craniomaxillo-facial surgery*, 46 (3), pp. 375–380. <https://doi.org/10.1016/j.jjcms.2017.12.006>
4. Kolk A., Pautke C., Schott V., Ventrella E., Wiener E., Ploder O., Horch H.H., Neff A. (2007) Secondary post-traumatic enophthalmos: high-resolution magnetic resonance imaging compared with multislice computed tomography in postoperative orbital volume measurement. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 65 (10), pp. 1926–1934. doi: 10.1016/j.joms.2006.06.269
5. Hammer B. (1995) *Orbital Fractures: diagnosis, operative treatment, secondary corrections*, Seattle: WA Hogrefe& Huber Publishers.
6. Jaquière C., Aepli C., Cornelius P., Palmowsky A., Kunz C., Hammer B. (2007) Reconstruction of orbital wall defects: critical review of 72 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 36 (3), pp. 193–199. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.11.002>
7. Zimmerer R.M., Gellrich N.C., von Bülow S., Strong E.B., Ellis E., 3rd, Wagner M. (2018) Is there more to the clinical outcome in posttraumatic reconstruction of the inferior and medial orbital walls than accuracy of implant placement and implant surface contouring? A prospective multicenter study to identify predictors of clinical outcome. *Journal of craniomaxillo-facial surgery*, 46 (4), pp. 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.jjcms.2018.01.007>
8. Чепурный Y., Chernogorskiy D., Kopchak A., Petrenko O. (2020) Clinical efficacy of peek patient-specific implants in orbital reconstruction. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 10 (2), pp. 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.jobocr.2020.01.006>
9. Snäll J., Narjus-Sterba M., Toivari M., Wilkman T., Thorén H. (2019) Does postoperative orbital volume predict postoperative globe malposition after blow-out fracture reconstruction? A 6-month clinical follow-up study. *Oral and maxillofacial surgery*, 23 (1), pp. 27–34. <https://doi.org/10.1007/s10006-019-00748-3>
10. Чепурный I., Kopchak A., Korsak A., Likhodievskiy V., Kovalchuk O., Olefir S. (2017) Morphological changes in the optic nerve after experimental injury followed by treatment with stem cells. *Oftalmologicheskii Zhurnal*, pp. 50–55.
11. Jansen J., Dubois L., Maal T., Mourits M.P., Jellema H.M., Neomagus P. (2020) A nonsurgical approach with repeated orthoptic evaluation is justified for most blow-out fractures. *Journal of craniomaxillo-facial surgery*, 48 (6), pp. 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.jjcms.2020.03.005>
12. Harris G.J. (2006) Orbital blow-out fractures: surgical timing and technique. *Eye (London, England)*, 20 (10), pp. 1207–1212. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702384>
13. Soll D.B., Poley B.J. (1965) Trapdoor variety of blowout fracture of the orbital floor. *American journal of ophthalmology*, 60, pp. 269–272. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(65\)90927-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(65)90927-x)
14. Kwon J.H., Moon J.H., Kwon M.S., Cho J.H. (2005) The differences of blowout fracture of the inferior orbital walls between children and adults. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 131 (8), pp. 723–7.
15. Чепурный Y., Kustrjo T., Korsak A., Likhodievskiy V., Rodnichenko A., Gubar O. (2018) Influence of postnatal multipotent stem cells (derived from neural crest) on regeneration of orbital soft tissue content after experimental injury. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*, 28, pp. 59–63.

Поступила/Received: 15.09.2020

Контакты/Contacts: eye-bolit@ukr.net

Малиновская И.И.¹, Хвещук М.В.², Заборовский И.Г.², Столярова Л.А.², Варшанидзе М.¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Malinouskaya I.¹, Khviashchuk M.², Zabarouski I.², Stolyarova L.², Varshanidze M.¹.

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Разрывы пигментного эпителия и влияние на них антиангиогенной терапии

The Retinal Pigment Epithelium Tears and the Influence of Antiangiogenic Therapy on It

Резюме

Цель. Проанализировать диагностические возможности, структурные и функциональные изменения при развитии разрыва пигментного эпителия сетчатки (РПЭС) на фоне различных заболеваний глазного дна, а также оценить результат применения антиангиогенной терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 пациентов с установленным диагнозом РПЭС. Средний возраст пациентов составил $72,2 \pm 12,9$ года, распределение по полу было равномерным. У 11 пациентов (92%) разрыв пигментного эпителия развился на фоне экссудативной возрастной макулодистрофии (эВМД), у 1 (8%) на фоне острой центральной серозной хориоретинопатии. У 6 пациентов РПЭС развился спонтанно, у 2 – после проведения фотодинамической терапии, у 3 пациентов на фоне антиангиогенной терапии. Срок наблюдения в среднем составил $7,4 \pm 4,6$ месяца.

Результаты. У 9 пациентов (67%) РПЭС развился на фоне высокой отслойки ПЭС (≥ 450 мкм). Средняя острота зрения составила $0,16 \pm 0,14$ при постановке диагноза. Наиболее информативными методами исследования для диагностики РПЭС были ОКТ и АФ. Определить четкие границы РПЭС позволяет АФ, при проведении которой вся площадь отсутствия ПЭС выглядит четко очерченной зоной гипоавтофлуоресценции. Признаки активной ХНВ были отмечены в 11 случаях (73%), у 7 пациентов (64%) была начата или продолжена терапия ингибиторами ангиогенеза после формирования РПЭС. Было выполнено $1,4 \pm 1,5$ интравитреальной инъекции. У 3 пациентов после проведения полного курса трех загрузочных доз ингибиторов ФРЭС и у 1 пациента уже после первой инъекции была достигнута инактивация ХНВ, подтвержденная данными обследований. Во всех этих случаях отмечено полное прилегание наружных слоев сетчатки к мембране Бруха в зоне РПЭС без формирования пролиферативной ткани. В 3 случаях область разрыва покрылась соединительной тканью, четко определяющейся на снимках и при бинокулярной офтальмоскопии. Анализ этих случаев показал, что они сопровождались выраженной активностью ХНВ вследствие несвоевременной отмены антиангиогенной терапии или при отказе от ее применения.

Выводы. С целью точной диагностики РПЭС рекомендуется выполнение не только ОКТ, но и аутофлуоресценции. Тактика лечения пациента ингибиторами ангиогенеза при РПЭС должна иметь индивидуальный подход с оценкой динамики процесса после каждой инъекции. Тенденция к снижению риска формирования пролиферативной ткани в области РПЭС на фоне анти-VEGF-терапии в связи с резорбцией субретинальной жидкости и уменьшением риска



60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании ALTAR к 96-й неделе:

- До 60% пациентов достигли интервала между инъекциями ≥ 12 недель^{1,2}
- У >40% пациентов был достигнут интервал между инъекциями 16 недель²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Эйлеа® (приказ МЗ РБ №658 от 22.06.2020г). Пер. уд. ЛС МЗ РБ № 10245/4/16/17/19 от 31.05.2019, беспрочное. 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAR Study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА®. Международное непатентованное название: Афиберцепт. Форма выпуска: Раствор для интравитреального введения, 40 мг/мл. Состав: 1 мл лекарственного средства содержит активного вещества - афиберцепта 40 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Препараты для лечения заболеваний глаз. Средства для лечения сосудистых расстройств окологлазного пространства. Антиангиогенные средства. Афиберцепт. Код АТХ S01A05. **Показания к применению:** Лекарственное средство Эйлеа® показано взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной (влажной) возрастной макулярной дегенерации (влажной ВМД), снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вены сетчатки (центральной вены ОЦВС) или ее ветвей (ОВВС); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к афиберцепту или вспомогательным компонентам лекарственного средства, активная или подозреваемая окулярная или перифокальная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление. **Способ применения и дозировка:** Лекарственное средство Эйлеа® предназначено только для интравитреального введения. Лекарственное средство должно вводиться только квалифицированными врачом, имеющим опыт проведения интравитреальных инъекций. Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация: Рекомендуемая доза Эйлеа® составляет 2 мг афиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора для инъекций. Лечение Эйлеа® начинается с трех последовательных инъекций 1 раз в месяц. Затем интервал между инъекциями увеличивают до двух месяцев. На основании заключения врача о результатах изменения остроты зрения и/или анатомических показателей интервал между инъекциями может удлиняться на уровне двух месяцев или впоследствии увеличиваться при лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал», при котором интервалы между введениями доз препарата удлиняются с шагом в 2 или 4 недели для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены до минимума - два месяца в течение первых 12 месяцев лечения. Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями. На основании заключения врача контрольные обследования могут выполняться чаще, чем визиты для проведения инъекций. Интервалы лечения больше четырех месяцев между инъекциями не изучались. **Макулярный отек, развившийся вследствие ОЦВС или ОВВС:** Рекомендуемая доза Эйлеа® составляет 2 мг афиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора для инъекций.

После начальной инъекции лекарственного средства лечение проводят каждый месяц. Интервал между двумя инъекциями должен быть не менее одного месяца. Если не наблюдается улучшения остроты зрения и анатомических показателей после непрерывного лечения, терапия лекарственным средством Эйлеа® должна быть прекращена. Ежемесячная терапия продолжается до достижения максимально возможной остроты зрения в отсутствие признаков активности заболевания. Для этого может потребоваться три или более последовательных ежемесячных инъекций. Затем лечение может быть продолжено в режиме «лечить и увеличивать интервал» при постепенном увеличении интервалов времени между инъекциями для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей, однако данных для установления длительности таких интервалов недостаточно. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены. График мониторинга и лечения должен определяться лечащим врачом индивидуально, на основании ответа пациента. Мониторинг проявлений активности заболевания может включать в себя стандартный офтальмологический осмотр, функциональную диагностику или проведение визуальных методов исследования (например, оптическую когерентную томографию или флуоресцентную ангиографию). ДМО: Рекомендуемая доза Эйлеа® составляет 2 мг афиберцепта (эквивалентно 50 мкл раствора для инъекций) интравитреально в виде первых пяти последовательных ежемесячных инъекций, с дальнейшим интервалом лечения 1 инъекция в 2 месяца. Нет необходимости в проведении мониторинга между инъекциями. Через 12 месяцев лечения Эйлеа® интервал между инъекциями может быть увеличен на основании результатов изменения остроты зрения и анатомических показателей; при лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал» интервалы между введениями доз препарата постепенно увеличиваются для поддержания достигнутых стабильных остроты зрения и/или анатомических показателей, однако данных для установления длины таких интервалов недостаточно. В случае ухудшения остроты зрения и анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены. **Побочное действие:** очень часто встречающиеся нежелательные реакции (НР) $\geq 1/10$ - снижение остроты зрения, субконъюнктивальное кровоизлияние, боль в глазу, часто встречающиеся НР $\geq 1/100$, $< 1/10$: разрыв пигментного эпителия сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, катаракта, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, повреждение роговицы, повышение внутриглазного давления, нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, боль в месте введения, ощущение инородного тела в глазах, повышенное слезоотделение, слезящий глаз, кровоизлияние в месте введения, точечный кератит, гиперемия конъюнктивы, окулярная гиперемия. Нечасто встречающиеся НР $\geq 1/1000$, $< 1/1000$: реакция гиперчувствительности, эндотелит, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, ирит, увеит, иридоциклит, помутнение хрусталика, повреждение эпителия роговицы, раздражение в месте введения, аномальная чувствительность тканей глаза, покраснение век, воспаление передней камеры глаза, отек роговицы. Редко встречающиеся НР $\geq 1/10000$, $< 1/10000$: слепота, травматическая катаракта, воспаление стекловидного тела, гипопион. **Меры предосторожности:** При введении лекарственного средства Эйлеа® всегда необходимо соблюдать соответствующую технику асептического проведения инъекции. Кроме того, необходим мониторинг пациентов в течение недели после инъекции, для выявления первых признаков воспаления и своевременного назначения необходимой терапии. **Беременность и период лактации.** Женщинам репродуктивного возраста во время терапии лекарственным средством Эйлеа® необходимо использовать эффективную контрацепцию, по крайней мере, в течение 3 месяцев после последней интравитреальной инъекции. Данные по применению афиберцепта у беременных женщин отсутствуют. В исследовании на животных была продемонстрирована эмбрио-фетотоксичность. Неизвестно, проникает ли афиберцепт в грудное молоко. Нельзя исключать существование риска для ребенка находящегося на грудном вскармливании. Не рекомендуется принимать лекарственное средство Эйлеа® в период грудного вскармливания. **Лекарственные взаимодействия:** Осуществление вспомогательной фотодинамической терапии с применением вертепорфина (PDT) и Эйлеа не изучалось, поэтому, профиль безопасности не был установлен.

Важная информация по введению: флакон предназначен только для однократного использования. Извлечение нескольких доз из флакона может увеличить риск загрязнения и последующего инфицирования. Весь неиспользованный объем лекарственного препарата или отходы должны быть утилизированы.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Эйлеа® (приказ МЗ РБ №658 от 22.06.2020г). Пер. уд. ЛС МЗ РБ № 10245/4/16/17/19 от 31.05.2019, беспрочное.

За дополнительной информацией, а также если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество продукции компании Байер, обратитесь, пожалуйста, по адресу: ООО «Байер ВР», 220089, Минск, проспект Дзержинского, 57, 14 эт. Тел.: +375(17) 239-54-20. Факс +375(17) 336-12-36

Информация носит рекламный характер. Для использования среди профессионалов здравоохранения. PP-EUY-BY-0047-1_08_20



СПЕЦВЫПУСК

МАКРОСКОПИИ
МАКРОСКОПИИ МАКРОСКОПИИ МАКРОСКОПИИ МАКРОСКОПИИ

COVID 19: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ ВРАЧ

Электронную версию
выпуска можно получить
бесплатно,
сделав заявку на адрес
PODPISKA@RECIPE.BY

СОДЕРЖАНИЕ

Рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2020 по ведению пациентов в критическом состоянии с COVID-19 (перевод ключевых положений) <i>Литвинчук Д.В., Соловей Н.В., Данилов Д.Е., Лукшшик С.П., Карлов И.А., Горбач Ю.Л.</i>	19
Особенности ведения пациентов с болезнями системы кровообращения во время пандемии COVID-19	33
COVID-19 у пациентов онкологического и гематологического профиля: актуальные данные для клиницистов <i>Стома И.О.</i>	69
Особенности ведения взрослых и детей с сахарным диабетом в сочетании с COVID-19 <i>Шелькевич А.П., Солнцева А.В.</i>	81
Обзор рекомендаций Европейского общества по заболеваниям печени и европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням по ведению пациентов с заболеваниями печени во время пандемии COVID-19 <i>Лукшшик С.П., Карлов И.А., Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В., Соловей Н.В.</i>	95
Организация работы в женских консультациях по предотвращению распространения заболеваний, вызванных COVID-19, и их осложнений у беременных женщин <i>Теслова О.А.</i>	119
Выбор срока и метода родоразрешения у пациенток с COVID-19: обзор рекомендаций и наблюдений <i>Теслова О.А., Ялонецкий И.З., Жаворонок А.Н.</i>	139
Принципы оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями во время пандемии COVID-19 <i>Жуковская С. В. (мл.), Можейко Л. Ф.</i>	149
COVID-19 инфекция: современные возможности и перспективы противовирусного лечения <i>Соловей Н.В., Карлов И.А., Горбач Ю.Л.</i>	163

дальнейшего роста ХНВ указывает на положительное влияние антиангиогенного лечения даже в случае формирования РПЭС.

Ключевые слова: разрыв пигментного эпителия, антиангиогенная терапия, экссудативная макулодистрофия.

Abstract

This study's main objective was to analyze the diagnostic possibilities, structural and functional changes of retinal pigment epithelium (RPE) tears while different retinal diseases and to evaluate the antiangiogenic therapy results.

Materials and methods. There were twelve patients with RPE tears examined. The average age was 72.2 ± 12.9 , the same number of male and female patients. Eleven patients (92%) had the RPE tear due to age-related exudative degeneration and one patient (8%) – as a result of CSCP. Six patients had spontaneous disease development, two – as a consequence of photodynamic therapy, three – during antiangiogenic treatment. The mean observation period was 7.4 ± 4.6 months.

Results. Nine patients (67%) had RPET developed with vertical PED height (≥ 450 microns). The mean BCVA was 0.16 ± 0.14 . The most informative diagnostic methods for RPE tear were OCT and FAF. FAF was for detection of the definite pathology boundaries and RPE microrips. 11 cases (73%) demonstrated the signs of active CNV, 7 of them (64%) started or continued antiangiogenic therapy. In general, 1.4 ± 1.5 injections were performed. The CNV inactivation was a result of 3 intravitreal injections for three patients and 1 dose for 1 of them. In all these cases, we noticed that the outer retina was directly attached to Bruch's membrane without an ingrowth of proliferative tissue along the Bruch's membrane at the area where the RPE was lost. In three patients, the area without RPE was covered with a thickened proliferative tissue revealed during binocular ophthalmoscopy or noticed on fundus photos. The observation showed that the possible reason for it was the persistent sub- or intraretinal fluid as a result of active CNV because of the untimely cancellation of antiangiogenic therapy.

Conclusion. It is recommended to use FAF and OCT for RPE tear detection. The individual approach for treatment RPE tear with dynamic process estimating after each injection of an antiangiogenic agent is needed. The tendency to decrease the risk of proliferative tissue growing showed the beneficial effect of a continuative anti-VEGF therapy on the macular morphology for RPE tear.

Keywords: retinal pigment epithelium tear, antiangiogenic therapy, exudative age-related macular degeneration

■ ВВЕДЕНИЕ

Разрыв пигментного эпителия сетчатки (РПЭС) – редкое осложнение, чаще всего развивающееся на фоне высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) как спонтанно, так и на фоне лечения [1]. Актуальность проблемы связана с тем, что РПЭС часто приводит к значительному снижению остроты зрения, выраженность которого зависит как от величины разрыва, так и от его локализации относительно фовеолярной зоны сетчатки. Данное осложнение может развиваться при различной патологии глазного дна, такой как ретиальная ангиоматозная пролиферация [2], полиповидная хориоидальная васкулопатия [3], центральная серозная хориоретинопатия [4], при ангиоидных полосках [5], на фоне травмы органа зрения [6], однако большинство случаев приходится на васкулярную отслойку ПЭС вследствие экссудативной

возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [7, 8]. Согласно литературным данным, частота спонтанных разрывов среди пациентов с васкулярной отслойкой ПЭС достигает 10–12%, на фоне лечения ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) – 14–19,7% [9].

Впервые признаки РПЭС были описаны Hoskin и соавторами по данным флуоресцентной ангиографии в 1981 г. [10]. Современные диагностические возможности позволяют наиболее точно и своевременно установить диагноз РПЭС, а также более углубленно изучить факторы риска, репаративные возможности ПЭС, а также результаты лечения ингибиторами ФРЭС. До настоящего времени нет четких рекомендаций о тактике ведения пациентов с данной патологией.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать диагностические возможности, а также структурные и функциональные изменения при развитии РПЭС на фоне лечения ингибиторами ФРЭС и без него.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включены 12 пациентов с установленным диагнозом РПЭС, обратившихся для консультации или находившихся на лечении в УЗ «10-я ГКБ» в период с 2018 по 2020 г. (см. таблицу). Средний возраст пациентов составил $72,2 \pm 12,9$ года, распределение по полу оказалось равномерным, 6 мужчин и 6 женщин. У 11 пациентов (92%) разрыв пигментного эпителия развился на фоне экссудативной ВМД, у 1 (8%) – на фоне острой центральной серозной хориоретинопатии, причем у двух пациентов он определялся в двух различных локусах сетчатки на одном глазу. У 6 пациентов РПЭС развился спонтанно, у 2 – после проведения фотодинамической терапии, у 3 пациентов на фоне антиангиогенной терапии и у 1 пациента точно установить момент разрыва ПЭС не удалось ввиду большой протяженности отслойки ПЭС и выпадения линии разрыва за пределы 6 мм зоны, включенной в стандартное исследование на оптическом когерентном томографе. Срок наблюдения в среднем составил $7,4 \pm 4,6$ месяца. Два пациента после постановки диагноза РПЭС повторно для лечения и наблюдения не обращались.

Все пациенты прошли полный комплекс офтальмологического обследования, включающего определение максимально скорректированной остроты зрения по таблицам Сивцева – Головина, бесконтактную тонометрию на аппарате Nidek NT-2000, биомикроскопию на щелевой лампе, входящей в состав комбайна офтальмологического Nidek SL-1600. Цветное фотографирование глазного дна с архивированием проводили на фундус-камере Visucam PRO NM (Carl Zeiss Meditec, Германия) и Visucam 524 (Carl Zeiss Meditec, Германия), на ней же регистрировали аутофлуоресценцию (АФ) глазного дна и выполняли флуоресцентную ангиографию (ФАГ).

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) заднего отрезка глаза выполняли на оптическом когерентном томографе Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) и SOCT Optopol Copernicus Revo (Optopol Technology, Poland) в положении пациента сидя в условиях медикаментозного мидриаза.

Общая характеристика пациентов

№ п/п	Возраст, лет	Пол	КР	Основной диагноз	Терапия до РПЭС	Кол-во ИВВА после РПЭС	Срок наблюдения, мес.	МКОЗо	МКОЗф
1	74	ж	Hm	эВМД	Спонт.	1	10	0,2	0,1
2	83	ж	Hm	эВМД	Спонт.	0	4	0,1	0,09
3	90	ж	Hm	эВМД	ИВВИ	3	4	0,2	0,1
4	64	ж	Hm	эВМД	ИВВИ+ФДТ	3	13	0,09	0,2
5	71	м	–	эВМД	ФДТ	0	–	0,05	–
6	72	ж	Hm	эВМД	Спонт.	1	10	0,3	0,1
7	38	м	Em	ЦСХРП	?	0	4	–	–
8	69	м	Em	эВМД	Спонт.	4	9	0,2	0,1
9	83	м	Em	эВМД	Спонт.	0	–	0,01	–
10	71	м	Hm	эВМД	Спонт.	0	2	0,03	0,06
11	76	м	Em	эВМД	ИВВИ	2	15	0,5	0,05
12	76	ж	Hm	эВМД	ИВВИ	3	3	0,1	0,1

Примечания: РПЭС – разрыв пигментного эпителия; КР – клиническая рефракция; ИВВИ – интравитреальная инъекция ингибиторов ангиогенеза; ИВВА – интравитреальная инъекция афлиберцепта; МКОЗо – максимальная корригированная острота зрения в начале периода наблюдения; МКОЗф – максимальная корригированная острота зрения в конце периода наблюдения.

Patient data

Case	Age in years	Sex	ARM	Diagnosis	Therapy before RPE tear	Number of IVA	Follow-up period, months	Initial VA	Final VA
1	74	f	Hm	exAMD	spont	1	10	0.2	0.1
2	83	f	Hm	exAMD	spont	0	4	0.1	0.09
3	90	f	Hm	exAMD	IVI	3	4	0.2	0.1
4	64	f	Hm	exAMD	IVA+PDT	3	13	0.09	0.2
5	71	m	–	exAMD	PDT	0	–	0.05	–
6	72	f	Hm	exAMD	spont	1	10	0.3	0.1
7	38	m	Em	CSC	?	0	4	–	–
8	69	m	Em	exAMD	spont	4	9	0.2	0.1
9	83	m	Em	exAMD	spont	0	–	0.01	–
10	71	m	Hm	exAMD	spont	0	2	0.03	0.06
11	76	m	Em	exAMD	IVI	2	15	0.5	0.05
12	76	f	Hm	exAMD	IVI	3	3	0.1	0.1

Notes: RPE – retinal pigment epithelium; ARM – autorefractometry; IVI – intravitreal anti-VEGF injection; IVA – intravitreal aflibercept injection; spont – spontaneous; PDT – photodynamic therapy; exAMD – exudative age-related macular degeneration; CSC – central serous chorioretinopathy.

Полученные данные клинических исследований были подвергнуты статистической обработке, проводившейся на основе принципов и методик, используемых при составлении статистических программ Statistica 13.0 (StatSoft, USA).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 9 (67%) пациентов РПЭС развился на фоне высокой отслойки ПЭС, превышающей 450 мкм в точке ее максимальной высоты. У 3 пациентов предрасполагающие признаки определить не удалось ввиду отсутствия каких-либо офтальмологических исследований до развития

РПЭС. Средняя острота зрения составила $0,16 \pm 0,14$ в начале срока наблюдения при постановке диагноза. У 4 пациентов была выявлена эмметропическая рефракция (включая пациента с центральной серозной хориоретинопатией), у 7 – гиперметропическая рефракция, у одного – данные отсутствовали. Минимальная острота зрения ($\leq 0,05$) наблюдалась у 1 пациента с 4-й степенью разрыва согласно классификации Sarraf et al. [11] и у 2 пациентов с разрывом 2–3-й степени и наличием выраженных фиброваскулярных изменений в субфовеолярной зоне. У 11 пациентов с экссудативной ВМД (73%) были выявлены признаки активной хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) по данным ОКТ и/или ФАГ, что определяло показания к проведению активного лечения ингибиторами ангиогенеза или фотодинамической терапией. Однако только у 7 пациентов из них (64%) по разным причинам была начата или продолжена терапия ингибиторами ангиогенеза после формирования РПЭС. Три пациента с остротой зрения $\leq 0,05$ дальнейшего лечения не получали ввиду отсутствия перспективы повышения зрительных функций, один – ввиду отказа от лечения по личным причинам. В среднем после РПЭС было выполнено $1,4 \pm 1,5$ интравитреальной инъекции.

Наиболее информативными методами исследования для диагностики РПЭС были ОКТ и АФ. Классически на сканах ОКТ при этом определяются 3 зоны (рис. 1В): отсутствия ПЭС с подлежащей гиперрефлексивностью в слое хориокапилляров, зона «собранного в складку» при разрыве пигментного эпителия с характерной эхотенью, экранирующей подлежащую сосудистую оболочку, и зона интактной сетчатки. Определить четкие границы РПЭС позволяет АФ, при проведении которой вся площадь отсутствия ПЭС выглядит четко очерченной зоной гипофлуоресценции (рис. 1А). У всех 12 пациентов диагноз был верифицирован проведением АФ.

В 10 случаях РПЭС имел полулунную форму и произошел по краю отслойки ПЭС в зоне, противоположной локализации ХНВ (рис. 1А, 1Б). Большинство авторов придерживаются теории, что именно сокращение ХНВ, обычно локализуемой у основания отслойки, ПЭС приводит к избыточному натяжению ее противоположного края, что в ряде случаев заканчивается формированием разрыва. Тщательное изучение всех сканов ОКТ позволяет иногда определять истончение или микроразрыв ПЭС у основания отслойки ПЭС в зоне будущего разрыва (рис. 2), которое мы определили у 2 пациентов. Данный механизм объясняет именно полулунную форму РПЭС, формирующегося вдоль основания отслойки ПЭС на фоне активной ХНВ при экссудативной ВМД.

Механизм формирования РПЭС у пациентов с острой центральной серозной хориоретинопатией имеет свои особенности. Выраженная экссудация приводит к разрыву ПЭС на вершине отслойки ПЭС, а не вдоль ее края. Разрыв при этом имеет округлую форму, что мы наблюдали у 1 из 12 пациентов (рис. 3).

Изменение остроты зрения при формировании разрыва было различным. У одного пациента МКОЗ на фоне продолженной антиангиогенной терапии повысилась с 0,09 до 0,2, у одного пациента составила 0,1 и оставалась стабильной до конца наблюдения, у трех пациентов снизилась с 0,2 до 0,1. Ухудшение МКОЗ в этих случаях объяснялось не столько формированием РПЭС, сколько развитием фиброваскулярных



Рис. 1. Аутофлуоресцентный (А), цветной (Б) снимки и ОКТ-скан (В) глазного дна пациента с разрывом пигментного эпителия. Звездочкой указана зона отсутствия пигментного эпителия сетчатки: А – соответствует зоне гипофлуоресценции, В – соответствует зоне гиперрефлексивности в слое хориокапилляров

Fig. 1. Fundus autofluorescence (A), color fundus photograph (B), and OCT scan (B) of the retinal pigment epithelium (RPE) tear. The star is showing the area without RPE: A – the hypofluorescence area; B – the hyperreflective zone in the choriocapillary layers

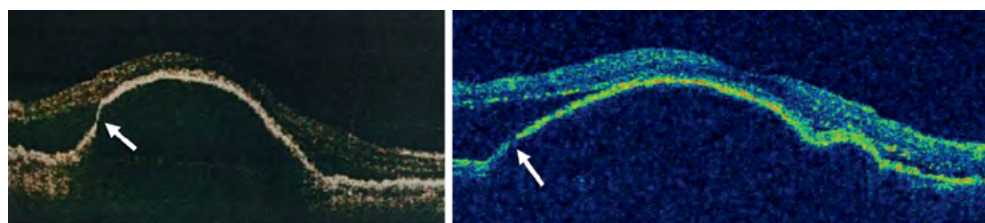


Рис. 2. ОКТ-сканы пациентов с микропорывом пигментного эпителия сетчатки (микропорывы указан стрелкой)

Fig. 2. OCT scans of the retinal pigment epithelium microrips patients (arrow is showing microrips)

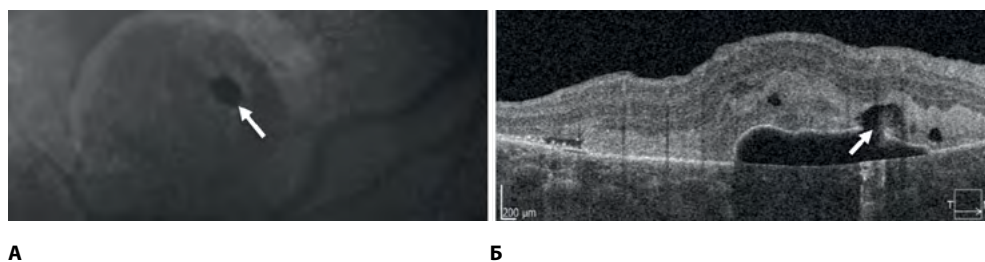


Рис. 3. Аутофлуоресцентный снимок (А) и ОКТ-скан (Б) пациента с разрывом пигментного эпителия сетчатки округлой формы на фоне острой центральной серозной хориоретинопатии (стрелкой указаны зоны разрыва)

Fig. 3. Fundus autofluorescence (A) and OCT scan (B) of the retinal pigment epithelium (RPE) tear due to central serous chorioretinopathy (the arrows are showing the RPE tears)

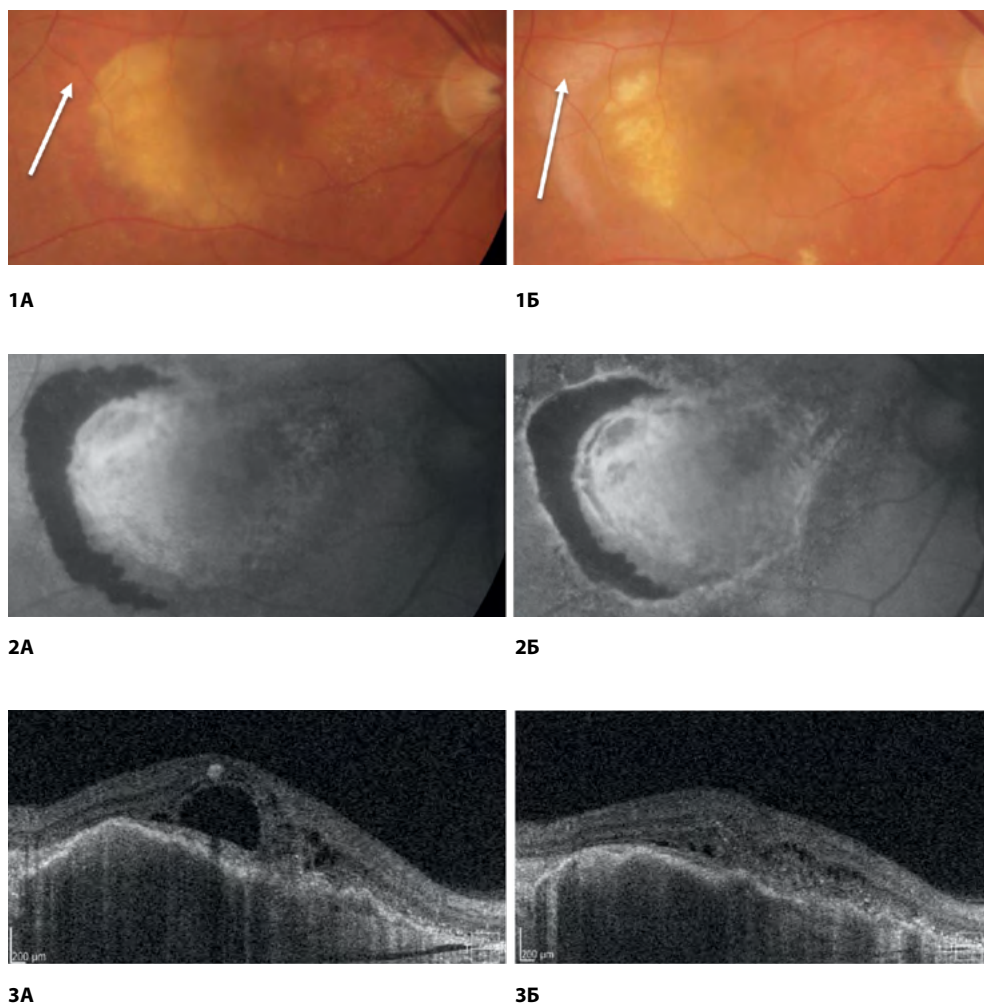


Рис. 4. Цветной (1), аутофлуоресцентный (2) снимки и ОКТ-скан (3) пациента с разрывом пигментного эпителия сетчатки на фоне недостаточного лечения ингибиторами VEGF: перед введением афлиберцепта (А) и через пять месяцев (Б) после однократного введения афлиберцепта. Стрелкой указана зона разрыва ПЭС (1А) и покрытие его пролиферативной тканью (1Б)

Fig. 4. Color fundus photograph (1), fundus autofluorescence (2), and OCT scan (3) of the retinal pigment epithelium (RPE) tear with insufficient antiangiogenic therapy prior (A) and after five months (B) of intravitreal aflibercept injection. The arrows are showing the RPE tear (1A) and the proliferation covering of it (1B)



Рис. 5. Аутофлуоресцентный (А) и цветной (Б) снимки и ОКТ-скан (В) глазного дна пациента с ростом пролиферативной ткани вдоль мембраны Бруха (указано стрелкой) в зоне отсутствия пигментного эпителия в результате его разрыва при хронической активности ХНВ и хронической персистенции субретинальной жидкости

Fig. 5. Fundus autofluorescence (A), color fundus photograph (Б), and OCT scan (В) of the retinal pigment epithelium (RPE) tear showing proliferative tissue ingrowth along Bruch's membrane (arrow) due to chronic CNV activity and persistent subretinal fluid where the RPE was lost

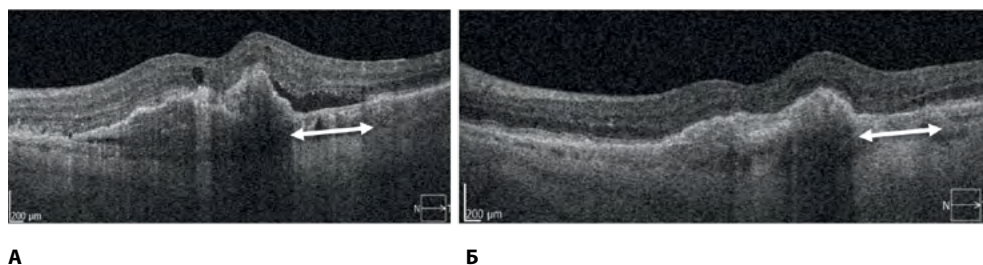


Рис. 6. ОКТ-сканы глазного дна пациента до (А) и после (Б) двух интравитреальных введений афлиберцепта, демонстрирующие полную резорбцию субретинальной жидкости и отсутствие активности ХНВ с полным прилеганием наружной сетчатки к мембране Бруха в области разрыва ПЭС (указано стрелкой) без формирования пролиферативной ткани

Fig. 6. OCT scans of the patient before (A) and after (Б) two intravitreal aflibercept injections are showing the full subretinal fluid resorption and CNV inactivation with directly attached outer retina to Bruch's membrane without proliferation ingrowth (arrows are showing where the RPE was lost)

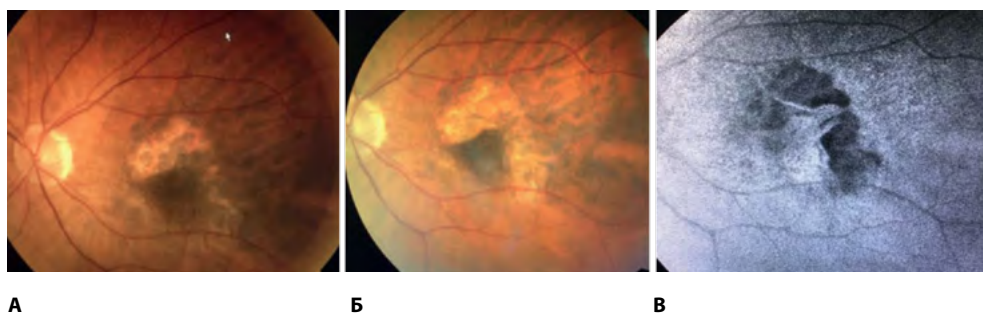


Рис. 7. Цветные (А, Б) и аутофлуоресцентный (В) фотоснимки глазного дна пациента с разрывом ПЭС с разницей в две недели, демонстрирующие увеличение площади разрыва на фоне активной ХНВ без лечения

Fig. 7. Color fundus photographs (A, Б), fundus autofluorescence (В) of the retinal pigment epithelium (RPE) tear with two weeks difference, are showing its enlargement due to CNV activity without treatment

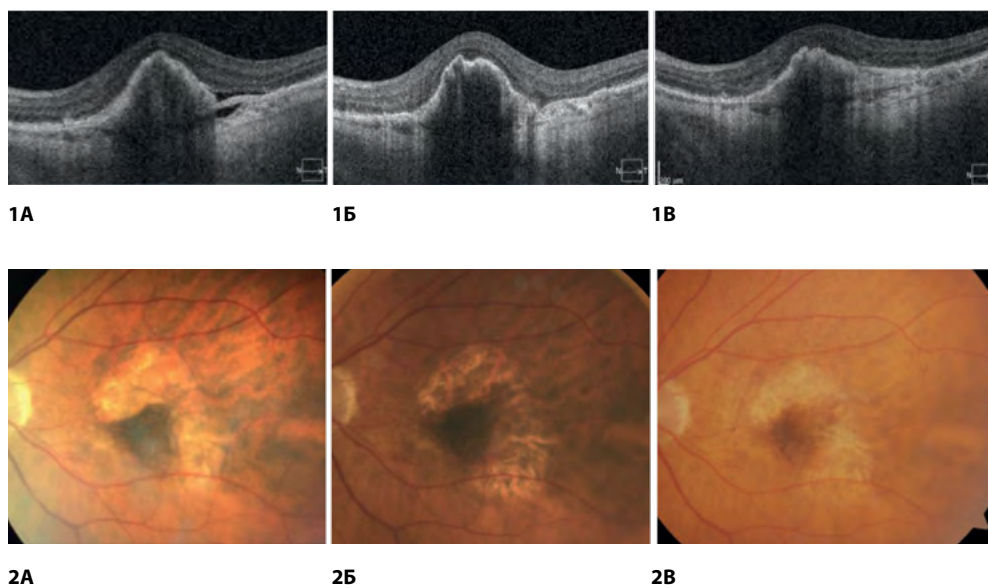


Рис. 8. ОКТ-сканы (1) и цветные фотоснимки глазного дна (2) пациента перед интравитреальной инъекцией афлиберцепта (А), через один месяц (Б) и через десять месяцев (В) после однократной инъекции

Fig. 8. OCT scans (1) and color fundus photographs (2) of the RPE tear before intravitreal aflibercept injection (A), one month (B) and ten months (B) after the single injection

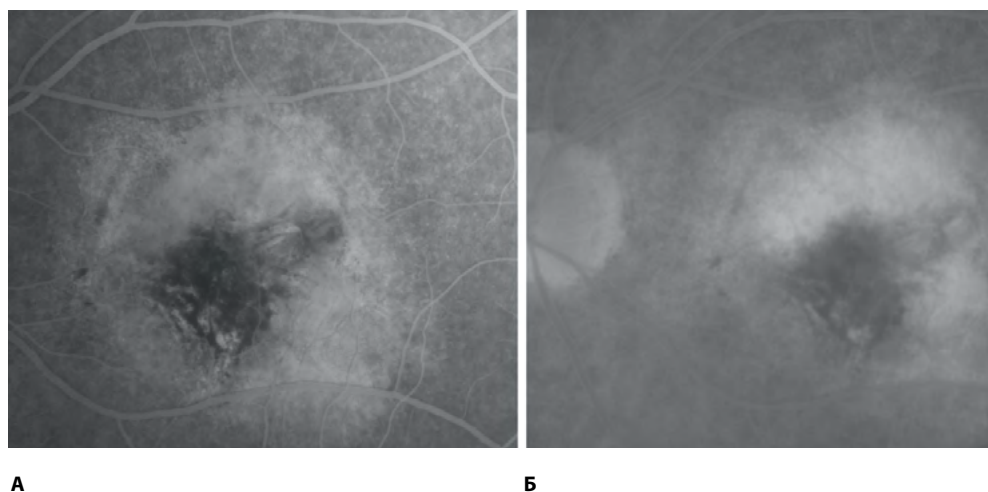


Рис. 9. Снимки глазного дна пациента с разрывом ПЭС при проведении флуоресцентной ангиографии через десять месяцев после однократного интравитреального введения афлиберцепта: А – 53-я секунда исследования, Б – 17-я минута исследования

Fig. 9. Fluorescence angiography photographs of the RPE tear ten months after the single intravitreal aflibercept injection: А – 53rd second, Б – 17th minute of angiography

изменений и/или дисциформного рубца в субфовеолярной зоне вследствие расположения здесь активной ХНВ. РПЭС у этих пациентов имел 1–2-ю стадию и локализовался в юстафовеолярной зоне. У одного пациента острота зрения существенно снизилась до 0,05 в результате развившегося РПЭС 4-й степени с обнажением фовеолы. Анализ МКОЗ у пациентов со спонтанным РПЭС и не проводивших антиангиогенную терапию показал, что у одной пациентки острота зрения за период наблюдения снизилась с 0,1 до 0,09, у троих – первично была значительно снижена и составляла менее 0,05.

За период наблюдения мы обнаружили различные морфологические изменения, развивающиеся в зоне РПЭС в условиях сохраненной активности ХНВ и при ее ингибировании. В 3 случаях область разрыва покрылась соединительной тканью, четко определяющейся на снимках и при бинокулярной офтальмоскопии (рис. 4, 5). Анализ этих случаев показал, что они сопровождалась выраженной активностью ХНВ вследствие несвоевременной отмены антиангиогенной терапии или при отказе от ее применения. Кроме того, продолжающийся рост неоваскулярной мембраны, а также сохранение суб- и/или интратетинальной жидкости приводили к формированию обширного дисциформного рубца и, как следствие, к выраженному снижению остроты зрения. У 3 пациентов после проведения полного курса трех загрузочных доз ингибиторов ФРЭС и у 1 пациента уже после первой инъекции была достигнута инактивация ХНВ, подтвержденная данными обследований. Во всех этих случаях мы отмечали полное прилегание наружных слоев сетчатки к мембране Бруха в зоне РПЭС весь период наблюдения без покрытия ее пролиферативной тканью (рис. 6). Такие же изменения отмечали и другие авторы [12].

Клинический случай (спонтанный разрыв)

72-летняя женщина обратилась с жалобами на ухудшение зрения и искажение изображения перед левым глазом, увеличивающееся в течение последних 2 месяцев. В анамнезе отмечала тупую травму лобной области без неврологической симптоматики. При обследовании максимально корригированная острота зрения с гиперметропической коррекцией составила 0,3. На ОКТ выявлен РПЭС с признаками активной ХНВ на фоне экссудативной ВМД (рис. 8-1А). Диагноз был подтвержден проведением АФ, где четко определялась зона гипофлуоресценции в зонах отсутствия ПЭС и гиперфлуоресценция, соответствующая области сползшего, собранного в складку ПЭС. Решение об интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза было принято окончательно после динамического осмотра пациентки через 2 недели, который определил отрицательную динамику по остроте зрения (снизилась до 0,1), увеличению площади РПЭС (рис. 7) и продолжающейся активности ХНВ. После однократного введения 0,05 мл афлиберцепта уже через 2 недели наблюдалась полная резорбция субретинальной жидкости без признаков активности ХНВ в течение последующих 10 месяцев (рис. 8). Возможность четкого и регулярного контроля за состоянием глазного дна ввиду рисков увеличения в размерах РПЭС определило индивидуальный подход к схеме лечения данной пациентки без проведения трех загрузочных доз

афлиберцепта согласно имеющимся протоколам лечения ВМД. Признаки возможной рецидивирующей активности ХНВ появились только спустя 10 месяцев по данным ОКТ, где отмечалось увеличение центральной толщины сетчатки без появления субретинальной жидкости (рис. 8В). Для исключения активности ХНВ была выполнена флуоресцентная ангиография (рис. 9). Ввиду отсутствия явных признаков ликеджа из ХНВ повторная инъекция афлиберцепта была отложена. За период наблюдения максимально скорректированная острота зрения оставалась стабильной, площадь РПЭС слегка увеличилась перед началом лечения и в дальнейшем оставалась неизменной.

Естественное течение экссудативной ВМД приводит к постепенному снижению центральной остроты зрения ввиду необратимых изменений в центральных отделах сетчатки. При отсутствии своевременного лечения в далеко зашедшей стадии формируется дисциформный рубец. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза позволяет не только длительно сохранять пациентам остроту зрения, но и повысить ее в случае своевременного лечения. Наличие высокой васкулярной отслойки ПЭС может привести к формированию РПЭС как на фоне лечения, так и без него. Увеличение частоты диагностики разрыва в эру антиангиогенной терапии может быть связано как с прогрессивным применением ОКТ в мониторинге пациентов, так и с регулярностью осмотров этих пациентов.

В процессе изучения причин формирования РПЭС многие исследователи выявили различные факторы риска. Так, Chan и соавт. определили, что высота отслойки ПЭС более 400 мкм в присутствии субретинальной жидкости повышает риск развития РПЭС [13]. Doguizi и Ozdek доказали, что критической точкой высоты ОПЭС для развития ее разрыва является 580 мкм [14], а Sarraf D. и соавт. определили это значение в 550 мкм [15]. Chan и соавт. указывают на негативное влияние большой площади и базального размера отслойки ПЭС [16]. Предиктором РПЭС является также соотношение размера ХНВ к размеру отслойки ПЭС. Чем меньше размер ХНВ по отношению к размеру отслойки ПЭС, тем выше риск разрыва [17]. Длительность существования отслойки ПЭС, по данным Doguizi и Ozdek, обратно пропорционально риску развития РПЭС. Авторы сделали выводы, что при коротком периоде существования отслойки ПЭС неоваскулярная мембрана имеет большую активность из-за своей незрелой структуры и более интенсивно сокращается на фоне лечения, что в свою очередь приводит к выраженному натяжению ПЭС с возможным формированием разрыва [14]. К предикторам РПЭС относятся и микропорывы ПЭС [18]. Таким образом, согласно литературным данным, к основным предикторам РПЭС большинство авторов относят:

- высоту отслойки ПЭС более 400 мкм;
- длительность существования отслойки ПЭС (обратно пропорционально риску развития разрыва);
- площадь и базальный размер отслойки ПЭС;
- соотношение размера ХНВ к размеру отслойки ПЭС;
- наличие микротрещин и микропорывов в ПЭС;
- гиперрефлективные радиальные линии, которые начинаются от края отслойки ПЭС и имеют воронкообразное строение по данным конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии.

При анализе у 5 из 12 пациентов мы определили признаки, являющиеся факторами риска развития РПЭС. К ним относятся высота отслойки ПЭС выше 500 мкм, наличие микроразрывов или истончения ПЭС в зонах его наибольшего растяжения на ОКТ (рис. 2). Не всегда микроразрывы ПЭС возможно диагностировать на ОКТ из-за протяженности отслойки ПЭС или низкого качества исследования ввиду отсутствия фиксации взгляда пациента при низких зрительных функциях. Мы считаем, что обязательное проведение аутофлуоресценции у пациентов с высокой отслойкой ПЭС повышает частоту их выявления. Своевременное диагностирование микроразрывов позволяет индивидуально подойти к лечению пациентов, а также обоснованно предупредить пациента о высоком риске развития этого осложнения.

Анализ изменения остроты зрения за период наблюдения не выявил четкой зависимости от проведенной терапии, так как в большей степени определялся локализацией разрыва и распространением патологического процесса на субфовеолярную зону. Локализация РПЭС юкстафовеолярно не приводила к снижению зрительных функций, но имела тенденция к ухудшению МКОЗ при формировании фиброваскулярных изменений субфовеолярно вследствие продолжающейся активности ХНВ в случае невозможности или отказе пациента от проведения антиангиогенной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РПЭС может развиваться как спонтанно, так и на фоне проводимой терапии. Форма разрыва зависит от механизма его развития и от этиологии патологического процесса. С целью более точной диагностики РПЭС, а также определения микроразрывов в ПЭС как предиктора повышенного риска развития РПЭС рекомендуется выполнение не только ОКТ, но и аутофлуоресценции. При наличии факторов риска РПЭС необходимо предупредить пациента о возможности неблагоприятного развития патологического процесса, несмотря на проведение дальнейшего лечения. Тактика лечения пациента ингибиторами ангиогенеза при РПЭС должна иметь индивидуальный подход с оценкой динамики процесса после каждой инъекции ингибиторов ФРЭС. Тенденция к снижению риска формирования пролиферативной ткани в области РПЭС на фоне терапии ингибиторами ФРЭС в связи с резорбцией субретинальной жидкости и уменьшением риска дальнейшего роста ХНВ указывает на положительное влияние антиангиогенного лечения даже в случае формирования РПЭС, однако требует дальнейших исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Pece A, Vitale L, Milani P (2010) Spontaneous reattachment of the margins of a macular retinal pigment epithelium tear: optical coherence tomography documentation of a case. *Ophthalmologica*, vol. 224, pp. 159–161.
2. Cho HJ, Kim HS, Yoo SG, Han JI, Lew YJ, Cho SW (2015) Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab treatment for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*, vol. 160, pp. 1000–1005.
3. Tsujikawa A, Hirami Y, Nakanishi H, Ojima Y, Aikawa H, Tamura H et al. (2007) Retinal pigment epithelial tear in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, vol. 27, pp. 832–838.
4. Yannuzzi LA, Guyer DR, Green WR (1995) *Central serous chorioretinopathy*. The Retina Atlas. St. Louis: Mosby:262–77.

5. Lim JI, Lam S. (1990) A retinal pigment epithelium tear in a patient with angioid streaks. *Arch Ophthalmol*, vol. 109, pp. 1672–1674.
6. Levin LA, Seddon JM, Topping T. (1991) Retinal pigment epithelial tears associated with trauma. *Am J Ophthalmol*, vol. 112, pp. 396–400.
7. Chang LK, Sarraf D. (2007) Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina*, vol. 27, pp. 523–534.
8. Clemens CR, Eter N. (2016) Retinal pigment epithelium tears: risk factors, mechanism, therapeutic monitoring. *Ophthalmologica*, vol. 235, pp. 1–9.
9. Vazquez-Alfageme C, Nicholson L, Hamilton RD, Patel PJ. (2019) Incidence and long-term visual acuity outcomes of retinal pigment epithelium tears after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, vol. 39(4), pp. 664–669.
10. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. (1981) Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*, vol. 65(6), pp. 417–422.
11. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. (2010) A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*, vol. 30, pp. 1039–1045.
12. Mukai R, Sato T, Kishi S. (2015) Repair mechanism of retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration. *Retina*, vol. 35, pp. 473–480.
13. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME et al. (2010) Optical coherence tomography- measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*, vol. 30, pp. 203–211.
14. Doguizi S, Ozdek S. (2014) Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina*, vol. 34, pp. 1156–1162.
15. Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. (2013) Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina*, vol. 33, pp. 1551–1557.
16. Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. (2008) Predictors of anti-VEGF- associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina*, vol. 28, pp. 1265–1269.
17. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abraham P, Nuthi AS, Kokame GT (2007) Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, vol. 27, pp. 541–551.
18. Mukai R, Sato T, Kishi S (2014) Precursor stage of retinal pigment epithelial tear in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, vol. 92, pp. 407–408.

Поступила/Received: 25.08.2020

Контакты/Contacts: innamalina@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.018>
УДК 617.736-005.98:617.723:616-02-92

Храменко Н.И.

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

Khramenko N.

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

Эпидемиология и патогенез отека макулы при переднем увеите (обзор литературы)

Etiology and Pathogenesis of Macular Edema in Anterior Uveitis (Review)

Резюме

Статья посвящена обзору современных источников литературы, где рассматриваются этиологические факторы развития отека макулярной области при увеитах, специфические механизмы его патогенеза, нарушения функционирования внешнего и внутреннего отдела гематоретинального барьера, роль молекулярных факторов при отеке макулы воспалительного генеза. Важным остается понимание вопроса, почему у некоторых пациентов наблюдается один эпизод отека макулы, тогда как у других развивается рецидивирующее или хроническое его течение, резистентное к иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии. Понимание специфических механизмов развития отека макулы важно для прицельно направленного терапевтического воздействия в управлении воспалительным процессом.

Ключевые слова: увеит, отек макулы, воспалительные заболевания, патогенез.

Abstract

The article is a review of modern literature sources, which discusses the etiological factors of the development of edema of the macular region in patients with uveitis, specific mechanisms of the its pathogenesis, impaired functioning of the external and internal divisions of the hematorretinal barrier, the role of molecular factors in develop of macular edema of the inflammatory genesis. An important issue remains the understanding, why some patients experience one episode of macular edema, while others have a relapsing or chronic course of macular edema, that is resistant to immunomodulating and anti-inflammatory therapy. Understanding the specific mechanisms for the development of macular edema is important for a targeted therapeutic effect in controlling the inflammatory response.

Keywords: uveitis, macular edema, inflammatory diseases, pathogenesis.

Увеит – воспалительное заболевание глаз различной этиологии, частота которого оценивается в 17–52 случаев на 100 000 человек в год, а годовая распространенность – 69,0–114 случая на 100 000 человек [1]. Увеит является пятой по значимости причиной нарушения зрения в

развитых странах, и на него приходится около 10% случаев зарегистрированной слепоты [2]. Этот показатель возрастает до 25% в странах с низким и средним уровнем дохода [3].

Этиология увеита может быть инфекционной, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями, неопластическая, травматическая. Воспаление может охватывать исключительно ткани глаза или может представлять собой проявление системных нарушений. С увеитом связаны значительные структурные и функциональные осложнения органа зрения [4].

Наиболее часто встречается передний увеит, его распространенность – до 90% всех случаев увеита при первичном обращении и 50–60% при повторных обращениях. Передний увеит, ассоциированный с HLA-B27, является наиболее распространенным типом неинфекционного увеита в большинстве развитых стран (за исключением Японии и Италии) [5]. Передний увеит реже встречается в районах с низкой распространенностью HLA-B27, таких как Индия, Южная Африка, Япония и Корея [6].

Установлено, что такое осложнение, как отек желтого пятна, является основной причиной потери зрения у пациентов с увеитом [7]. На него приходится 41% нарушений зрения и 29% слепоты при увеитах [8]. Отек макулы (ОМ) может осложнить передний, средний и задний увеит различной – инфекционной, неопластической или аутоиммунной – этиологии [9]. При неинфекционном увеите ОМ является наиболее распространенным осложнением, за которым следуют эпиретинальная мембрана и глаукома [10]. Несмотря на своевременные и достаточно агрессивные методы лечения, прогрессирование отека макулы с сопровождающейся потерей зрения является распространенным явлением [11].

ОМ может сохраняться длительное время и приводить к потере остроты зрения даже при адекватном контроле активности воспаления при увеите [12]. ОМ может осложнить любой тип увеита, его встречаемость разная и зависит от анатомических и этиологических особенностей увеита [13].

При обзоре современных литературных источников сведения о наличии отека макулы при увеите, по данным разных авторов, варьируют от 9% до 70%, что зависит от анатомии и этиологии увеита, и важно – арсенала применяемых методов исследования и техники визуализации: исследование глазного дна, флюоресцентная ангиография (ФАГ), оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ – «золотой стандарт» диагностики, поскольку позволяет провести количественную оценку толщины макулы, визуализировать и исследовать интерфейс наружного/внутреннего сегмента фоторецепторов, интратетинальную или субретинальную жидкость, а также наличие эпиретинальной мембраны или витреомакулярного натяжения. Флюоресцеиновая и индоциановая ангиография сетчатки полезна для изучения макулы и скрининга ассоциированного васкулита, выявления ишемических областей и преретинальных, препиллярных или хориоидальных неоваскулярных осложнений, может предоставить информацию об этиологии и необходима для оценки терапевтического ответа [9, 14, 15].

Согласно литературе, информативными для диагностики ОМ в 90% случаев являются ОКТ, ФАГ – в 77% и биомикроскопия – в 76% случаев [16].

По анатомическому критерию частота распространения ОМ следующая: при переднем увеите в среднем 9–28%, среднем увеите – 40–70%, заднем увеите – до 34%, при панувеите – до 65% [7, 13]. Следует обратить внимание, что средний увеит встречается наименее часто – до 15% наблюдений среди всех увеитов, но частота возникновения ОМ у таких пациентов высокая – до 70% случаев [7].

В ряде случаев выражена устойчивость ОМ к лечению, поэтому диагностика этиологии увеита имеет первостепенное значение. По этиологическому критерию причиной ОМ является увеит инфекционной и неинфекционной этиологии, в том числе и ассоциированный с HLA-B27 передний увеит (включая псориаз, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника и реактивный артрит). При увеитах, ассоциированных с HLA-B27, частота встречаемости ОМ, по разным данным, колеблется между 2% и 32% случаев [15].

Важно учесть факт того, что воспалительный процесс возникает на уровне только глаз или в комбинации с системным поражением. Так, например, ОМ при переднем увеите наблюдается с частотой до 11% случаев при изолированном поражении глаз, а при увеите с сопутствующим ювенильным ревматоидным артритом – до 60% случаев [17].

В настоящее время, несмотря на большое количество ретроспективных исследований, имеется недостаточно данных о факторах, влияющих на устойчивое анатомическое и функциональное восстановление глаз с ОМ при адекватном лечении увеита. Современные авторы ставят вопрос, могут ли демографические, клинические особенности, а также конкретные результаты ОКТ предсказать благоприятный прогноз в глазах с увеальным ОМ [18].

При передних увеитах с помощью ОКТ выделено три морфологических варианта поражения макулы: кистозный ОМ, диффузный ОМ, центральная серозная отслойка. По данным разных исследователей, кистозный ОМ наблюдался в 30–50%, диффузный – в 37,5–50%, серозная отслойка – в 10%. В остальных случаях определялась комбинация серозной отслойки с диффузным или кистозным отеком [19]. Также в 25–40% на ОКТ наблюдают эпиретинальную мембрану, в 5–10% – витреомакулярную тракцию [19, 20].

При переднем увеите важным фактором развития ОМ является степень вовлеченности в патологический процесс стекловидного тела. Деформация витреомакулярного интерфейса является неблагоприятным признаком для нормализации толщины сетчатки и остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения при терапевтическом контроле. В функциональном плане кистозный макулярный отек протекает менее благоприятно, и чем больше размер кист, тем хуже прогноз. Среди таких факторов также выявлен папиллярный ликвидж на ФАГ у пациентов с увеитом, который имел значимую корреляционную связь с наличием кистозного макулярного отека. Значимой связи между значениями объема макулы, толщины хориоидеи и благоприятным прогнозом не было обнаружено. По некоторым данным, более устойчиво повышается зрение при переднем увеите, чем при среднем, заднем увеите или

пануевите неинфекционного генеза [18, 21]. По результатам ряда исследований неблагоприятными факторами развития ОМ являются возраст пациента и возраст начала хронического увеита: для пациентов старше 50 лет в 3,8 раза увеличивается риск развития ОМ, чем для более молодых пациентов, а у детей он встречается еще реже. А вот в отдаленном периоде наблюдения фактор пола и возраста пациента не влияет на прогноз анатомического и функционального восстановления макулярной области [18].

Как ни странно, при определении предикторов благоприятного исхода ОМ такие из них, как нарушение прозрачности камерной влаги и бинокулярность увеита, были положительным фактором при неинфекционном увеите [21, 22].

В настоящее время еще нет окончательного вывода о наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний как фактора риска появления ОМ. Но у пациентов с увеитом и кистозным ОМ была отмечена микроальбуминурия (этот признак указывает на персистенцию белка из микрососудов), чего не наблюдается у пациентов с увеитом без отека [23].

Патогенез отека МО при увеите. Основной причиной, ведущей к увеальному отеку макулы, является разрушение либо внутреннего, либо внешнего гематоретинального барьера (ГБР) или их обоих, что является следствием хронического воспаления, суммирования цитотоксических и вазогенных эффектов вследствие иммунологической агрессии. Внеклеточная жидкость накапливается либо во внутриретиальном, либо в субретиальном пространстве [15, 24].

Тем не менее, при воспалении глаз другие причины могут привести к утолщению желтого пятна, такие как:

- 1) воспаление сосудистой оболочки с неоваскуляризацией;
- 2) витреомакулярное натяжение воспаленной эпиретинальной мембраной;
- 3) отек перипапиллярной области;
- 4) рецидив центральной серозной хориоретинопатии на фоне стероидной терапии [15].

Чтобы разобраться в механизмах повреждения при воспалении, рассмотрим критерии функционирования ГРБ в норме.

Сосудистая оболочка, которая содержит до 80% всей крови глаза, снабжает кислородом слои сетчатки, непосредственно прилежащие к ней. А вот основная задача ретиальной микроциркуляции – поддержание оптимального уровня питания кислородом внутренних, удаленных от хориоидеи слоев сетчатки. Особенность микроциркуляции сетчатки – отсутствие вегетативной иннервации ретиальной сосудистой системы: начиная от решетчатой пластинки, кровоток в сетчатке подвержен ауторегуляции [25].

Эндотелий внутриретиальных кровеносных сосудов считается основным компонентом внутреннего гематоретинального барьера (ВГРБ), напоминает гематоэнцефалический барьер – отграничивает кровь от паренхимы нервной ткани. Эндотелиальные клетки крупных ретиальных артерий расположены по окружности или наклонно по отношению к продольной оси сосуда и так же, как сосуды головного мозга, содержат непроницаемые перегородки. Наличие сложной сети

плотных стыков, отсутствие фенестр, относительная нехватка caveол (особые «впячивания» на клеточной мембране) определяют плотность внутреннего гематоретинального барьера [26].

Как перициты, так и клетки гладких мышц сосудов обеспечивают структурную поддержку сосудистой сети. Отмечается повышенная плотность перицитов в микроциркуляторном русле сетчатки по сравнению с другими органами, что привело к предположению, что перициты играют роль в регуляции перфузии сетчатки путем сокращения и релаксации. Перициты экспрессируют рецепторы для vasoактивных веществ, индуцирующих их сокращение или расслабление, играют важную роль в перенаправлении кровотока на уровне капилляров, модулируют проницаемость барьера, так как они создают большое количество caveол, которые, по-видимому, участвуют в трансклеточном транспорте. Таким образом, нарушение сократительной способности перицитов и клеток гладких мышц может оказывать негативное влияние на регуляцию кровотока, это, в свою очередь, может нарушать перицит-эндотелиальные взаимодействия, что имеет решающее значение для поддержания внутреннего гематоретинального барьера [26].

В сетчатке астроциты и клетки Мюллера охватывают сосуды извне. Эти глиальные клетки играют важную роль в целостности сосудов и обеспечении барьерных свойств как непосредственно при прямом контакте, так и через высвобождение гуморальных факторов. Клетки Мюллера поддерживают функционирование и метаболизм нейронов сетчатки и являются активными участниками поддержания как нормальной функции сетчатки, так и ее дегенерации, поскольку предоставляют трофические вещества нейронам и удаляют метаболитические отходы, опосредуют калиевый, водный и кислотно-щелочной гомеостаз сетчатки и поддержание гематоретинального барьера, регулируют кровоток в сетчатке, поддерживают синаптическую пластичность и рост нейритов, поддерживают синаптическую активность путем рециркуляции нейротрансмиттеров, снабжения нейронов предшественниками нейротрансмиттеров и высвобождения глутаматных нейротрансмиттеров, которые влияют на активность нейронов [27].

Клетки Мюллера, основной тип глиальных клеток сетчатки, устанавливают связи между различными клеточными слоями сетчатки и выполняют несколько функций, включая поддержание гомеостаза внеклеточной среды сетчатки через аквапорины и трансмембранные калиевые каналы (Kir). Последние расположены на клетках во внутренней сетчатке продольно вокруг капилляров сетчатки и позволяют воде и калию переноситься в капилляры сетчатки. Изменения в транспорте калия приводят к повышенной возбудимости нейронов и отекам. Нейротрофический фактор глиальных клеток усиливает непроницаемость ГРБ, способствует поглощению и деградации глутамата, синтезу антиоксиданта глутатиона, в то время как трансформирующий фактор роста ослабляет его. Несколько других факторов роста и цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), продуцируются глиальными клетками сетчатки и влияют на непроницаемость внутреннего ГРБ. Непосредственно VEGF жестко подавляет соединительные белки, уменьшая трансэндотелиальное сопротивление, и они высвобождают иммуномодулирующие

цитокины, включая интерлейкины (ИЛ) -1, -13, -4, и -10, которые участвуют в гомеостазе сетчатки [9, 26].

Наружный гематоретинальный барьер состоит из трех структурных единиц: фенестрированный эндотелий хориокапилляров, мембрана Бруха, пигментный эпителий сетчатки [26]. Наружный ГРБ необходим для поддержания целостности сетчатки и отвечает за удаление метаболических отходов и транспортировку питательных веществ, воды и ионов. Он также отделяет нейроретину от фенестрированного хориокапиллярного слоя [28]. Фенестры хориокапилляров покрыты тонкой мембраной с порами размером, достаточным для поддержания адекватной концентрации глюкозы и других питательных веществ на уровне пигментного эпителия.

Пигментный эпителий считается относительно плотным эпителием, его параклеточное сопротивление в 10 раз выше, чем трансклеточное. Питательные вещества и витамин А из крови транспортируются в апикальном направлении к фоторецепторам, а в противоположном направлении происходит трансклеточный транспорт от субретинального пространства в направлении хориокапиллярного ложа, что необходимо для удаления метаболитов, воды и ионов. Трансэпителиальный транспорт ионов связан с транспортом молочной кислоты, которая является главным конечным метаболическим продуктом функции нейронов.

По данным электронной микроскопии мембрана Бруха состоит из 5 слоев: две базальные пластинки пигментного эпителия, эндотелий хориокапилляров, внутренний и внешний коллагеновые слои и центральный эластичный слой. Благодаря присутствию протеогликанов, мембрана Бруха прочна на разрыв, является резервуаром факторов роста. Высокое содержание гликоконъюгатов сдерживает прохождение ионов и солей [26].

Разрушение ГРБ приведет к вазогенному отеку из-за повышения онкотического давления. В этом случае отек развивается в случае выхода жидкости в межклеточное пространство. Предполагается роль таких факторов, как повышение осмотического и гидростатического давления, повышение проницаемости капилляров. При развитии деструктивного процесса в тканях сетчатки разрушается и ГРБ, повышается содержание белков (продуктов распада), увеличивается онкотическое давление, способствующее выходу жидкости из сосудов в ткани, – развивается вазогенный отек.

Внутриклеточный (цитотоксический) отек развивается вследствие воспалительной гипоксии клеток Мюллера, что приводит к нарушению метаболизма в клетке, изменяется проницаемость мембран, приводя к разрушению калий-ректификационных каналов (Kir). Вследствие этого происходит подавление внутренних токов выхода иона K^+ из клетки, его накопление внутри клеток Мюллера. Далее повышенная концентрация внутриклеточного K^+ вызывает осмотический градиент, с помощью которого вода из крови и стекловидного тела попадает в клетки Мюллера, что способствует развитию цитотоксического отека клеток.

Снижение оттока K^+ может сопровождаться уменьшением оттока воды в кровь и стекловидное тело, что может ухудшить абсорбцию вазогенного отека. Применение дексаметазона и триамцинолона

ацетонида в низких дозах при экспериментальном увеите четко и специфически регулирует калий-ректификационные и аквапориновые каналы, оказывая противоотечное действие на сетчатку [29, 30]. Набухание клеток Мюллера также вызывается присутствием арахидоновой кислоты и простагландина E2 [31]. Эти функциональные изменения в клетках Мюллера приводят к формированию как внутриклеточного отека, так и накоплению субретинальной жидкости – характерного явления для увеального ОМ [32].

Разрушение внутреннего гематоретинального барьера на уровне эндотелия капилляров сетчатки может быть обусловлено многими факторами, включая потерю перицитов и разрушение эндотелиальных межклеточных соединений, а также активацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Этот сигнальный белок, стимулирующий ангиогенез, интенсивно продуцируется клетками Мюллера. Клетки Мюллера активируются практически на все патогенные стимулы, поддерживают выживание фоторецепторов и нейронов, отвечают за структурную стабилизацию сетчатки и модулируют иммунные реакции [33]. VEGF модулирует адгезию и экспрессию окклюдина и VE-кадгерина (это белки, обеспечивающие плотные соединения (десмосомы) между соседними эндотелиальными клетками и соединения между клетками пигментного эпителия сетчатки). Взаимодействие VEGF с рецептором вызывает каскад внутриклеточных фосфорилирований, приводящих к деградации этих белков. Фосфорилирование окклюдина и кадгерина индуцируется также провоспалительными цитокинами и металлопротеиназами, секретируемыми лейкоцитами, способствует миграции лейкоцитов через неповрежденные стенки капилляров в окружающую ткань. Возникает явление диапедеза – хемотаксического процесса, соответствующего миграции лейкоцитов к ткани сетчатки и включающего их адгезию к активированному эндотелию.

Факторы, способствующие проницаемости гематоретинального барьера: провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β , ангиотензин II, а также аденозин, гистамин и глюкоза [34]. В литературе широко обсуждается роль TNF- α в развитии ОМ при увеите [33]. Ряд высококачественных рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют эффективность препаратов рекомбинантного моноклонального антитела против TNF- α в предотвращении рецидивов воспаления при увеите. Но в настоящее время нет четких доказательств за или против роли анти-TNF биологических агентов в лечении увеального ОМ [35].

На уровне пигментного эпителия (ПЭ), одной из структур наружного слоя гематоретинального барьера, адгезия между фоторецепторами и ПЭ поддерживается посредством активных транспортных механизмов, главным образом из трансэпителиального пространства в экстраретинальное пространство. Эта часть ГРБ повреждается при острых воспалительных состояниях хориокапилляров – диффузном хориоидите, а также при склерите [36].

Иногда причиной может быть дисфункция насоса ПЭ сетчатки и трансмембранных ионных каналов (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻) и аквапорина 1 (AQP1). В этом случае на ангиографии видимой утечки флюоресцеина не видно, но может быть серозная отслойка сетчатки. Аквапорин (AQP)

представляет собой интегральный мембранный белок, который функционирует как канал для воды и для катионов в тканях, транспортирующих жидкость, в том числе в глазу. Экспрессия AQP1 с помощью пигментного эпителия, вероятно, способствует эффективному трансэпителиальному транспорту воды через ГРБ, поддерживает прикрепление сетчатки и предотвращает субретинальный отек [37]. При ОМ выявлено уменьшение количества белка аквапорина в сетчатке, что вызвано либо уменьшением его синтеза, либо ускоренной деградацией [38].

Молекулярные механизмы и патофизиология отека сетчатки воспалительного характера при увеите в настоящее время выяснены только частично, как и факторы, которые определяют либо восстановление зрения, либо его необратимую потерю у каждого отдельного пациента. Остается неясным, почему у некоторых пациентов наблюдается один эпизод ОМ, тогда как у других развивается рецидивирующее или хроническое течение ОМ, резистентное к иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии. Понимание специфических механизмов развития ОМ важно для прицельно направленного терапевтического воздействия для управления воспалительным ответом при увеите.

■ ЛИТЕРАТУРА

- Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. (2013) Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol.*, vol. 23, no 5, pp. 705–717.
- Gritz D.C., Wong I.G. (2004) Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*, vol. 111, no 3, pp. 491–500.
- Abdulaal Marwan R., Abiad Bachir H., Hamam Rola N. (2015) Uveitis in the aging eye: incidence, patterns, and differential diagnosis. *Journal of Ophthalmology*, pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/509456>
- De Smet M.D., Taylor S.R., Bodaghi B. (2011) Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.*, vol. 30, no 6, pp. 452–470.
- Tsirouki T., Dastiridou A., Symeonidis C. (2018) A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.*, vol. 26, no 1, pp. 2–16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713
- Chang J.H., Wakefield D. (2002) Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm.*, vol. 10, no 4, pp. 263–279.
- Rothova A., Suttrop-van Schulten M.S., Treffers W.F., Kijlstra A. (1996) Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.*, vol. 80, pp. 332–336.
- Levin M.H., Pistilli M., Daniel E., Gangaputra S.S., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. (2014) Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology*, vol. 121, no 2, pp. 588–595.
- Fardeau C., Champion E., Massamba N. (2016) Uveitic macular edema. *Eye*, vol. 30, pp. 1277–1292. Available at: <https://doi.org/10.1038/eye.2016.115>
- Lee J.H., Mi H., Lim R. (2019) Ocular autoimmune systemic inflammatory infectious study – report 3: posterior and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm.*, vol. 27, no 1, pp. 89–98. doi: 10.1080/09273948.2017.1358377
- Durrani O.M., Tehrani N.N., Marr J.E., Moradi P., Stavrou P., Murray P.I. (2004) Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*, vol. 88, pp. 1159–1162.
Rothova A. (2002) Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.*, vol. 10, no 4, pp. 239–246.
- Koronis S., Stavrakas P., Balidis M., Kozeis N., Tranos P.G. (2019) Update in treatment of uveitic macular edema. *Drug design, development and therapy*, vol. 13, pp. 667–680. Available at: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S166092>
- Accorinti M., Okada A., Smith J., Gilardi M. (2019) Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, vol. 27, no 2, pp. 169–180. doi: 10.1080/09273948.2019.1576910
- Massa H., Pipis S.Y., Adewoyin T., Vergados A., Patra S., Panos G.D. (2019) Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, vol. 13, pp. 1761–1777. Available at: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S180580>
- Kempen J.H., Sugar E.A., Jaffe G.J., Acharya N.R., Dunn J.P., Elnor S.G., Lightman S.L., Thorne J.E., Vitale A.T., Altaweel M.M. (2013) Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.069>
- Lardenoye C.W., van Kooij B., Rothova A. (2006) Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology*, vol. 113, no 8, pp. 1446–1449. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.027
- Matas J., Lorenc V., Fonollosa A., Esquinas C., Diaz-Valle D., Berasategui B., Mesquida M., Artaraz J., Rios J., Adan A. (2019) Predictors for functional and anatomic outcomes in macular edema secondary to non-infectious uveitis. *PLoS one*, vol. 14, no 1, e0210799. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210799>

19. Tran T.H., de Smet M.D., Bodaghi B., Fardeau C., Cassoux N., Lehoang P. (2008) Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.*, vol. 92, no 7, pp. 922–927. doi: 10.1136/bjo.2007.136846.
20. Markomichelakis N.N., Halkiadakis I., Pantelia E., Peponis V., Patelis A., Theodossiadis P., Theodossiadis G. (2004) Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, vol. 111, no 5, pp. 946–953.
21. Van Kooij B., Probst K., Fijnheer R. (2008) Risk factors for cystoid macular oedema in patients with uveitis. *Eye*, vol. 22, pp. 256–260. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702595>
22. Tranos P.G., Tsaousis K.T., Vakalis A.N., Asteriades S., Pavesio C.E. (2012) Long-term follow-up of inflammatory cystoid macular edema. *Retina*, vol. 32, no 8, pp. 1624–1628.
23. Van Kooij B., Fijnheer R., Roest M., Rothova A. (2004) Trace microalbuminuria in inflammatory cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.*, vol. 138, pp. 1010–1015.
24. Yhuel Y., Weber M. (2012) *Physiopathologie de l'oedème maculaire inflammatoire. Rétine* (eds. Cohen S., Gaudric A.), Les Ulis: Médecine Sciences Publications, pp. 184–189.
25. Iomdina Ye.N., Bauer S.M., Kotlyar K.Ye. (2015) *Biomekhanika glaza: teoreticheskiye aspekty i klinicheskiye prilozheniya* [Biomechanics of the eye: theoretical aspects and clinical applications]. Moscow: Real Time.
26. Levin L., Nilsson S., Hoewe J., Wu S. (eds.) (2011) *Adler's Physiology of the Eye, 11th Edition*. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Inc., p. 248.
27. Bringmann A., Grosche A., Pannicke T., Reichenbach A. (2013) GABA and Glutamate Uptake and Metabolism in Retinal Glial (Müller) Cells. *Frontiers in endocrinology*, vol. 4, p. 48. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00048>
28. Evans M. (2014) *Uveitis Ophthalmology. 4th ed.* (Yanoff M., Duker J., eds.), Philadelphia: Elsevier, p. 658.
29. Pannicke T., landiev I., Uckermann O., Biedermann B., Kutzera F., Wiedemann P., Wolburg H., Reichenbach A., Bringmann A. (2004) A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the posts ischemic retina. *Mol Cell Neurosci.*, vol. 26, pp. 493–502.
30. Il'inskaya Ye., Yadykyna Ye. (2015) Patogenez razvitiya makulyarnogo oteka pri vospalitel'nykh zaboлевaniyakh glaz (Review) [Pathogenesis of the development of macular edema in inflammatory diseases of the eyes (Review)]. *Vestnik Soveta molodykh uchonykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*, vol. 2, no 4 (11) pp. 25–27.
31. Pannicke T., Uckermann O., landiev I., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A. (2005) Ocular inflammation alters swelling and membrane characteristics of rat Muller glial cells. *J Neuroimmunol.*, vol. 161, no 1–2, pp. 145–154. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.003
32. Liu X.Q., Kobayashi H., Jin Z.B., Wada A., Nao I.N. (2007) Differential expression of Kir4.1 and aquaporin 4 in the retina from endotoxin-induced uveitis rat. *Mol Vis.*, vol. 13, pp. 309–317.
33. Bringmann A., Grosche A., Pannicke T., Reichenbach A. (2013) GABA and Glutamate Uptake and Metabolism in Retinal Glial (Müller) Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 4, p. 48. doi: 10.3389/fendo.2013.00048 (accessed 17 Apr 2013).
34. Valentincic N.V., de Groot-Mijnes J.D., Kraut A., Korosec P., Hawlina M., Rothova A. (2011) Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis. *Mol Vis.*, vol. 17, pp. 2003–2010.
35. Barry R.J., Tallouzi M.O., Bucknall N., Mathers J.M., Murray P.I., Calvert M.J., Moore D.J., Denniston A.K. (2018) Anti-tumour necrosis factor biological therapies for the treatment of uveitic macular oedema (UMO) for non-infectious uveitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12 (12), Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012577.pub2>.
36. Gaudric A., Privat E. (2008) Ischémie choroïdienne aiguë *Pathologie vasculaires oculaires, Société Française d'Ophthalmologie*: (eds. Pournaras C.J.), Paris: France, pp. 555–571.
37. Stamer W.D., Bok D., Hu J., Jaffe G.J., McKay B.S. (2003) Aquaporin-1 channels in human retinal pigment epithelium: role in transepithelial water movement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 44, no 6, pp. 2803–2808.
38. Liu X.Q., Kobayashi H., Jin Z.B., Wada A., Nao-I.N. (2007). Differential expression of Kir4.1 and aquaporin 4 in the retina from endotoxin-induced uveitis rat. *Molecular vision*, vol. 13, pp. 309–317.

Поступила/Received: 18.06.2020

Контакты/Contacts: khramenkon@gmail.com

Марченко Л.Н.¹, Далидович А.А.¹, Качан Т.В.¹, Муштина Т.А.², Терешенко О.В.¹
¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Marchanka L.¹, Dalidovich A.¹, Kachan T.¹, Mushtina T.², Tserashenka V.¹
¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
² 3rd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Лечение глазными каплями цитиколина глаукомной оптиконеуропатии

Treatment with Citicoline Eye Drops Glaucomatous Optic
Neuropathy

Резюме

В статье приведены результаты лечения глаукомной оптиконеуропатии у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы глазными каплями цитиколина (ОМК1[®], Omikron, Италия). Применение препарата 3 раза в день в течение трех месяцев оказало положительное влияние на светочувствительность сетчатки (периметрические показатели MD и PSD), качество жизни и стабилизировало биометрические параметры: среднюю толщину перипапиллярного слоя нервных волокон, полный макулярный объем и соотношение площади экскавации и диска зрительного нерва. Глазные капли цитиколина обладают удовлетворительным профилем местной и системной безопасности, а также переносимости пациентами с первичной открытоугольной глаукомой.

Ключевые слова: цитиколин, ОМК1[®], глаукомная оптиконеуропатия.

Abstract

The article presents the results of the treatment of glaucoma optic neuropathy in patients with a developed stage of primary open-angle glaucoma with eye drops of citicoline (OMK1[®], Omikron, Italy). The use of the drug 3 times a day for three months had a positive effect on the photosensitivity of the retina (perimetric indicators MD and PSD), quality of life and stabilized biometric parameters: the average thickness of the peripapillary layer of nerve fibers, the total macular volume and the ratio of the area of excavation and the optic disc. Citicoline eye drops have a satisfactory local and systemic safety profile, as well as tolerability in patients with primary open-angle glaucoma.

Keywords: citicoline, OMK1[®], glaucomatous optic neuropathy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Достижение медикаментозной нормализации внутриглазного давления (ВГД) в 45% глаз с начальной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и в 15% глаз с симптоматической офтальмогипертензией сопровождается прогрессирующими изменениями полей зрения. В этой

связи продолжает оставаться актуальной разработка технологий, замедляющих прогрессирование глаукомной оптиконеуропатии (ГОНП). Одним из направлений, модифицирующих клиническое течение ГОНП, является нейропротекторная терапия [1, 2].

К лекарственным средствам, которые продемонстрировали нейропротекторную эффективность у пациентов с глаукомой, относится препарат цитиколин [3]. Ранее его использование было ограничено инъекционным и пероральным применениями [4]. Создание глазной формы цитиколина – капль ОМК1[®] (Omikron, Italy) существенно повысило интерес офтальмологов к назначению этой активной молекулы у лиц с глаукомной оптиконеуропатией. Установлено, что лечение препаратом ОМК1[®] увеличивает функциональные возможности сетчатой оболочки и способствует улучшению нервной проводимости в зрительных путях у пациентов с ПОУГ [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение эффективности, переносимости и безопасности применения глазных капель цитиколина в терапии у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое пострегистрационное одноцентровое контролируемое когортное исследование капль ОМК1[®] (Omikron, Italy) у пациентов с ПОУГ.

Лекарственное средство представляет собой 2%-й раствор цитиколина в комбинации с 0,2%-ной гиалуроновой кислотой и 0,01%-ным бензалкониклума хлоридом (БАК).

Основную группу составили 20 пациентов (29 глаз, 14 женщин / 6 мужчин) со II стадией первичной открытоугольной глаукомы в возрасте 64,5 (58,0–72,0) года.

В группу сравнения вошли 14 пациентов (21 глаз, 9 женщин / 5 мужчин) с развитой стадией заболевания в возрасте 63,0 (57,5–71,0) года.

Пациенты основной группы наряду с протокольной терапией, направленной на снижение ВГД, получали инстилляци ОМК1[®] три раза в сутки в течение трех месяцев, в группе сравнения – только гипотензивную терапию.

Обследование пациентов выполнялось до и через 3 месяца после начала лечения. Верификацию диагноза ПОУГ и выраженности ГОНП проводили с использованием комбинации следующих методов: визометрии (по таблице Сивцева – Головина), биомикроскопии на щелевой лампе с гониоскопией, тонометрии и офтальмоскопии.

Всем пациентам выполнялась статическая автоматизированная периметрия (САП) на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec). Для количественной оценки изменений поля зрения были определены периметрические индексы: среднее отклонение (MD, mean deviation, dB), характеризующее отличие светочувствительности сетчатки пациента от нормальной возрастной светочувствительности, и стандартное отклонение паттерна (PSD, pattern standard deviation, dB), характеризующее выраженность очаговых изменений светочувствительности сетчатки.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили на приборе Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Для оценки толщины перипапиллярного слоя нервных волокон (СНВС) по всей окружности сканирования (ОКТ средн.) использовался протокол Fast RNFL Thickness. Показатель полного макулярного объема (ПМО) определялся по протоколу Fast Macula. Для определения соотношения площадей экскавации и диска зрительного нерва (ДЗН) (Cup/DiskArea) применяли протокол Fast Optical Disc.

При субъективной оценке качества зрения (СОКЗ) пациенты выбирали один из четырех вариантов ответа: 1) качество зрения значительно улучшилось (2 балла); 2) качество зрения заметно улучшилось (1 балл); 3) качество зрения практически не изменилось (0 баллов); 4) качество зрения ухудшилось (-1).

В исследование были включены глаза с нормализованным офтальмотонусом в результате применения гипотензивной терапии. Во всех глазах оно не превышало 20,0 мм рт. ст. В основной группе в 10 глазах для снижения ВГД применяли аналоги простагландинов (АП): бесконсервантный тафлупрост 1 раз в день в 5 глазах, травапресс – в 5 глазах; в 12 глазах использовали комбинированную терапию – бесконсервантный тафлупрост или травапресс 1 раз в день и ингибитор карбоангидразы (ИКА) 2 раза в день (бринзоламид), в 7 глазах потребовалось назначение трех препаратов – помимо вышеперечисленных назначали закапывания бета-блокатора (ББ) тимолола 2 раза в день.

В глазах пациентов группы сравнения нормализация ВГД обеспечивалась следующими режимами терапии: 8 глаз получали АП: бесконсервантный тафлупрост 1 раз в день (4 глаза), травапресс – 4 глаза; комбинацию бесконсервантного тафлупроста или травапресса 1 раз в день и ИКА 2 раза в день (бринзоламид) назначали в 9 глазах, а в 4 глаза пациенты инстиллировали АП, ИКА и ББ.

Таким образом, в основной группе из 29 глаз только в 5 (17,2%) не применялись препараты, содержащие БАК, в группе сравнения – в 4 (19,0%) из 21 глаза.

В качестве первичных суррогатных точек были выбраны: функциональные показатели (визометрии и статической периметрии), морфоструктурные данные (ОКТ средн., ПМО, Cup/DiskArea).

К критериям переносимости и безопасности относили определение системных и местных побочных эффектов, изменение глазных симптомов через 12 недель исследования, а также субъективную оценку пациентом состояния глаз.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ материалов исследования проводили с помощью критерия χ^2 и Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные значения всех исследованных показателей в основной группе и группе сравнения в начале наблюдения и через 3 месяца представлены в табл. 1.

Таблица 1
Распределение значений исследованных параметров в группах в начале наблюдения и через 3 месяца, Me (25%-75%)

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=21)	
	начало наблюдения	через 3 месяца	начало наблюдения	через 3 месяца
Острота зрения	0,8 (0,7-1,0)	0,9 (0,8-1,0)	0,8 (0,7-1,0)	0,8 (0,7-1,0)
MD (dB)	-4,14 (-7,06...-1,98)	-3,8 (-6,81...-1,62)	-4,09 (-7,00...-1,89)	-4,19 (-7,21...-1,91)
PSD (dB)	2,27 (1,85-6,26)	2,01 (1,68-6,01)	2,22 (1,81-6,21)	2,25 (1,86-6,29)
ОКТ средн. (мкм)	73,98 (63,20-83,65)	74,36 (64,83-84,03)	73,69 (63,15-83,55)	73,51 (63,01-83,08)
ПМО (мкм ²)	6,462 (6,157-6,742)	6,487 (6,169-6,754)	6,459 (6,150-6,739)	6,454 (6,142-6,731)
Cup/Disk Area	0,503 (0,313-0,657)	0,497 (0,299-0,648)	0,500 (0,309-0,651)	0,507 (0,311-0,659)

Table 1
Distribution of values of investigated parameters in groups at the beginning of observation and in 3 months, Me (25%-75%)

Indicator	Main group (n=29)		Comparison group (n=21)	
	Start of observation	After 3 months	Start of observation	After 3 months
Vision acuity	0.8 (0.7-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.7-1.0)
MD (dB)	-4.14 (-7.06...-1.98)	-3.8 (-6.81...-1.62)	-4.09 (-7.00...-1.89)	-4.19 (-7.21...-1.91)
PSD (dB)	2.27 (1.85-6.26)	2.01 (1.68-6.01)	2.22 (1.81-6.21)	2.25 (1.86-6.29)
OCT average (µm)	73.98 (63.20-83.65)	74.36 (64.83-84.03)	73.69 (63.15-83.55)	73.51 (63.01-83.08)

Таблица 2
Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от остроты зрения (ОЗ), % (абс.)

ОЗ	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Улучшение	24,1 (7)	0 (0)	F=0,1; p<0,05
≥2 линий таблицы	0 (0)	0 (0)	-
1 линия таблицы	24,1 (7)	0 (0)	-
Без изменений	75,9 (22)	90,5 (19)	-
Ухудшение	0 (0)	9,5 (2)	F=0,1; p>0,05

Table 2
The distribution of patient eyes of the studied groups depending on visual acuity (VA), % (abs.)

VA	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Improvement	24.1 (7)	0 (0)	F=0.1; p<0.05
≥2 lines of table	0 (0)	0 (0)	-
1 line of table	24.1 (7)	0 (0)	-
Without changes	75.9 (22)	90.5 (19)	-
Worsening	0 (0)	9.5 (2)	F=0.1; p>0.05

В табл. 2 проведена оценка динамики остроты зрения у пациентов с развитой стадией ПОУГ.

Назначение ОМК1[®] в течение 3 месяцев у пациентов с ГОНП привело к статистически значимому увеличению количества глаз, в которых улучшилась острота зрения. Не наблюдали ухудшения остроты зрения в основной группе, при этом в группе сравнения в двух глазах данный показатель понизился на 1 строчку при проверке по таблице Головина – Сивцева.

Таблица 3
Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического показателя MD, % (абс.)

MD (dB)	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Улучшение показателя. Из них:	20,7 (6)	0 (0)	F=0,1; p<0,05
≥5	6,9 (2)	–	–
до 5	13,8 (4)	–	–
Без изменений	79,3 (23)	90,5 (19)	–
Ухудшение показателя	0 (0)	9,5 (2)	F=0,1; p>0,05

Table 3
The distribution of patient eyes of the studied groups depending on the value of the perimeter indicator MD, % (abs.)

MD (dB)	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Improvement of indicator. Of them:	20.7 (6)	0 (0)	F=0.1; p<0.05
≥5	6.9 (2)	–	–
up to 5	13.8 (4)	–	–
Without changes	79.3 (23)	90.5 (19)	–

В табл. 3 и 4 представлены изменения периметрических индексов MD и PSD у пациентов основной группы и группы сравнения.

Как следует из табл. 3, курсовое применение ОМК1[®] у пациентов с ГОНП привело к достоверному увеличению количества глаз, в которых улучшился показатель MD. При этом наибольший прирост показателя MD в основной группе выявили в 2 глазах (6,9%) при отсутствии подобной динамики в группе сравнения. В 2 глазах (9,5%) группы сравнения отмечено ухудшение данного показателя, чего не наблюдалось в основной группе.

Таблица 4
Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического показателя PSD, % (абс.)

PSD (dB)	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Улучшение показателя. Из них:	20,7 (6)	0 (0)	F=0,1; p<0,05
≥2	3,4 (1)	–	–
до 2	17,2 (5)	–	–
Без изменений	79,3 (23)	90,5 (19)	–
Ухудшение показателя	0 (0)	9,5 (2)	F=0,1; p>0,05

Table 4
The distribution of patient eyes of the studied groups depending on the value of the perimeter indicator PSD, % (abs.)

PSD (dB)	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Improvement of indicator. Of them:	20.7 (6)	0 (0)	F=0.1; p<0.05
≥2	3.4 (1)	–	–
up to 2	17.2 (5)	–	–
Without changes	79.3 (23)	90.5 (19)	–
Worsening of parameter	0 (0)	9.5 (2)	F=0.1; p>0.05

Таблица 5
Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от биометрического параметра ОКТ средн., % (абс.)

ОКТ средн. (мкм)	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Увеличение показателя, ≥ 5	13,8 (4)	4,8 (1)	F=0,0; p>0,05
Без изменений	65,5 (19)	47,6 (10)	–
Уменьшение показателя, ≤ 5	20,7 (6)	47,6 (10)	$\chi^2=4,1$; p<0,05

Table 5
The distribution of patient eyes of the studied groups depending on the biometric parameter of OCT average, % (abs.)

OCT average (μm)	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Increase in indicator, ≥ 5	13.8 (4)	4.8 (1)	F=0.0; p>0.05
Without changes	65.5 (19)	47.6 (10)	–
Decrease in the indicator, ≤ 5	20.7 (6)	47.6 (10)	$\chi^2=4.1$; p<0.05

Однонаправленные изменения наблюдали и у периметрического показателя PSD. Так, статистически значимо увеличилось количество глаз основной группы, в которых данный индекс улучшился, при этом в 1 глазу (3,4%) – значительно, при отсутствии подобной динамики в группе сравнения. В 2 глазах (9,5%) этой группы отмечено ухудшение PSD, чего не наблюдали в основной группе.

Результаты динамики структурных показателей в глазах основной группы и группы сравнения представлены в табл. 5–7.

В 13,8% случаев (4 глаза) основной группы наблюдалось увеличение параметра ОКТ средн., в то время как в группе сравнения – в 4,8% случаев (1 глаз). Несмотря на то что применение препарата в отношении улучшения данного показателя носило характер тенденции, статистически значимым оказалось уменьшение его в группе пациентов, у которых цитиколин не назначался.

Подобная же тенденция выявлена в отношении показателя ПМО, а именно: количество глаз с улучшением полного макулярного объема в основной группе было больше (4 глаза, 13,8%) при сопоставлении с группой сравнения (1 глаз, 4,8%). Статистически значимого уровня эта

Таблица 6
Распределение глаз пациентов в зависимости от биометрического показателя полного макулярного объема (ПМО), % (абс.)

ПМО (мкм ³)	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Увеличение показателя, $\geq 0,005$	13,8 (4)	4,8 (1)	F=0,0; p>0,05
Без изменений	69,0 (20)	47,6 (10)	–
Уменьшение показателя, $\leq 0,005$	17,2 (5)	47,6 (10)	$\chi^2=5,4$, p<0,05

Table 6
Distribution of patient eyes of the studied groups depending on biometric indicator of total macular volume (TMV), % (abs.)

TMV (μm^3)	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Increase in indicator, ≥ 0.005	13.8 (4)	4.8 (1)	F=0.0; p>0.05
Without changes	69.0 (20)	47.6 (10)	–
Decrease in the indicator, ≤ 0.005	17.2 (5)	47.6 (10)	$\chi^2=5.4$; p<0.05

Таблица 7**Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от биометрического параметра Cup/Disk Area, % (абс.)**

Cup/Disk Area	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
Улучшение показателя, $\geq 0,005$	13,8 (4)	4,8 (1)	F=0,0; p>0,05
Без изменений	65,5 (19)	47,6 (10)	–
Ухудшение показателя, $\geq 0,005$	20,7 (6)	47,6 (10)	$\chi^2=4,1$; p<0,05

Table 7**Distribution of patient eyes of the studied groups depending on the biometric parameter Cup/Disk Area, % (abs.)**

Cup/Disk Area	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
Improvement of indicator, ≥ 0.005	13.8 (4)	4.8 (1)	F=0.0; p>0.05
Without changes	65.5 (19)	47.6 (10)	–
Deterioration of the indicator, ≥ 0.005	20.7 (6)	47.6 (10)	$\chi^2=4.1$; p<0.05

разница не достигала, однако при этом значимо меньшим оказалось количество глаз с ухудшением показателя ПМО в основной группе при сопоставлении с группой сравнения.

Из представленных данных следует, что изменения анализируемого показателя в группах были однонаправленными с рассмотренными выше структурно-морфологическими данными.

Результаты СОКЗ представлены в табл. 8.

В основной группе пациентов после применения ОМК1[®] СОКЗ была значимо выше в сопоставлении с группой сравнения по «положительной» оценке динамики качества зрения. При этом в группе сравнения СОКЗ значимо отличалась от основной группы по «отрицательному» изменению восприятия внешнего мира.

Таким образом, функциональные показатели (ОЗ, MD, PSD), а также субъективный показатель оценки качества зрения значимо улучшились в группе пациентов с ГОНП, получавших ОМК1[®], по сравнению с группой пациентов со II стадией ПОУГ без нейротекторной терапии.

Таблица 8**Распределение глаз пациентов в зависимости от показателя субъективной оценки качества зрения, % (абс.)**

СОКЗ (баллы)	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	Статистическая значимость различий
2	17,2 (5)	0 (0)	F=0,1; p<0,05
1	31,0 (9)	9,5 (2)	F=0,2; p<0,01
0	48,3 (14)	66,7 (14)	–
–1	3,4 (1)	23,8 (5)	F=0,1; p<0,05

Table 8**Distribution of patient eyes depending on subjective evaluation of vision quality (SEVQ), % (abs.)**

SEVQ (scores)	Main group (n=29)	Comparison group (n=21)	Statistical significance of differences
2	17.2 (5)	0 (0)	F=0.1; p<0.05
1	31.0 (9)	9.5 (2)	F=0.2; p<0.01
0	48.3 (14)	66.7 (14)	–
–1	3.4 (1)	23.8 (5)	F=0.1; p<0.05

Структурные показатели (ОКТ средн., ПМО, Cup/Disk Area) обнаружили тенденцию к улучшению, хотя и не достигли статистически значимого уровня.

Следует отметить высокую субъективную оценку качества зрения пациентами основной группы, получавшими ОМК1[®], которая превосходила функциональные и структурные показатели.

Применение ОМК1[®] не привело к изменению нормальных уровней ВГД ни в одном из наблюдаемых глаз основной группы. Вопрос о влиянии препарата на ВГД в долгосрочной перспективе требует дальнейшего изучения.

Особую значимость представляет оценка влияния препарата на состояние передней поверхности глаза с учетом длительности его применения и наличия в его составе бензалкония хлорида. В этой связи следует отметить, что в процессе исследования не обнаружено нарастания инъецирования сосудов слизистой оболочки и дезэпителизации роговицы через три месяца применения капель ОМК1[®].

Субъективные жалобы на чувство жжения, раздражения, сухости, зуда, ощущение инородного тела и слезотечения, которые сопровождают применение гипотензивных глазных капель, пациенты обеих групп предъявляли с одинаковой частотой – от 3,4–4,8% до 17,2–19,0% в зависимости от интенсивности закапываний. Следует отметить хорошую переносимость препарата ОМК1[®] пациентами, отсутствие аллергических, локальных побочных и системных реакций во время лечения.

Применение глазных капель ОМК1[®] в терапии глаукомной оптико-нейропатии у пациентов с ПОУГ может способствовать более тщательному соблюдению пациентами предписанного режима гипотензивной терапии – увеличению комплаенса и адгеренса [6].

Цитиколин является современным нейропротектором с доказанной эффективностью и безопасностью в лечении инсульта и черепно-мозговой травмы. Он оказывает положительное влияние на высшие психические функции при расстройствах памяти и поведения у пожилых пациентов, имеющих хроническое цереброваскулярное заболевание, способен улучшать когнитивное функционирование при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера (БА). Механизмы действия цитиколина согласуются с его ролью в качестве средства, потенцирующего холинергическую систему благодаря биосинтезу ацетилхолина и активации мускариновых рецепторов в нервной ткани. Положительный эффект ЦДФ-холина при лечении пациентов с болезнью Паркинсона (БП) заключается в способности цитиколина воздействовать на дофаминовые рецепторы посредством активации метаболизма фосфолипидов.

Молекулярные и клеточные патофизиологические процессы, происходящие в зрительном анализаторе при глаукоме, имеют значительное сходство с нейродегенеративными заболеваниями (БА, БП и др.). Терапевтические модальности, направленные на лечение хронических нейродегенеративных заболеваний, должны быть потенциально полезными и при глаукоме, и, напротив, фармакологические интервенции, которые успешно контролируют прогрессирование глаукомы, могли бы оказаться применимыми при нейродегенеративных процессах.

Помимо классического рассмотрения диабетической ретинопатии (ДР) как микроциркуляторного заболевания появляется много данных, что это ретиальная нейродегенерация [7]. Цитиколин предотвращает глиальную активацию и апоптоз в диабетической сетчатке. Местное применение цитиколина рассматривается как новая стратегия в лечении ранних стадий ДР.

Цитиколин задерживает прогрессирование миопии после депривации одного из глаз у морских свинок [8]. При амблиопии препарат может улучшить состояние проводящих путей, стимулируя допаминергическую систему [9]. В 2008 году Parisi et al. [10] доказали положительную роль цитиколина в лечении неартериической ишемической оптиконейропатии. Капли цитиколина в липосомальной форме вызывают возрастание ретиальной биоэлектрической активности с улучшением биоэлектрической активности зрительной коры [11].

Выделяют 3 механизма реализации действия нейропротекторных препаратов при глаукоме: 1) защита неповрежденных ретиальных ганглиозных клеток (РГК) и аксонов; 2) сохранение минимально поврежденных РГК и аксонов; 3) их регенерация. Считают, что цитиколин может главным образом действовать через первый и второй механизмы, если глаукома рано диагностирована. Основную роль он играет во втором шаге, действуя между дисфункцией и апоптозом ретиальных ганглиозных клеток. Он сохраняет нейрональный энергетический резерв, ингибирует апоптоз и стимулирует синтез нейромедиатора ацетилхолина. Препарат обеспечивает прямую репарацию нейрональных мембран за счет синтеза мембранных фосфолипидов. Уменьшает дегенерацию свободных жирных кислот в поврежденных клетках, тем самым сокращая образование свободных радикалов, предотвращая нарушение мембранных систем и сохраняя антиоксидантные защитные системы.

Доклинические и клинические исследования, дизайн которых варьировал от изучения животных моделей до рандомизированных плацебо-контролируемых триалов, продемонстрировали положительные результаты таких измерений, как уровни ретиального катехоламина, толщины ретиальных слоев, плотности ретиальных ганглиозных клеток, экспрессии холин ацетилтрансферазы и тирозин-гидролазы, антиапоптотического BCL-2, активности каспазы 3 и каспазы 9, структурных и функциональных изображений мозга, паттерновой ЭРГ, измерений вызванных зрительных потенциалов [12].

Центральный вопрос нейропротекции – соответствие доставки препарата и его потребления: сначала в эксперименте, а затем и в клинической практике было показано поступление глазных капель цитиколина в стекловидное тело [13, 14]. Способствуют этому наличие в каплях гиалуроновой кислоты высокомолекулярного веса и БАК в низкой концентрации 0,01%.

При глаукоме сложно выполнить «идеальное» клиническое исследование, в том числе и для оценки нейротерапевтических эффектов цитиколина из-за наследственных особенностей естественного течения глаукомы, многолетней длительности заболевания и вариабельности прогрессирования, сложности предсказания тяжести заболевания и рисков наличия повышенного ВГД; неизвестности

времени начала заболевания, степени вовлечения, помимо глаза, мозга, отсутствия консенсуса в парадигме оценки экскавации ДЗН, потенциальной роли эндотелиальной дисфункции, влияния системной патологии на начало и прогрессирование заболевания, роли стресса и других психосоматических воздействий [15]. Важно разработать протокол идентификации преглаукомного статуса для длительного наблюдения, но это потребует проведения исследования со сложным дизайном и длительных, не менее 4–5 лет, периодов мониторинга. Некоторых пациентов, применявших капли цитиколина, авторы наблюдали 3 года. К 30-му месяцу лечения ОМК1[®] у них не были выявлены побочные эффекты и отмечена высокая приверженность терапии.

Итак, полученные данные, а также анализ и обобщение ранее выполненных исследований позволяют прийти к заключению, что применение капель цитиколина может явиться перспективной лечебной модальностью при глаукоме и других нейродегенеративных глазных заболеваниях.

■ ВЫВОДЫ

1. Применение глазных капель цитиколина (препарата ОМК1[®]) в течение трех месяцев оказало положительное влияние на светочувствительность сетчатки (периметрические показатели MD и PSD), качество жизни и стабилизировало биометрические параметры: среднюю толщину перипапиллярного слоя нервных волокон, полный макулярный объем и соотношение площади экскавации и диска зрительного нерва.
2. Глазные капли цитиколина обладают удовлетворительным профилем местной и системной безопасности, а также переносимости пациентами с первичной открытоугольной глаукомой.
3. Необходимы дальнейшие лонгитюдные исследования глазных капель цитиколина при оптикоретинальной патологии в белорусской популяции.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Марченко Л.Н., Качан Т.В., Муштина Т.А.; обработка материала – Терешенко О.В.; написание текста – Далидович А.А.; статистическая обработка – Качан Т.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Marchenko L.N. (2003) *Neuroprotection in diseases of the retina and optic nerve*. Minsk: Tekhnalogiya company, 245 p.
2. Baltmr A., Duggan J., Nizari S. (2010) Neuroprotection in glaucoma – is there a future role. *Exp. Eye. Res.*, vol. 91, pp. 554–566.
3. Nucci C., Martucci A., Giannini C. (2018) Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*, vol. 32, no 5, pp. 938–945
4. Rejda R., Toczolowski J., Kurkowski J. (2003) Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med. Sci. Monit.*, vol. 9, no 3, pp. 124–28.
5. Parisi V., Centofanti M., Ziccardi L. (2015) Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, vol. 253, no 5, pp.1327–1340.
6. Witticke D., Seidling H.M., Klim H.D. (2012) Do we prescribe that patient prefer? *Patient Prefer Adherence.*, vol. 6, pp. 679–684.

7. Simo R., Stit A.W., Gardner T.W. (2018) Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Does it really matter? *Diabetologia*, vol. 61, no 9, pp. 1902–1912.
8. Mao J., Liu S., Fu C. (2016) Citicoline Retards Myopia Progression Following Form Deprivation in Guinea Pigs. *Exp Biol Med.*, vol. 241, no 11, pp. 1258–1263.
9. Pawar P.V., Mumbare S.S., Patil M.S., Ramakrishnan S. (2014) Effectiveness of the addition of citicoline to patching in the treatment of amblyopia around visual maturity: A randomized controlled trial. *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 62, pp. 124–129.
10. Parisi V., Coppola G., Ziccardi L. (2008) Cytidin-5-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischemic optic neuropathy. *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, pp. 465–474.
11. Parisi V., Oddone F., Roberti G. (2019) Enhancement of Retinal Function and of Neural Conduction Along the Visual Pathway Induced by Treatment with Citicoline Eye Drops in Liposomal Formulation in Open Angle Glaucoma: A Pilot Electrofunctional Study. *Adv Ther.*, vol 36, no 4, pp. 987–996.
12. Faiq M., Wollstein G., Schuman J.S. (2019) Cholinergic nervous system and glaucoma: From basic science to clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 72, Sep; 72, 100767. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.06.003. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31242454.
13. Roberti G., Tanga L., Parisi V. (2014) A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 62, pp. 549–553.
14. Carnevale C., Manni G., Roberti G. (2019) Human Vitreous Concentrations of Citicoline Following Topical Application of Citicoline 2% Ophthalmic Solution. *PLoS One*, vol. 14, no 11, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224982>
15. Weinreb R.N. (2007) Glaucoma neuroprotection: what is it? Why is it needed? *Can. J. Ophthalmol.*, vol. 42, pp. 396–398.

Поступила/Received: 13.05.2020

Контакты/Contacts: liudmila.marchenko@gmail.com

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; переработки 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, публикующихся 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, обзор – 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.

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.



3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата дигидрат

МЕЛЬДОРЕБ®

в/в 500мг - 100мг/1мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Мельдореб применяется в составе комбинированной терапии в следующих случаях:

- сердечно-сосудистые заболевания (стабильная стенокардия нагрузки, хроническая сердечная недостаточность (NYHA I-III функциональный класс), кардиомиопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы);
- острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения;
- пониженная работоспособность, физическая и психоэмоциональная перегрузка;
- в периоде выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При сердечно-сосудистых заболеваниях в составе комплексной терапии	по 500-1000 мг/сутки в течение 4-6 недель.
При кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда	по 250 мг 2 раза/сутки в течение 12 дней
При нарушении мозгового кровообращения	острая фаза – в/в по 500 мг 1 раз/сутки, в течение 10 дней, затем - по 500-1000 мг/сутки. Общий курс терапии: 4-6 недель.
При хронических нарушениях мозгового кровообращения	по 500 мг/сутки в течение 4-6 недель.
При умственных и физических нагрузках	по 250 мг 4 раза/сутки в течение 10-14 дней.
Спортсменам	по 500-1000 мг 2 раза/сутки перед тренировками. В подготовительный период - 14-21 день, в период соревнований - 10-14 дней.
При хроническом алкоголизме	по 500 мг 4 раза/сутки в течение 7-10 дней.

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

Ссылки:

1. Голынюк В.П. и др. Возможности использования метаболитического корректора мидодрина в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Медицина неотложных состояний. 1(8) 2007. 5
2. Сулейманова С.А. и др. Нейропротекция при ишемической инсульте: эффективность мидодрина. Фарматека №13 (108) 2005.

Состав:

1 мл инъекционного раствора содержит: активное вещество: мельдония дигидрата – 500,00 мг; вспомогательные вещества: вода для инъекций.
Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Мельдоний – структурный аналог γ -бутиробетаина, предшественника карнитина. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. В случае острого ишемического повреждения миокарда применение лекарственного средства замедляет образование некротической зоны, ускоряет реабилитационный период. При сердечной недостаточности мельдоний повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.
В условиях повышенной нагрузки препарат восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищает их от повреждения. Мельдоний оказывает тонизирующее действие.
В случае нарушений неврологического характера (после нарушений мозгового кровообращения, операций на головном мозге, травм головы, перенесенного клебцевого энцефалита) мельдоний позитивно влияет на восстановительный процесс физических и интеллектуальных функций в период выздоровления.
Фармакокинетика. Максимальная концентрация мельдония в плазме крови (С_{max}) достигается через 1-2 ч. Период полувыведения составляет 4 часа. Выведение лекарственного средства с мочой увеличивается при применении доз до 400 мг; при применении доз больше 400 мг выведение практически не меняется. Пища в желудке задерживает всасывание мельдония в разовой дозе 400 мг.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства;
- почечная и печеночная недостаточность (ввиду отсутствия данных о безопасности применения);
- повышенное внутричерепное давление (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Передозировка. О случаях передозировки мельдонием не сообщалось. Лекарственное средство малотоксично и не вызывает угрожающих побочных эффектов. В случае тяжелой передозировки необходимо контролировать функции печени и почек.

Симптомы: в случае пониженного артериального давления возможны головные боли, головокружение, тахикардия, общая слабость.

Лечение:

симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Мельдореб можно применять совместно с нитратами пролонгированного действия и другими антиангинальными средствами (стабильная стенокардия нагрузки), сердечными гликозидами и диуретическими лекарственными средствами (сердечная недостаточность). Также Мельдореб можно комбинировать с антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами и другими лекарственными средствами, улучшающими микроциркуляцию.

Следует учитывать, что Мельдореб может усиливать действие глицирил тринитратов, нифедидина, бета-адреноблокаторов, других гипотензивных средств и периферических вазодилаторов.

Нельзя применять вместе с другими лекарственными средствами, содержащими мельдоний (капсулы, таблетки), так как может увеличиться риск проявления побочных эффектов.

Условия хранения и срок годности. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска. По рецепту врача.

Производитель: Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Рев-Фарма»,
Минская область, Червенский р-н, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, тел./факс 8017 240 26 35
www.rebpharma.by



Лекарственное средство. На правах рекламы. Имеются противопоказания и побочные реакции.
Противопоказан в период беременности и лактации.



УДК 617.7-007.681-08:615.27

Пастух И.В.¹, Гончарова Н.А.¹, Недзвецкая О.В.¹, Чубенко И.О.²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

² Медицинский центр «Офтальмика», Харьков, Украина

Pastukh I.¹, Goncharova N.¹, Nedzvetskaya O.¹, Chubenko I.²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Medical Center "Oftalmika", Kharkiv, Ukraine

Использование метаболического препарата в комплексной терапии пациентов с открытоугольной глаукомой

The Use of Metabolic Drug in the Treatment of Patients with Open-Angle Glaucoma

Резюме

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии (ГОН) путем применения метаболического препарата Кокарнит (фармацевтическая компания «World Medicine») в комплексном лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). В исследование были включены 30 пациентов (41 глаз) с ПОУГ II–III (а) стадии, при компенсации внутриглазного давления (ВГД) инстилляциями капель бримонидина. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические, клинические и дополнительные инструментальные методы исследования. Для стимуляции зрительных функций пациентам назначались курсы поддерживающей терапии, включающие разные группы препаратов. В качестве метаболической терапии нами использовался препарат Кокарнит, который применялся внутримышечно по 3,0 мл ежедневно, на курс 9 инъекций. После проведенных курсов лечения у пациентов повышалась острота зрения, расширялись периферические границы поля зрения, уменьшались размеры центральных и парацентральных скотом, повышалась светочувствительность сетчатки. Наблюдаемый эффект сохранялся от 3 до 4 месяцев.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), ганглиозные клетки сетчатки, внутриглазное давление (ВГД), периметрия, оптическая когерентная томография, Кокарнит.

Abstract

The aim of the investigation was to increase the effectiveness of the treatment of glaucoma optical neuropathy (GON) by using the metabolic drug Kokarnit (World Medicine pharmaceutical company) in the complex treatment of patients with primary open-angle glaucoma (POAG). The study included 30 patients (41 eyes) with II–III (a) stages of POAG, while compensating for intraocular pressure (IOP) with instillations of brimonidine drops. All patients underwent standard ophthalmological, clinical and additional instrumental studies. To stimulation maintain visual function, all patients underwent courses of therapy, including different groups of drugs. As a metabolic therapy, the drug Kokarnit was used, which was prescribed intramuscularly in 3.0 ml daily, for a course of 9 injections. After the courses of treatment, the patient's visual acuity increased, the peripheral boundaries of the visual field expanded, and the sizes of central and paracentral scotomas decreased, raise photosensitivity retina. The observed effect persisted for 3 to 4 months.

Keywords: primary open-angle glaucoma (POAG), retinal ganglion cells, intraocular pressure (IOP), perimetry, optical coherence tomography, Cocarnit.

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно исследованиям, проведенным в больнице Дж. Хопкинса (США), количество пациентов, страдающих глаукомой, с 2010 по 2020 г. возрастет до 79,6 млн жителей [1]. В связи с ростом данной патологии возникает необходимость в поиске новых, более эффективных методов диагностики и лечения этого тяжелого заболевания.

ПОУГ – это хроническая прогрессирующая глаукомная нейропатия, которая характеризуется типичными изменениями диска зрительного нерва (ДЗН), ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), их аксонов и соответствующими изменениями в поле зрения [2]. ГКС имеют крупные ядра, богатые протоплазмой, а также ветвящиеся дендриты и аксоны, и ретинографическими исследованиями подтверждается, что именно они первично поражаются при ПОУГ. Атрофия их тел впоследствии и формирует атрофию волокон зрительного нерва (ЗН), приводящую к глаукоматозной экскавации. В основе жизнедеятельности, функционирования, адаптации и роста ГКС лежит аксональный транспорт, который обеспечивает перемещение цельных аминокислот, а также белковых молекул. В основе апоптоза ГКС при ПОУГ также лежит нарушение аксонального тока, вызываемого повышением внутриглазного давления (ВГД), это дает основание считать основой патогенеза глаукомы совокупность механических и сосудистых факторов [3, 4]. При поражении слоя нервных волокон сетчатки вследствие сосудистых проблем развивается ишемия и последующая за ней реперфузия, которая участвует в восстановлении кровообращения после хронической ишемии, связанной с повышением ВГД [3]. Экспериментальные и популяционные исследования доказывают, что при ПОУГ воздействие на кровоснабжение и перфузионное давление в сосудах глазного яблока, а также проведение корректной нейропротекции играют важную роль в поддержании жизнедеятельности нервных клеток [5, 6]. Коррекция ВГД, нейропротекторная и сосудистая терапия в определенной степени предотвращают прогрессирование поражений ГКС и развитие глаукоматозной атрофии ДЗН.

Нейропротекторная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при глаукоме в сетчатке и ДЗН, улучшение местной микроциркуляции и трофики тканей, нормализацию реологических свойств крови.

Выделяют нейропротекторные средства прямого и непрямого действия. В основе фармакодинамики нейропротекторов прямого действия лежит блокировка факторов, приводящих к повреждению нервных клеток, защиту от продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и разрушения свободными радикалами, смещения pH (ацидоза), предотвращение повреждения ионами Ca^{2+} . В основе же действия нейропротекторов непрямого действия, лежит снижение перфузионного давления, изменение и коррекция реологических свойств крови, предотвращение

ангиоспазма. Тем самым оказывается защитное действие на ткани и клетки поврежденных структур [7]. Нейропротекторная терапия всегда проводится при активном гипотензивном лечении (медикаментозном, лазерном или хирургическом), позволяющем достичь целевого внутриглазного давления, в связи с чем применяются различные группы антиглаукоматозных препаратов. Для достижения максимального системного воздействия и уменьшения количества лечебных процедур применяются сочетанные лекарственные препараты в качестве поддерживающей терапии и стабилизации патологического процесса.

В состав препарата Кокарнит входят вещества, обладающие нейропротекторным действием: кокарбоксилаза, никотинамид, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат. Вышеперечисленные компоненты направлены практически на все патологические звенья, приводящие к поражению сетчатки и ЗН при ПОУГ.

Кокарбоксилаза относится к нейропротекторам прямого действия. Являясь тиаминсодержащим коферментом, принимает участие в обмене α -кетосахаров и их декарбоксилировании с ионами магния, катализирует реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты, накопление которой в процессе углеводного обмена нарушает нормальную функцию нервной системы [9].

Цианокобаламин (витамин В12) принимает участие в углеводном, аминокислотном обмене нервной ткани, препятствует высвобождению глутамата. Участвуя в синтезе ацетилхолина, который снижает секрецию и отток внутриглазной жидкости, проявляет антиглаукоматозные свойства. Являясь одним из компонентов для синтеза миелиновой оболочки, витамин В12 улучшает проводимость нервных волокон [10]. В организме цианокобаламин трансформируется в кофактор кобаламин, в дальнейшем который является компонентом дезоксирибозы, креатинина и метионина. Под действием витамина В12 происходит регуляция образования карнитина, который в свою очередь участвует в передаче жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий, регулируя накопление недоокисленных жирных кислот в митохондриях. Цианокобаламин повышает способность тканей к регенерации, синтезу и накоплению белка в организме, снижает уровень атерогенного холестерина [9].

Никотинамид (водорастворимый витамин В3) оказывает непосредственное влияние на уровень липопротеидов (ЛП), снижая количество ЛП низкой плотности и холестерина. Положительно влияет на уровень ЛП высокой плотности, корректируя их количество в организме человека до нужного уровня. Работая в содружестве с витамином В12, участвует в окислении глюкозы, жирных кислот, аминокислот. Принимает активное участие в переносе протонов в дыхательной цепи митохондрий [10]. Витамин В3 не оказывает выраженного сосудорасширяющего эффекта, в связи с чем не возникают покраснения кожных покровов, отсутствует чувство прилива к голове, которое часто присутствует при применении никотиновой кислоты [8]. Витамин В3 улучшает микроциркуляцию и оказывает антикоагулянтное действие.

Динатрий аденозинтрифосфата тригидрат работает по принципу обратной связи, чем обеспечивает стабильность лекарственного вещества, и направлен на слаженную работу и усвоение всех составляющих препарата [8].

Все вышеперечисленные компоненты Кокарнита способствуют нормализации метаболических и энергетических процессов в тканях организма. Свойства влиять на процессы аэробного окисления, усвоения глюкозы, нормализацию уровня ЛП и холестерина позволяют сделать вывод о патогенетически обоснованном применении данного препарата как при ГОН, так и при общих дисметаболических состояниях.

Таким образом, для повышения эффективности лечения пациентов с ПОУГ нами был выбран препарат Кокарнит, способный влиять на метаболизм ганглиозных клеток сетчатки, активизировать процессы окисления глюкозы, регулировать процессы окисления жирных кислот и обладающий прямым нейропротекторным свойством.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности лечения глаукомной оптической нейропатии путем применения препарата Кокарнит в комплексной терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе кафедры офтальмологии ХМАПО КНП «Городская клиническая больница № 14 имени профессора Л.Л. Гиршмана» ХГС. Под клиническим наблюдением находились 30 пациентов (41 глаз) с диагнозом: ПОУГ II–III(a) стадии, при компенсации ВГД каплями из группы α -адреномиметиков (бримонидином). Бримонидин инстиллировался пациентам по 1 капле 2 раза в день с интервалом в 12 часов. Выбор данного препарата объясняется тройным механизмом его действия: уменьшение выработки камерной влаги, улучшение увеосклерального оттока и нейропротекторным действием. Возраст пациентов был от 53 до 77 лет (средний возраст $63,21 \pm 0,95$ года). Обследование проводилось у 19 женщин и 11 мужчин. Длительность заболевания на момент начала исследования – от 2 до 10 лет, в среднем $4,6 \pm 0,8$ года.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречались: артериальная гипертензия – у 24 (80%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 28 (93%), дисциркуляторная энцефалопатия – у 3 (10%), сахарный диабет I типа в стадии компенсации – у 1 (3,33%).

Среди рефракций преобладала эметропия – 21 (51,2%) глаз, миопия имела место на 6 (14,6 %) глазах, гиперметропия – на 14 (34,2%). Начальная катаракта была выявлена в 78% случаев (32 глаза), отсутствие помутнений в хрусталике – в 4,8% случаев (2 глаза), артифакция – в 17% случаев (7 глаз).

Офтальмологическое обследование включало: сбор анамнеза, визиометрию, биомикроскопию, кинетическую периметрию и статистическую периметрию (Ostorus 900), офтальмоскопию в прямом и обратном виде, гониоскопию, пахиметрию, пневмотонометрию (Торсон, Japan), тонометрию по Маклакову. Кроме того, проводилась ОКТ диска зрительного нерва, слоя ганглионарных клеток на приборе OCT RTVue Optovue. Оценивались следующие показатели: Avg. RNFL, Optic Disk Area (mm^2), Cup/Disk Area Ratio, Horizontal C/D Ratio, Vertical C/D Ratio, Avg.GCC. Проводились лабораторные методы исследования: клинический анализ крови, мочи, коагулограмма, изучение липидного обмена.

Из наблюдения были исключены пациенты, которым проводились антиглаукоматозные вмешательства (хирургические и лазерные).

Все пациенты в зависимости от проводимого курса лечения были разделены на две клинические группы (КГ). В I КГ были включены пациенты (16 человек, 21 глаз), которым в схему, кроме стандартного курса поддерживающей терапии, был добавлен метаболический препарат Кокарнит. Данный препарат вводился внутримышечно по 3,0 мл ежедневно, на курс 9 инъекций. Перед введением сухое вещество разводилось в 3,0 мл 0,5%-го раствора лидокаина.

Во II КГ (14 человек, 20 глаз) были включены пациенты, которым проводился стандартный курс поддерживающей терапии, включающий в себя перорально, парентерально, парабульбарно сосудорасширяющие препараты, антиоксиданты, ангио- и ретинопротекторы (цитиколин, глиатилин, эмоксипин, трентал).

Пациенты были осведомлены о характере исследования. Срок наблюдения за пациентами составлял 3–4 месяца, в течение которых оценку офтальмологического статуса проводили через 15 дней, 1 месяц, 3–4 месяца после курса поддерживающего лечения. Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный курс поддерживающей терапии пациенты обеих клинических групп переносили хорошо. Побочных эффектов и аллергических реакций отмечено не было. Однако следует отметить, что субъективно у пациентов I КГ отмечалось повышение работоспособности и физической активности, снижение утомляемости, что приводило к улучшению качества жизни.

Полученные результаты динамики остроты зрения (ОЗ) в процессе лечения представлены на рис. 1. Исходная ОЗ с максимальной коррекцией была от 0,15 до 0,7 ($0,25 \pm 0,07$) в обеих группах. В I КГ максимальное повышение ОЗ наблюдалось к 10-му дню от начала курса лечения (в среднем на $0,2 \pm 0,3$) и составила $0,45 \pm 0,05$ ($P=0,085$), сохранялась на протяжении последующих 3 месяцев. После отмечалось некоторое снижение ОЗ (на $0,11-0,15$) до $0,41 \pm 0,05$ ($P=0,025$) в течение последующего месяца. У пациентов II КГ отмечалось максимальное повышение ОЗ на 15-й день курса лечения (на $0,12-0,15$) и составило $0,35 \pm 0,05$ ($P=0,038$), и сохранялось на протяжении последующих трех месяцев. В дальнейшем ОЗ у пациентов снижалась на протяжении последующего месяца до $0,34 \pm 0,05$ ($P=0,015$).

Пациентам обеих КГ была проведена пневмотонометрия и пахиметрия. При включении в исследование среднее значение ВГД в обеих группах составляло $18,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. В конце исследования оно составило $18,3 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($P=0,02$).

Периметрические параметры значительно варьировали в обеих группах. Анализировались показатели кинетических и статических методов периметрии. Данные кинетической периметрии учитывались в суммарных градусах по 8 меридианам для каждого глаза.

Количественная оценка суммарного поля зрения (ПЗ) и максимальное сужение ПЗ представлены в таблице.

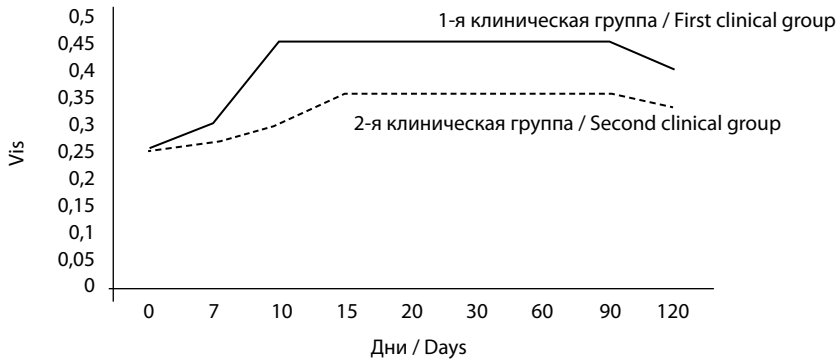


Рис. 1. Динамика ОЗ в обеих клинических группах в течение 4 месяцев

Fig. 1. VIS dynamics in both clinical groups during 4 months

У пациентов I КГ со II стадией ПОУГ расширение ПЗ после лечения составило $18,1 \pm 1,6$ ($P < 0,05$), в III стадии ПОУГ ПЗ расширилось на $13,6 \pm 1,1$ ($P < 0,05$). Максимальное сужение ПЗ при этом со II стадией ПОУГ уменьшилось на $5,8 \pm 1,8$ ($P < 0,05$), в III стадии ПОУГ – на $5,6 \pm 1,3$ ($P < 0,05$). У пациентов II КГ во II стадии ПОУГ ПЗ после лечения расширилось на $10,3 \pm 1,2$ ($P < 0,05$), в III стадии ПОУГ ПЗ расширилось на $2,9 \pm 1,5$ ($P < 0,05$). Максимальное сужение ПЗ уменьшилось после курса лечения во II стадии ПОУГ на $2,5 \pm 1,4$ ($P < 0,05$), в III стадии ПОУГ – на $40,0 \pm 1,2$ ($P < 0,05$).

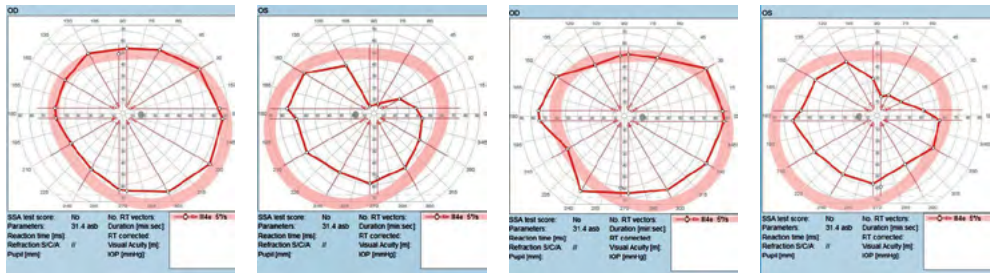
Клинические примеры динамики показателей кинетической периметрии представлены на рис. 2 и 3.

Динамика показателей периферического зрения

Показатель	Стадия ПОУГ	До начала лечения	15-й день курса лечения	3-й месяц курса лечения
Суммарные ПЗ в I КГ	II	$582,4 \pm 12,3$	$600,5 \pm 15,7$	$590,0 \pm 13,0$
	III	$273,7 \pm 36,7$	$287,3 \pm 35,1$	$280,1 \pm 34,2$
Суммарные ПЗ в II КГ	II	$584,8 \pm 7,5$	$595,1 \pm 9,3$	$583,1 \pm 8,0$
	III	$268,3 \pm 35,2$	$271,2 \pm 34,7$	$270,1 \pm 32,1$
Максимальное сужение ПЗ в I КГ	II	$27,9 \pm 1,8$	$22,1 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,6$
	III	$48,4 \pm 1,6$	$42,8 \pm 1,3$	$45,3 \pm 1,4$
Максимальное сужение ПЗ в II КГ	II	$26,8 \pm 1,6$	$24,3 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,5$
	III	$44,3 \pm 1,7$	$40,3 \pm 1,2$	$44,0 \pm 1,4$

Table 1
Dynamics of peripheral vision indicators

Indicator	Stage of POAG	Before treatment	15th day course of treatment	3th month course of treatment
Total field of view in I CG	II	$582,4 \pm 12,3$	$600,5 \pm 15,7$	$590,0 \pm 13,0$
	III	$273,7 \pm 36,7$	$287,3 \pm 35,1$	$280,1 \pm 34,2$
Total field of view in II CG	II	$584,8 \pm 7,5$	$595,1 \pm 9,3$	$583,1 \pm 8,0$
	III	$268,3 \pm 35,2$	$271,2 \pm 34,7$	$270,1 \pm 32,1$
Maximum narrowing of the field of view I CG	II	$27,9 \pm 1,8$	$22,1 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,6$
	III	$48,4 \pm 1,6$	$42,8 \pm 1,3$	$45,3 \pm 1,4$
Maximum narrowing of the field of view II CG	II	$26,8 \pm 1,6$	$24,3 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,5$
	III	$44,3 \pm 1,7$	$40,3 \pm 1,2$	$44,0 \pm 1,4$

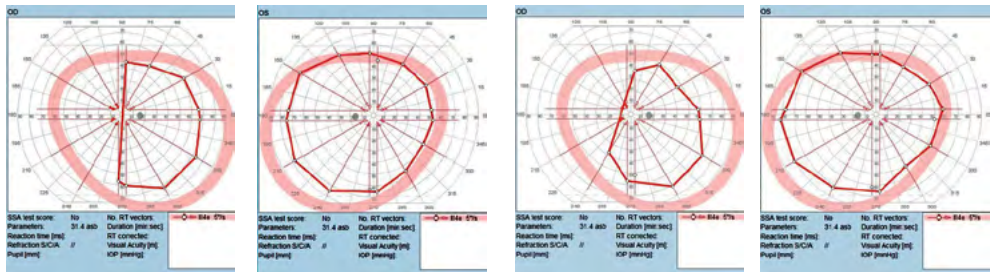


До лечения / Before course of treatment

После курса лечения / After course of treatment

Рис. 2. Кинетическая периметрия пациента В. из I КГ до и после курса лечения

Fig. 2. Kinetic perimetry of patient B from CG I before and after the course of treatment

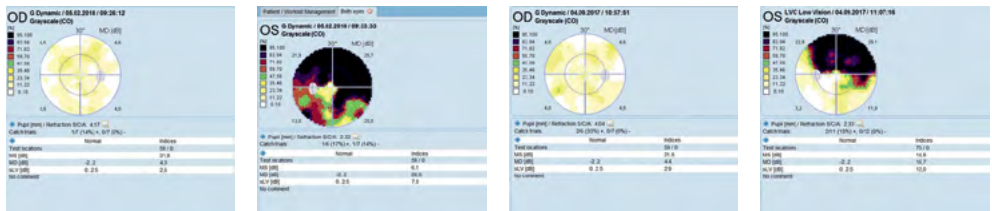


До лечения / Before course of treatment

После курса лечения / After course of treatment

Рис. 3. Кинетическая периметрия пациента К. из I КГ до и после курса лечения

Fig. 3. Kinetic perimetry of patient K from CG I before and after the course of treatment

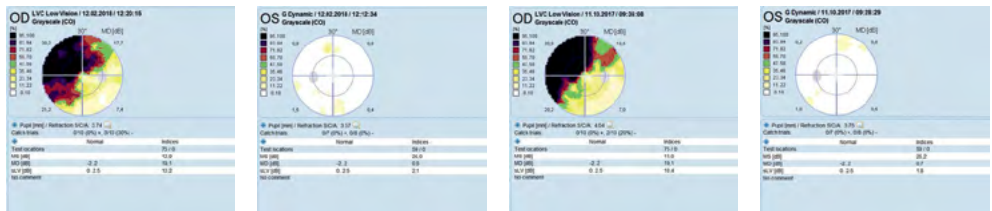


До лечения / Before course of treatment

После курса лечения / After course of treatment

Рис. 4. Статическая периметрия пациента Р. из I КГ до и после курса лечения

Fig. 4. Static perimetry of patient P from CG I before and after the course of treatment



До лечения / Before course of treatment

После курса лечения / After course of treatment

Рис. 5. Статическая периметрия пациента С. из I КГ до и после курса лечения

Fig. 5. Static perimetry of patient S from CG I before and after the course of treatment

Таким образом, после проведенного курса лечения в I КГ отмечалось значительное расширение периферических границ ПЗ (в среднем на $20,2 \pm 3,5$ ($P=0,015$) в носовых меридианах) и на $10,4 \pm 2,1$ ($P=0,013$) в остальных меридианах и сохранялось на протяжении последующих 3 месяцев.

Клинические примеры статической периметрии у пациентов I КГ до и после курса лечения представлены на рис. 4 и 5.

У пациентов I КГ отмечалось повышение светочувствительности сетчатки на 15-й день после проведенного курса лечения в среднем на $3,2 \pm 0,3$ dB ($P=0,15$), уменьшение размеров центральных и парацентральных скотом на $0,7 \pm 0,2$ dB ($P=0,08$). Данный результат сохранялся и при повторной периметрии через месяц. Через три месяца данные светочувствительности сетчатки в среднем были выше от первичного обследования на $2,7 \pm 0,1$ dB ($P=0,125$), а уменьшение центральных и парацентральных скотом на $0,51 \pm 0,04$ dB ($P=0,08$).

У пациентов II КГ отмечалось повышение светочувствительности сетчатки на 15-й день проведенного курса лечения в среднем на $1,2 \pm 0,6$ dB ($P=0,14$). Однако уменьшение размеров центральных и парацентральных скотом оказалось статистически недостоверно. Через месяц после повторного проведения статической периметрии светочувствительность была выше на $0,42 \pm 0,02$ dB ($P=0,12$), а через 3 месяца при повторном проведении исследования уже не отмечалось положительной динамики.

У всех пациентов по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) определялось уменьшение ширины перипапиллярного пояса нервных волокон до пограничных значений: у 10 (33,3%) пациентов – в назальных и нижних секторах, у 20 (66,6%) – во всех секторах, кроме темпорального. Средняя толщина нервных (Avg. RNFL) волокон была уменьшена в среднем до $59,1 \pm 10,3$ мкм ($P=5,63$). Горизонтальная (Horizontal C/D Ratio) и вертикальная (Vertical C/D Ratio) экскавации были расширены до $0,87 \pm 0,38$ ($P=1,03$). Отношение экскавации к площади ДЗН (Cup/Disk Area Ratio) – $0,58 \pm 0,07$ ($P=0,69$). Толщина слоя ганглиозных клеток (Avg. GCC) была в среднем уменьшена до $76,1 \pm 18,3$ ($P=4,23$). После проведенного лечения (через 15 дней, 1 месяц, 3–4 месяца) мы не зафиксировали у пациентов обеих клинических групп статистически достоверных изменений по данным ОКТ ДЗН.

Анализируя полученные данные лабораторных методов исследования крови у пациентов обеих клинических групп, мы не наблюдали грубых изменений. Все отклонения находились в пределах, характерных для многих пациентов данной возрастной категории. У 10 пациентов (33,3%) отмечались изменения в липидном обмене крови (повышение уровня холестерина и его фракций). Однако эти изменения не были критическими. У 9 человек (30%) отмечалось повышение протромбинового индекса до 100–105%. Пациенты были консультированы терапевтом.

Анализ полученных результатов лечения пациентов I КГ, получавших в комплексной терапии Кокарнит, свидетельствует об улучшении клинко-функциональных показателей и достаточно продолжительной позитивной динамике морфометрических показателей и зрительных функций в течение 3–4 месяцев. Наблюдалось повышение центральной остроты зрения, расширение периферических границ полей зрения, уменьшение размеров центральных и парацентральных скотом,

повышение светочувствительности сетчатки у пациентов. В то же время у пациентов II КГ, которым проводился стандартный курс лечения, подобные результаты были менее выражены.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные динамики в остроте зрения, изменений поля зрения и светочувствительности сетчатки у пациентов I КГ, в комплексной терапии которым назначался Кокарнит, свидетельствуют о повышении эффективности лечения ГОН под влиянием данного метаболического препарата. Кокарнит обладает свойствами прямого нейротропика, улучшающими при парентеральном применении метаболические процессы и трофику тканей глаза при проведении курса поддерживающей терапии. Наблюдаемый нами положительный эффект сохранялся в течение 3–4 месяцев, что позволяет сделать вывод о продолжительности действия Кокарнита. Необходимость в проведении повторных курсов лечения будет уточняться нами при анализе более отдаленных результатов. Установлена клиническая эффективность в комплексном лечении препарата Кокарнит, который способствует улучшению качества жизни и не вызывает побочных эффектов, требующих отмены терапии.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, обсуждение полученных результатов, редактирование – Пастух И.В.; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, обсуждение полученных результатов – Гончарова Н.А.; редактирование текста, обсуждение полученных результатов – Недзвецкая О.В.; дизайн исследования, написание и редактирование текста, обсуждение и математическая обработка полученных результатов – Чубенко И.О.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, vol. 90 (3), pp. 262–7.
2. Wilson MR, Martine JF. (1996) Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: Ritch R, Shield MB, Krupin T, editors. *The Glaucomas*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Yearbook Inc; pp. 121–133.
3. Kurysheva N.I. (2006) *Glaukonnaya opticheskaya nejropatiya* [Glaucoma optic neuropathy]. M.: MEDpress-inform, pp. 7–136.
4. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA (1995) Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 36, pp. 774–785.
5. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K (2000) Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patient with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol*, 130(5), pp. 597–605.
6. Flammer J, Orgul S, Costa VP (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 21(4), pp. 359–393.
7. Egorova E, Astahova Yu, Shchuko A (2008) *Nacional'noe rukovodstvo po glaukome* [National Guidelines for Glaucoma]. 137–154 pp.
8. Yakimenko S, Kostenko P (2017) Novyj kompleks metabolicheskikh veshchestv i vitaminov v lechenii ozhogov glaz i ih posledstvij [A new complex of metabolic substances and vitamins for the treatment of eyes burns and their consequences]. *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 7, no 2, pp. 247–254.
9. Melent'eva GA, Antonova LA (1985) *Farmaceuticheskaya himiya* [Pharmaceutical chemistry]. Moskva, 396–398 pp. (in Russian)
10. Morozkina T, Mojsayonok A (2002) *Vitaminy* [Vitamins]. Minsk: Asar, 13–72 pp. (in Russian)
11. Solyanikova O.V., Bernikova E.V., Ekgardt V.F. (2014) Dinamika zritel'nykh funkczij u bol'nykh pervichnoj otkry'tougol'noj glaukomoj s medikamentozno normalizovanny'm vnutriglazny'm davleniem [Dynamics of visual functions in patients with primary open-angle glaucoma with medically normalized intraocular pressure]. *Nacional'ny' zhurnal glaucoma*, no 2, pp. 50–58.

Поступила/Received: 28.05.2020

Контакты/Contacts: irina.chubenko2408@gmail.com

Кондратюк В.Е.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Kondratiuk V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Глазные проявления при системных васкулитах*

Eye Manifestations of Systemic Vasculitis

Резюме

Системный васкулит (СВ) – редкая, угрожающая жизни и зрению патология. Обзор литературы посвящен офтальмопатиям при СВ. Представлены наиболее характерные как симптомы, так и поражения глаз с частотой их выявления при различных СВ. Глазной аппарат поражается чаще при болезни Бехчета, гранулематозе с полиангиитом, артериите Такаюсу. Глазные манифестации могут быть первым симптомом ранее не выявленного СВ, позволяющим офтальмологу внести свой вклад в его диагностику. Склерит, кератит, увеит, передняя ишемическая оптическая нейропатия являются наиболее частыми глазными проявлениями; васкулит сетчатки, воспалительная инфильтрация орбитальной ткани – наиболее серьезными, угрожающими зрению манифестациями СВ. Учитывая увеличение лабораторных и инструментальных возможностей выявления офтальмологических маркеров СВ, улучшилась верификация данной патологии. Лечение СВ должно быть комплексным: сочетание местного и системного подходов. Риск ухудшения и потери зрения выше у пациентов, которым труднее вызвать ремиссию, и у пациентов с частыми рецидивами. Прогноз офтальмопатий при СВ зависит от локализации воспаления, типа, тяжести поражения глазных тканей и возможности применения иммунобиологической терапии. Использование анти-В-клеточной терапии или ингибиторов TNF- α в комбинации с глюкокортикостероидами улучшает прогноз при лечении СВ. Совместная работа офтальмологов и ревматологов детерминирует успех диагностики и лечения пациентов с СВ.

Ключевые слова: системный васкулит, офтальмопатия, увеит, слепота, глюкокортикостероиды.

Abstract

Systemic vasculitis (SV) is a rare, life- and eye- threatening pathology. A review of the literature is devoted to ophthalmopathies during SV. The most characteristic symptoms and eye lesions are presented with the frequency of their detection in various SV. Most often, the ocular apparatus is affected by Behcet's disease, granulomatosis with polyangiitis, Takayasu arteritis. Eye manifestations may be the first symptom of previously undetected SV, allowing the ophthalmologist to contribute to its diagnosis. Scleritis, keratitis, uveitis, anterior ischemic optic neuropathy are the most common

* На правах рекламы.

ocular manifestations; retinal vasculitis, inflammatory orbital tissue infiltration are the most serious manifestations of SV that threaten vision. Considering the increase in laboratory and instrumental possibilities for identifying ophthalmic markers of SV, verification of this pathology has improved. Treatment of SV should be comprehensive: a combination of local and systemic approaches. The risk of deterioration and loss of vision is higher in patients who are more difficult to cause remission and with a large number of disease recurrences. The prognosis of ocular manifestations of SV depends on the localization of inflammation, the type, and severity of lesion to the eye tissues and the possibility of using immunobiological therapy. The use of anti-B cell therapy or TNF- α inhibitors in combination with glucocorticosteroids significantly improved the prognosis for SV treatment. The collaborative work of ophthalmologists and rheumatologists determines the success of the diagnosis and treatment of patients with SV.

Keywords: systemic vasculitis, ophthalmopathy, uveitis, blindness, glucocorticosteroids.

Системные васкулиты (СВ) – широкий спектр заболеваний с клинико-патогенетической особенностью в виде ишемии и некроза тканей, вследствие сосудистого воспаления, клинику которых определяет тип, размер, локализация пораженных сосудов и активность системного воспаления [1, 2]. Сложность медицинской проблемы СВ обусловлена: низкой информированностью врачей разных специальностей, в т. ч. и офтальмологов, в связи с низкой заболеваемостью СВ; неопределенностью этиологии, неоднозначностью патогенеза, несовершенством классификации, оценки активности, течения; сложностью диагностики и некачественным прижизненным гистохимическим анализом биоптатов; длительной, не всегда эффективной терапией, сочетающейся с высокой частотой побочных эффектов. Большинство случаев СВ характеризуются неблагоприятным прогнозом, что определяется поражением внутренних органов, в частности и органа зрения с развитием слепоты [3].

Для СВ характерен широкий спектр поражений органа зрения: от кератосклерита, увеита, васкулита сетчатки, псевдотумора орбиты до развития миозита глазодвигательных мышц, глаукомы и слепоты. Патологические изменения органа зрения могут как предшествовать манифестации СВ, так и формироваться в процессе развития болезни. Поражения органа зрения иногда представляют локальные формы СВ (при гранулематозе с полиангиитом) [1]. Невзирая на все растущие инструментальные диагностические возможности, все еще сохраняются низкая настороженность врачей-офтальмологов касаясь выявления офтальмопатий при СВ, сложности выбора адекватного местного и системного лечения, проблемы взаимодействия с ревматологами, что послужило причиной для написания данной публикации.

Представляем особенности поражения глаз при различных СВ (табл. 1).

Гигантоклеточный артериит (ГКА) – гранулематозный артериит основных ветвей аорты, преимущественно экстракраниальных, с доминирующим поражением височной артерии. Дебют патологии отмечается у лиц старше 50 лет. Часто сочетается с ревматической полимиалгией. Частота выявления офтальмопатий около 20%. Для ГКА характерны следующие глазные симптомы: частичная или полная потеря зрения,

Таблица 1
Виды и частота офтальмопатий при системных васкулитах

Группы и вид СВ	Офтальмопатии и их частота, %
С поражением крупных сосудов	
Гигантоклеточный артериит (ГКА)	Потеря зрения (разной степени выраженности – 98), передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (80), переходящая слепота (31), окклюзия цилиоретинальной артерии (22) и центральной ретинальной артерии (14), боль в глазах (8), диплопия (6%), выпадение полей зрения, нарушение движения глазного яблока, поражение чаще одностороннее (до 70)
Артериит Такаясу (АТ)	Снижение зрения (30), ретинопатия Такаясу и гипертензивная ретинопатия (15), окулярный ишемический синдром (7), передняя ишемическая оптическая невропатия (ИОН) (3). Осложнения: катаракта, неоваскулярная глаукома, кровоизлияние в стекловидное тело и атрофия зрительного нерва
С поражением сосудов среднего калибра	
Узелковый полиартериит	Некроз конъюнктивы, аневризмы артерий глазного дна, склерит, периферический язвенный кератит (ПЯК), негранулематозный увеит, васкулит сетчатки, псевдотумор орбиты и окклюзия центральной ретинальной артерии, субгиалоидное кровоизлияние, интратретинальные геморрагии, экссудативная отслойка сетчатки
Болезнь Kawasaki	Конъюнктивит (50), острый двухсторонний передний увеит, помутнения стекловидного тела, отек диска зрительного нерва, поверхностный точечный кератит, дакриоцистит
С поражением сосудов мелкого калибра, ANCA-ассоциированные васкулиты	
Гранулематоз с полиангиитом	Поражение глазницы и придаточного аппарата: диффузная инфильтрация орбиты, гранулемы, дакриоаденит, псевдотумор орбиты, деструкция костных стенок глазницы – чаще при локализованных формах. Поражение конъюнктивы и фиброзной оболочки глазного яблока: субконъюнктивальные геморрагии, конъюнктивит, хемоз конъюнктивы, эписклерит, некротический склерит (50), склеромалия с перфорацией, передний увеит, кератит, кератопатия при экзофтальме, периферическая и центральная язва, перфорация роговицы – доминируют при системных изменениях. Поражение зрительного нерва; атрофия и неврит n. opticus, отек диска зрительного нерва, передняя ишемическая нейропатия. Экссудативная отслойка, тромбоз артерии сетчатки, окклюзия сосудов, обструкция носослезного протока, флегмона или мукоцеле слезного мешка, птоз
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Конъюнктивит, эписклерит, ПЯК, увеит, склерит, окклюзия артерий сетчатки, ИОН, мультифокальная хориоидная ишемия
Микроскопический полиангиит	ПЯК, склерит, передний увеит (меньше 30)
Иммунокомплексные	
Криоглобулинемический васкулит	Склерит, ПЯК, ишемия переднего сегмента с развитием неоваскуляризации радужки, Purtscher-ретинопатия, васкулит и отслойка сетчатки (редко)
Васкулит Шенлейна – Геноха	Эписклерит, передний увеит и кератит (очень редко)
Гипокомplementемический уртикарный васкулит	Офтальмологические осложнения у 20–30% пациентов. Конъюнктивит, увеит, эписклерит, ирит, склерит, васкулит глазного нерва и сетчатки, слепота

Окончание табл. 1

Васкулиты сосудов разного калибра	
Болезнь Бехчета	Гипопион (85–90%), передний (3,2–37%), задний (21,7–56%) или генерализованный (5,3–75,1%) увеиты – преимущественно двухсторонний, васкулит сосудов сетчатки (55%), ишемический некроз сетчатки
Синдром Когана	Язвенный интерстициальный кератит, увеит, эписклерит (часто 38%), папиллит, задний увеит, хориоретинит, витрит, ретинальный васкулит, закрытоугольная форма глаукомы, невропатия зрительного нерва, экзофтальм. Процесс чаще бинокулярный и может приводить к слепоте

Table 1
Types and frequency of ophthalmopathies during systemic vasculitis

Groups and type of SV	Ophthalmopathies and their frequency,%
With the lesion of large vessels	
Giant cell arteritis (GCA)	Vision loss (varying severity – 98), anterior ischemic optic neuropathy (80), transitory blindness (31), occlusion of the cilioretinal artery (22) and central retinal artery (14), eye pain (8), diplopia (6%), loss of visual fields, eyeball movement disorder, the lesion is more often one-sided (up to 70)
Takayasu arteritis (TA)	Visual impairment (30), Takayasu retinopathy and hypertensive retinopathy (15), ocular ischemic syndrome (7), anterior ischemic optic neuropathy (ION) (3). Complications: cataract, neovascular glaucoma, vitreous hemorrhage and optic atrophy
With the lesion of the medium caliber vessels	
Polyarteritis nodosa	Conjunctival necrosis, fundus arterial aneurysm, scleritis, peripheral ulcerative keratitis (PUC), non-granulomatous uveitis, retinal vasculitis, orbital pseudotumor and occlusion of the central retinal artery, subhyaloid haemorrhage, intraretinal haemorrhages, exudative retinal detachment
Kawasaki disease	Conjunctivitis (50), acute bilateral anterior uveitis, opacification of the vitreous body, optic nerve edema, superficial punctate keratitis, dacryocystitis
With vascular lesions of small caliber, ANCA-associated vasculitis	
Granulomatosis with polyangiitis	Lesion of the orbit and adnexa: diffuse infiltration of the orbit, granuloma, dacryoadenitis, pseudotumor of the orbit, destruction of the orbit bony walls – more often with localized forms. Lesion to the conjunctiva and fibrous membrane of the eyeball: subconjunctival hemorrhages, conjunctivitis, conjunctival chemosis, episcleritis, necrotic scleritis (50), scleromalacia with perforation, anterior uveitis, keratitis, keratopathy with exophthalmos, peripheral and central ulcers, perforation of the cornea – dominate during systemic changes. Lesion to the optic nerve as a result of compression by the tissues of the orbit, ischemia; atrophy of the optic nerve, neuritis n. opticus, edema of the optic disc, anterior ischemic neuropathy. Lesion to blood vessels and other structures: exudative detachment, retinal artery thrombosis, vascular occlusion, obstruction of the nasolacrimal duct, phlegmon or mucocele of the lacrimal sac, ptosis
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Conjunctivitis, episcleritis, PUC, uveitis, scleritis, retinal artery occlusion, ION, multifocal choroid ischemia
Microscopic polyangiitis	PUC, scleritis, anterior uveitis (less than 30)
Immunocomplex	
Cryoglobulinemic vasculitis	Scleritis, PUC, anterior segment ischemia with the development of neovascularization of the iris, Purtscher-retinopathy, vasculitis and retinal detachment (rarely)
Vasculitis Chenlyn Genoch	Episcleritis, anterior uveitis and keratitis (very rare)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis	Ophthalmic complications in 20-30% of patients. Conjunctivitis, uveitis, episcleritis, iritis, scleritis, vasculitis of the optic nerve and retina, blindness
Vasculitis of vessels with various calibers	
Behcet's syndrome	Hypopion (85–90%), anterior (3.2–37%), posterior (21.7–56%) or generalized (5.3–75.1%) uveitis – mainly bilateral, retinal vasculitis (55%), ischemic necrosis of the retina
Cogan syndrome	Ulcerative interstitial keratitis, uveitis, episcleritis (often 38%), papillitis, posterior uveitis, chorioretinitis, vitritis, retinal vasculitis, angle-closure glaucoma, optic neuropathy, exophthalmos. The process is often binocular and can lead to blindness

переменяющаяся слепота – amaurosis fugax, диплопия и глазодвигательные нарушения [4]. При этом потеря зрения может выявляться в дебюте заболевания, что требует незамедлительной терапии. Внезапная, «новая» головная боль, боль при пальпации кожи головы, боль в мышцах плечевого пояса, ассоциируемая со значительным повышением острофазового показателя воспаления – СОЭ, положительные

результаты биопсии височной артерии, в сочетании с глазными симптомами, требуют безотлагательного осмотра офтальмолога и назначения глюкокортикостероидов (ГКС). Офтальмолог может выявить такие изменения: артериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия – наиболее частая детерминанта (характеризуется интенсивным мелово-белым отеком диска зрительного нерва), паралич глазодвигательных нервов, окклюзии центральной артерии сетчатки или ее ветвей, ишемия хориоидеи. Уже при наличии диплопии, глазодвигательных нарушений (оценивается как осложненный ГКА) следует назначить преднизолон в дозе 60 мг/сутки, а при угрозе потери зрения или перемежающейся слепоте в анамнезе – пульс-терапию 1 г метилпреднизолона в/в капельно № 3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в суточной дозе 60 мг вместе с ингибиторами протонной помпы, препаратами кальция и витамином Д и, при необходимости, бисфосфонатами (для профилактики гастроэнтерологических осложнений и остеопороза соответственно). Следует отметить, что дозу ГКС следует снижать постепенно (с 60 мг/сутки до полного исчезновения всех симптомов, далее снижать на 10 мг каждые 2 недели до дозы 20 мг, дальше на 2,5 мг ежемесячно до 10 мг/сутки, далее на 1 мг ежемесячно) с мониторингом клинических симптомов и лабораторной активности [2, 5].

Артериит Такаюсу (АТ) – СВ, характеризующийся прогрессирующим гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей. При АТ клиника определяется поражением крупных артерий. Офтальмологическая симптоматика присуща для большей половины пациентов и обусловлена вторичной артериальной гипертензией; хронической ишемией сетчатки и хориоидеи. Наиболее характерными жалобами являются кратковременное бинокулярное нарушение зрения. При этом преходящая монокулярная слепота для АТ, в отличие от атеросклероза, не является характерной и свидетельствует о поражении каротидных артерий с формированием синдрома обкрадывания глазничной артерии. Доминирующими поражениями глаз при АТ считают следующие: гипертоническая ангиоретинопатия (24%), хроническая ишемическая ретинопатия (17%), асимметрия сосудов глазного дна (12%), треугольный синдром Амалрика (6%), неоваскуляризация глазного дна и диска зрительного нерва (6%), катаракта (4%), окклюзия центральной артерии сетчатки, спонтанный пульс центральной артерии сетчатки, рubeоз радужки (2%) [6, 7].

Лечение АТ основывается на назначении преднизолона – по 40–60 мг/сут до достижения клинико-лабораторной ремиссии (до 3 месяцев), затем дозу постепенно снижают до поддерживающей (5–7,5 мг/сут). Если ремиссия на ГКС не достигнута, добавляют метотрексат в средней дозе 15–20 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг/нед (для профилактики фолатной недостаточности не ранее чем через сутки после приема метотрексата). В случае неэффективности терапии и при наличии противопоказаний для назначения ГКС назначают циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут [2]. Офтальмологическое лечение – симптоматическое.

Узелковый полиартериит (УП) – редкий некротизирующий СВ по типу сегментарного поражения артерий мелкого и среднего калибра с образованием тромбозов, аневризм с кровотечением и инфаркта

пораженных органов. Каждый пятый пациент с УП имеет глазные проявления патологии. Наиболее частые офтальмологические проявления в дебюте УП: аневризмы артерий глазного дна, периваскулярные инфильтраты и тромбоз центральной артерии сетчатки. Васкулиты хориоидеи и сетчатки, некроз конъюнктивы, периферический язвенный кератит (ПЯК), склерит, негранулематозный панuveит, псевдотумор орбиты и окклюзия центральной ретинальной артерии, отслойка сетчатки могут формироваться в любой период заболевания, обуславливая ухудшение прогноза и инвалидизацию пациентов [8, 9].

Болезнь Кавасаки (БК) – СВ, при котором поражаются крупные, средние и мелкие артерии; сочетается с кожно-слизистым лимфатическим синдромом. Часто поражаются коронарные артерии. Присущее детям до 5 лет. Основные офтальмологические проявления при БК: неэкссудативный бульбарный конъюнктивит и увеит. Передний увеит составляет 30–40%, задний увеит – 40–50%, промежуточный увеит – 10–20% и диффузный увеит – 5–10%. Некоторые исследователи рассматривают передний увеит при БК как ранний диагностический маркер и способ оценки эффективности лечения, а также с целью профилактики прогрессирования поражения венечных артерий [10]. У пациентов с БК реже могут встречаться поверхностно-точечный кератит, помутнение стекловидного тела, изменения хориоидеи и сетчатки, папиллит, субконъюнктивальное кровоизлияние и макулярный отек [11]. Редко встречается дакриоцистит и орбитальный миозит.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – системный гранулематозно-некротизирующий васкулит сосудов мелкого калибра, с преимущественным поражением верхних и нижних дыхательных путей, почек, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA). ГПА манифестирует с клиники патологии орбиты в 8–86% случаев. Частота офтальмопатий при ГПА колеблется от 16 до 78% [1]. В 30% случаев поражение глазного аппарата является единственным проявлением локальной формы ГПА [12]. Слепота развивается в 8–37% случаев [13]. Основные клинические проявления – боль, гиперемия и отек век, диплопия, экзофтальм, гиперемия, эфферентный дефект зрачка, ухудшение остроты зрения или слепые пятна в поле зрения. У пациентов с ГПА чаще всего определяют склерокератит и воспалительную инфильтрацию глазницы [14]. Частота выявления патологии орбиты – от 15 до 60%, при этом у каждого третьего пациента – двухсторонняя [15]. Гранулематозное воспаление мягких тканей орбиты связано с воспалением придаточных пазух носа [14]. Ретробульбарные гранулематозные массы сдавливают сосудисто-нервный пучок, что может привести к атрофии зрительного нерва с необратимым ухудшением зрения. Гранулематозные массы могут вызвать разрушение костных структур орбиты. Ретроспективный анализ показал, что поражение глаз при ГПА диагностируется в 50% случаев; у 5,3% воспалительные заболевания глаз приводили к постоянной потере зрения. Наиболее распространенными офтальмопатиями являются: орбитальные образования, эписклерит/конъюнктивит и склерит. Предложены три типа орбитальной патологии при ГПА: 1) орбитальная масса без первичного поражения слезной железы, 2) дакриoadенит, 3) экстраокулярный миозит. Пациенты с орбитальной

массой без поражения слезной железы характеризуются более высокой частотой системных проявлений, тяжелым клиническим течением, нередко связанными с другими офтальмологическими проявлениями (некротический склерит, ограничение подвижности глаз, периферический язвенный кератит, разрушение стенок орбиты), относительно неблагоприятным исходом с высоким уровнем осложнений (атрофия зрительного нерва, анофтальм, косоглазие, потеря зрения). Дакриоденит при ГПА имеет наиболее благоприятный прогноз [16].

Фиброзные изменения тканей орбиты приводят к фиброзу зрительного нерва, поражению экстраокулярных мышц с последующим нарушением моторики, ретракции, энтофтальму. Внезапная боль с билатеральным нарушением моторики глаза являются основными клиническими проявлениями орбитального миозита. Причина ухудшения зрения – ишемическая невропатия, в основе которой лежит васкулит задних цилиарных сосудов или центральной артерии сетчатки [17]. У пациентов с ГПА частым глазным проявлением считается поражение переднего сегмента. Конъюнктивит с петехиями, гранулемами, изъязвлениями, синдромом сухого глаза встречается у 16% пациентов [18]. Склерит и периферический язвенный кератит в 12–20% случаев является первым симптомом, указывающим на ГПА. Склерит и кератит в основном двухсторонние [19]. Передний увеит при ГПА встречается редко и часто связан с кератосклеритом [15].

Диагноз ГПА определяется на основе клиники, лабораторных исследований, результатов методов визуализации и, если возможно, биопсии тканей пораженного органа. Важным в диагностике является осмотр офтальмолога. Для ГПА фундаментальными дифференциально-диагностическими признаками зрительной дисфункции являются:

- афферентный зрачковый дефект – расширение зрачка при направлении на него света (норма – сужение);
- бинокулярная диплопия – при осмотре двумя глазами есть, тогда как при осмотре одним глазом – исчезает.

Значимым лабораторным диагностическим критерием являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела – ANCA. Обнаружение ANCA-антител в плазме, обычно подтипа с-ANCA (к протеиназе 3), происходит в дебюте болезни у половины пациентов, в фазе генерализации – 90%. Чувствительность и специфичность обследования на с-ANCA – 90% и прямо зависит от активности ГПА, являясь одним из критериев оценки эффективности лечения [20]. Все же следует отметить, что титры с-ANCA не всегда свидетельствуют об активности офтальмопатии при ГПА. Более того, при изолированной (глазной) форме титры ANCA могут быть отрицательными [17]. Верификация ретро-орбитальной массы или склерита без определения ANCA у пациентов с ГПА следует считать грубой ошибкой офтальмолога! Методы визуализации являются важным дополнением к диагностике в случае поражения придаточных пазух носа и при орбитальной форме ГПА. Рентгенологические исследования могут выявить инфильтрацию орбиты, утолщение или фиброз зрительного нерва и экстраокулярных мышц, эрозию орбитальной стенки, но при этом не являются специфическими [14]. Гистологическое исследование гранулемы, не только орбиты, но и любого пораженного органа – «золотой стандарт» диагностики ГПА [21].

Лечение ГПА детерминируется тяжестью органических поражений, активностью заболевания, возрастом пациента и его сопутствующей патологией. Лечение ГПА поэтапное. Сначала индукционная, затем поддерживающая терапия. Применяется комбинированная иммуносупрессивная терапия. Циклофосфамид с метилпреднизолоном являются препаратами первого выбора. При быстро прогрессирующих или молниеносных формах ГПА рекомендуют пульс-терапию. Начальные дозы метилпреднизолона – 1 мг/кг/сут и циклофосфамида – 2 мг/кг/сут. Азатиоприн может быть альтернативой циклофосфамиду, но он менее эффективен, особенно в острой фазе заболевания. Метотрексат, циклоспорин А и мофетил микофенолат используют для поддержания ремиссии [22]. Иммунобиологическая терапия: инфликсимаб и ритуксимаб – наиболее мощный инструмент, который может вызывать и поддерживать ремиссию при тяжелых формах ГПА [23]. Лечение ритуксимабом сравнимо с циклофосфамидом и применяется в случае резистентности к последнему, при этом имеет меньшую частоту побочных эффектов. Пациенты, получающие ритуксимаб, характеризуются большей частотой ответа и меньшей вероятностью прогрессирования заболевания. Все пациенты, получавшие ритуксимаб, и лишь 30% пациентов, принимавших циклофосфамид, достигли ремиссии или ответа на лечение [24]. Следует отметить, что фиброзная форма ГПА рефрактерна к иммуносупрессивной терапии. Показано, что длительное лечение инфликсимабом у пациентов с двухсторонним поражением орбиты приводит к положительным результатам, что нельзя отметить при терапии этанерцептом [25].

Лечение ГПА, как и других СВ, медикаментозное и хирургическое контролируется ревматологом и осуществляется при консультативной помощи врачей других специальностей. Местная терапия при локальных (глазных) формах ГПА, проводимая офтальмологом, имеет ограниченный эффект без применения общей терапии. Рекомендуется лечить воспаление переднего отдела глаза НПВП и ГКС в форме капель или мазей. В выборе локальной терапии предпочтение отдается НПВП над ГКС, так как первые можно применять более длительно, избегая развития катаракты. Глазные капли Индоколлир® 0,1% – единственный в Украине 0,1% раствор индометацина топического действия с высокой проникающей способностью и хорошей переносимостью. Индоколлир® 0,1% обладает выраженным пролонгированным, анальгетическим и противовоспалительным действием. Имеет хорошую переносимость и простой способ применения – по 1 капле 4 раза в день. При наличии некротического склерита или инфильтрации роговицы рекомендуется применять антибактериальные препараты, иногда в сочетании с ГКС или циклоспорином А в форме капель [13]. Особое внимание следует уделить выбору местных антибактериальных препаратов. Флоксал® капли глазные (0,3%-ный раствор офлоксацина) обладает широким спектром антибактериального действия, применяется по 1 капле 4 раза в день. Высокая эффективность и профиль безопасности препарата, хорошая переносимость обеспечивают значительную приверженность пациентов к лечению. Монотерапию офлоксацином можно сравнить по эффективности с терапией комбинации цефазолина и тобрамицина. Следует отметить, что выраженное сужение или перфорация роговицы или

склеры может устраняться с помощью цианоакрилатного клея, покрывающего конъюнктиву, склерального имплантата или кератопластики пораженной ткани [26]. При объемных гранулемах орбиты рекомендуется применять декомпрессию орбиты [27]. Катаракта и вторичная глаукома являются осложнениями как офтальмологических проявлений ГПА, так и длительной терапии ГКС. Большинство исследователей рекомендуют проводить хирургическое вмешательство в период ремиссии ГПА при условии увеличения суточных доз препаратов в течение 1 месяца, но это требует дальнейших исследований [15]. Применение ГКС периокулярно может привести к формированию некроза склеры, что обусловило отсутствие их в рекомендациях для местной терапии ГПА.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра. Сочетается с бронхиальной астмой и эозинофилией. У пациентов с ЭГПА определяется широкий спектр офтальмологических проявлений (в порядке от наиболее к наименее частым проявлениям): окклюзия центральной артерии или вены сетчатки, ишемическая оптическая невропатия, узелковое поражение конъюнктивы, эписклерит, ПЯК, увеит, склерит, мультифокальная хориоидная ишемия, орбитальный миозит, проптоз, дакриoadенит, васкулит / инфаркт сетчатки / отек сетчатки, паралич черепных нервов и амавроз. Ишемический васкулит сопряжен с пожилым возрастом пациентов, односторонними поражениями, необходимостью в иммуносупрессивной терапии и с меньшей вероятностью ответа на терапию [28]. Исследователи отмечают, что глазные манифестации при ЭГПА редкие, но могут распространяться на все сегменты глаза и орбиты. Наиболее частые формы поражения глаз: окклюзия сетчатки, конъюнктивит и псевдоопухли глаз с различной степенью экссудации [29].

Микроскопический полиангиит (МП) – некротизирующий васкулит преимущественно мелких сосудов при отсутствии иммунных депозитов. Типичным является сочетание некротизирующего гломерулонефрита с геморрагическим альвеолитом. У пациентов с МП частота поражения глаз не превышает 30%. Верифицируют такие глазные поражения: конъюнктивит, ПЯК, иридоциклит, склерит, васкулит сетчатки с развитием слепоты, при этом процесс чаще двухсторонний [30, 31].

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, при котором поражаются мелкие сосуды, сочетается с сывороточной криоглобулинемией. Характерны такие глазные проявления: передний увеит, склерит, ПЯК и ишемия переднего сегмента с развитием неоваскуляризации радужки (ассоциируют преимущественно со смешанной криоглобулинемией II типа), неоваскулярная глаукома (связана с криоглобулинемией I типа), Purtscher-ретинопатия, васкулит и отслойка сетчатки (редко) [32–34].

Васкулит Шенлейна – Геноха, или геморрагический васкулит (ГВ), – васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды. При ГВ поражение глазного аппарата является редким явлением, при этом, если офтальмопатия развивается, то процесс чаще двухсторонний. Офтальмолог у пациента с ГВ может выявить следующие патологические изменения: рецидивирующий передний гранулематозный или

негранулематозный увеит, цистойдный макулярный отек, вторичную переднюю ишемическую оптическую невропатию, эписклерит и кератит. Имеет место особенность симптоматической терапии. Необходимо обратить внимание, что внутриглазное введение ингибитора эндотелиального фактора роста сосудов может быть альтернативой ГКС в случаях двустороннего цистойдного макулярного отека, связанного с ГВ [35, 36].

Гипокомплементемический уртикарный васкулит – заболевание кожи, характеризующееся появлением волдырей с гистологическими особенностями лейкоцитокластического васкулита, которые сохраняются более суток и часто разрешаются с сохранением остаточных явлений. Могут сопровождаться системными симптомами, в т. ч. болью в глазах и снижением остроты зрения. При данном СВ у пациентов могут выявляться тяжелый двусторонний склерит, конъюнктивит, увеит, эписклерит, васкулит глазного нерва и сетчатки с развитием слепоты, что требует незамедлительной коррекции [37, 38].

Болезнь Бехчета (ББ) – СВ неясной этиологии с хроническим течением, характеризующийся рецидивами язв в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз и других органов и систем. Офтальмопатия при ББ, в отличие от других СВ, представляет собой один из важнейших диагностических критериев заболевания, наличие которого у пациента обеспечивает набор 2 баллов из 4 необходимых для верификации диагноза. Часто выявление поражения глаз связано с плохим прогнозом [39]. Увеит является наиболее распространенным глазным проявлением при ББ. Дебют ББ с поражением глаз отмечается у каждого пятого пациента или может возникнуть через 2–3 года после манифестации экстраокулярных признаков. Риск развития слепоты в течение первых пяти лет заболевания колеблется от 15 до 25%, формируется вследствие поражения макулы или васкулита сетчатки. Офтальмопатии чаще двусторонние, рецидивирующие. Передний увеит в большинстве случаев сочетается с задним. Передний увеит всегда негранулематозный, иногда связан с гипопионом. Поражение задних отделов может включать наличие гиалита, васкулита сетчатки, преимущественно венозного и часто окклюзирующего, макулярный отек и/или очаг некротизирующего ретинита. Задний увеит при ББ имеет худший прогноз для зрения, чем передний. Характерная особенность гипопиона при ББ – это его высокая подвижность: при наклоне головы пациента вперед он растекается по задней поверхности роговицы, при наклоне головы назад – стекает на поверхность радужки. Пациенты мужского пола с более молодым возрастом дебюта поражения глаз имеют более высокий риск потери зрения со временем. Осложнения увеита при ББ: отек и дегенерация макулы, катаракта, задние и периферические передние синехии, вторичная глаукома, деформация радужки и/или ее атрофия, атрофия сетчатки / зрительного нерва, частичная окклюзия вен сетчатки, ирит или неоваскуляризация и отслойка сетчатки, паралич экстраокулярных мышц.

Основными целями в лечении пациентов с ББ с увеитом являются быстрое подавление внутриглазного воспаления, сохранение зрения и предупреждение рецидивов. Поражение задних отделов глаза требует комбинированного применения системных ГКС и иммуносупрессивных препаратов. Среди иммунодепрессантов преимущество имеет

азатиоприн. Однако такое лечение не всегда эффективно, особенно при наличии тяжелого увеита с пониженной остротой зрения или васкулита сетчатки. Это требует коррекции стратегии лечения и применения иммунобиологической терапии – анти-TNF- α или интерферона α , которые значительно улучшают прогноз пациентов [40].

Синдром Когана (СК) – это редкий СВ с вариабельным поражением сосудов, характеризующийся обязательным сочетанием офтальмологических симптомов и аудиовестибулярных расстройств, которые часто приводят к слепоте и глухоте. Присуще молодому возрасту. Изменения со стороны органа зрения носят преимущественно двухсторонний характер, чаще протекают благоприятно [41]. Традиционные офтальмопатии при СК: язвенный интерстициальный кератит (доминирует при типичной форме), передний и задний увеит, эписклерит и склерит, папиллит и ретинальный васкулит, осциллопсия (при атипичных формах) [42].

Для оценки клинической активности СВ принимают во внимание симптомы, которые имеют место на момент осмотра пациента и возникли или прогрессировали в течение последнего месяца. Используемый Бирмингемский индекс клинической активности СВ (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) имеет лишь один из девяти блоков, где оценивается поражение глаз (конъюнктивит – 1 балл, склерит/эписклерит – 2 балла, увеит, отек / геморрагии сетчатки – 6 баллов, ретро-орбитальная гранулема – 6 баллов, при условии максимума 6 баллов), что необходимо учитывать ревматологу и офтальмологу.

Перечень необходимых исследований для пациента при подозрении на СВ или оценки эффективности терапии (табл. 2):

- 1) общий анализ крови и мочи;
- 2) биохимический анализ крови (креатинин, трансаминазы, КФК), СРБ, общий белок и белковые фракции; коагулограмма;
- 3) серологические исследования на сифилис, маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, при необходимости – цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна – Барр;
- 4) иммунологические исследования: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, общая активность комплемента и его фракций C_3 и C_4 , криоглобулины, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – антитела к протеиназе-3 и антитела к миелопероксидазе (С-ANCA и Р-ANCA соответственно);
- 5) ЭКГ и доплер-эхокардиография;
- 6) рентгенологическое исследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа, орбиты, УЗИ органов брюшной полости, почек и малого таза, при необходимости компьютерная или магниторезонансная томография;
- 7) биопсия пораженных тканей с морфологическим анализом;
- 8) селективная ангиография или аортография (при необходимости).

Перечень обследований офтальмолога при подозрении на наличие СВ: общее офтальмологическое исследование, биомикроскопия, офтальмоскопия, офтальмотонометрия, лазерная флуорометрия, флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым, оптическая когерентная томография и определение полей зрения, УЗИ глаз (по необходимости). Оценка степени воспаления и активности переднего увеита (по числу клеток в передней камере) по критериям группы SUN.

Таблица 2
Особенности специфической диагностики системных васкулитов

Группы и вид СВ	Диагностика
Гигантоклеточный артериит (ГКА)	СОЭ, СРБ, биопсия височной артерии, цветное доплер-УЗИ височной артерии с высокой разрешающей способностью, магнитно-резонансная томография (МРТ)
Артериит Такаясу (АТ)	СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ангиография, КТ органов грудной клетки, ультразвуковая доплерография, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография
Узелковый полиартериит	HBsAg, HBV, СОЭ, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), C ₃ и C ₅ компоненты комплемента, биопсия, микроскопия мочевого осадка, ангиография
Болезнь Kawasaki	СОЭ, доплер-эхокардиография, ЭКГ
Гранулематоз с полиангиитом	C-ANCA, СОЭ, СРБ, ЦИК, креатинин, рентгенологические исследования верхних и нижних дыхательных путей, биопсия (легкого, почек или глазницы)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Эозинофилия, P-ANCA, СОЭ, СРБ, рентгенологические исследования органов грудной клетки, биопсия
Микроскопический полиангиит	C-ANCA, P-ANCA, СОЭ, СРБ, микроскопия мочевого осадка, креатинин, рентгенологические исследования, биопсия почек
Криоглобулинемический васкулит	Криоглобулины в сыворотке II, III типов, креатинин, HBV, HCV
Васкулит Шенлейна – Геноха	IgA в сыворотке крови, СОЭ, СРБ, антиген фактора фон Виллебранда, биопсия
Гипокомplementемический уртикарный васкулит	анти-C ₁ q-антител, активность комплемента и его фракций – комплемент C ₁
Болезнь Бехчета	HLA-B51, тест патергии (в области предплечья в 4 точках делается укол стерильной иглой. Через 24–48 часов на месте укола возникает папула или пустула до 2 мм в диаметре, исчезающая через 3–4 дня)
Синдром Когана	СОЭ, СРБ, МРТ головного мозга, тональная аудиометрия

Table 2
Distinctive features of the systemic vasculitis specific diagnosis

Groups and type of SV	Diagnostics
Giant cell arteritis (GCA)	ESR, C-reactive protein (CRP), temporal artery biopsy, high-resolution color Doppler ultrasound of the temporal artery, magnetic resonance imaging (MRI)
Takayasu arteritis (TA)	ESR, CRP, IL-6, arteriography, CT of the chest, ultrasound dopplerography, computed tomography (CT), positron emission tomography
Polyarteritis nodosa	HBsAg, HBV, ESR, circulating immune complexes (CICs), C ₃ and C ₅ complement components, biopsy, urinary sediment microscopy, angiography
Kawasaki disease	ESR, Doppler echocardiography, ECG
Granulomatosis with polyangiitis	C-ANCA, ESR, CRP, CEC, creatinine, X-ray examination of the upper and lower respiratory tract, biopsy (lung, kidney or eye/hole)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Eosinophilia, P-ANCA, ESR, CRP, chest x-ray, biopsy
Microscopic polyangiitis	C-ANCA, P-ANCA, ESR, CRP, urinary sediment microscopy, creatinine, X-ray, kidney biopsy
Cryoglobulinemic vasculitis	Cryoglobulins in serum of type II, III, creatinine, HBV, HCV
Vasculitis Chenlyn Genoch	Serum IgA, ESR, CRP, von Willebrand factor antigen, biopsy
Hypocomplementemic urticarial vasculitis	anti-C1q antibodies, complement activity and its fractions – complement C1
Behcet's syndrome	HLA-B51, pathergy test (in the forearm at 4 points, a sterile needle is injected. After 24–48 hours, a papule or pustule up to 2 mm in diameter appears at the injection site, disappearing after 3–4 days)
Cogan syndrome	ESR, CRP, brain MRI, tonal audiometry

Следует отметить высокую распространенность среди пациентов с СВ сухого кератоконъюнктивита (СК) или синдрома сухого глаза (ССГ). ССГ – многофакторное заболевание поверхности глаза с потерей гомеостаза слезной пленки и симптомами глазных нарушений. Пациенты жалуются на чувство сухости, песка и жжения в глазах, отсутствие или малое количество слез. Нестабильность слезной пленки и ее гиперосмолярность, воспаление и повреждение поверхности глаза с нейросенсорными нарушениями – те патогенетические механизмы, на которые может позитивно влиять 0,24%-ный раствор гиалуроната натрия. В лечении ССГ, наряду с глазными каплями Индоколлир® 0,1%, можно использовать Артелак® Сплеск – офтальмологический раствор с высоким содержанием гиалуроната натрия (0,24%). Он является уникальным инструментом в руках у офтальмолога из-за высокой гидрофильности, возможности поддержания толстого слоя слезной пленки и стабилизации ее, быстрого и естественного увлажнения и успокоения сухой слизистой оболочки глаза. Без консервантов – не вызывает раздражения, обеспечивая хорошую переносимость. pH сбалансирован на уровне естественной слезной пленки. В случае подозрения на синдром сухого глаза – оценка окраски глаз и проба Ширмера.

Общие принципы лечения СВ. Терапия зависит от варианта СВ и включает 3 этапа: индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии в дозах, приводящих к стойкой клинико-лабораторной ремиссии; поддержание ремиссии с помощью длительной (до 2 лет) терапии иммуносупрессантами и лечение рецидивов.

Основные группы лекарственных препаратов, которые применяют при лечении СВ:

- ГК (преднизолон, метилпреднизолон) – препараты первой линии;
- цитостатические препараты (циклофосфамид, азатиоприн, микофенолат мофетила, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин);
- иммунобиологические препараты (ритуксимаб, ингибиторы ФНО- α , тоцилизумаб и др.);
- плазмаферез при криоглобулинемическом СВ;
- внутривенный человеческий иммуноглобулин;
- противовирусные препараты для лечения СВ, ассоциированных с вирусами гепатита В и С.

Иммунобиологическая терапия может вызывать парадоксальные офтальмологические проявления: макулопатию, васкулопатию, сходные с изменениями при системной красной волчанке или саркоидозе [43].

Прогноз при СВ определяется степенью поражения органов с помощью расчета индекса повреждения (Damage index в баллах), значение которого может уменьшаться на фоне терапии. Оценивается каждый глаз отдельно. Клинический признак должен присутствовать у пациента на протяжении не менее 6 месяцев. Однако при расчете этого индекса сегодня учитываются только формирование катаракты, изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва (все по 1 баллу), что не может считаться корректным, так как при различных СВ спектр клинических проявлений гораздо шире.

Таким образом, своевременная диагностика СВ офтальмологом может снизить заболеваемость и смертность пациентов, что требует знаний широкого спектра вероятных офтальмологических проявлений при данной патологии, рекомендуемых обследований и современного комплексного лечения. Для диагностики СВ и контроля эффективности и безопасности лечения следует обеспечить сотрудничество офтальмолога с ревматологом, оториноларингологом, нефрологом, дерматологом, рентгенологом и гистологом. Каждый пациент с СВ должен быть осмотрен офтальмологом как в дебюте заболевания, так и в процессе лечения с целью оптимизации терапии, улучшения прогноза и качества жизни.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

RAF FLO-UA2008-174-01

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Říhová E., Svozilková P., Brichová M. (2019) Ocular Manifestations of Granulomatosis With Polyangiitis. *Cesk Slov Oftalmol*, vol. 74, no 5, pp. 167–174. doi: 10.31348/2018/5/1.
2. Hellmich B., Agueda A., Monti S. (2020) 2018 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Large Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis*, vol. 79, no 1, pp. 19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
3. Durel C.A., Hot A., Trefond L. (2019) Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 58, no 9, pp. 1565–1573. doi:10.1093/rheumatology/kez071.
4. De Smit E., O'Sullivan E., Mackey D.A., Hewitt A.W. (2016) Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*, vol. 254, no 12, pp. 2291–2306.
5. Dasgupta B., Borg F.A., Nassan N. (2010) BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no 8, pp. 1594–1597. doi: 10.1093/rheumatology/keq039a.
6. Peter J., David S., Danda D. (2011) Ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*, vol. 31, pp. 1170–1178.
7. Neß T., Schmidt W. (2019) Augenbeteiligung bei Großgefäßvaskulitis (Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis) [Eye involvement in large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu's arteritis)]. *Ophthalmologie*, vol. 116, no 9, pp. 899–914. doi: 10.1007/s00347-019-00959-9.
8. Vingopoulos F., Karagiotis T., Palioura S. (2020) Bilateral interstitial keratitis, erythema nodosum and atrial fibrillation as presenting signs of polyarteritis nodosa. *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 18:100619. Published 2020 Feb 21. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100619.
9. Hsu C.T., Kerison J.B., Miller N.R. (2001) Choroidal infarction, anterior ischemic optic neuropathy, and central retinal artery occlusion from polyarteritis nodosa. *Retina*, vol. 21, pp. 348–351.
10. Madhusudan S., Singh S., Suri D. (2014) Acute anterior uveitis as the presenting feature of Kawasaki disease. *Indian J. Pediatr.*, vol. 81, pp. 415–420.
11. Lee K. J., Kim H. J., Kim M. J. (2016). Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. *Korean journal of pediatrics*, vol. 59, no 4, pp. 174–177. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.4.174>.
12. Harper, S.L., Letko, E., Samson, C.M. (2001) Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J. Rheumatol*, vol. 28, no 5, pp. 1025–1032.
13. Soukiasian S.H. (2011) *Wegeners granulomatosis in Foster et Vitale: Diagnosis and treatment of uveitis*. Saunders Company, Philadelphia, pp. 661–672.
14. Pakalniskis M.G., Berg A.D., Policeni B.A. (2015) The Many Faces of granulomatosis with polyangiitis: A review of the head and neck imaging manifestations. *Am J Roentgeno*, vol. 205, no 6, pp. 619–629.
15. Kubaisi B., Abu Samra K., Foster C.S. (2016) Granulomatosis with polyangiitis: an updated review of ocular disease manifestation. *Intractable Rare Dis Res*, vol. 5, no 2, pp. 61–69.
16. Ismailova D.S., Abramova J.V., Novikov P.I. (2018) Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, vol. 256, no 9, pp. 1751–1756. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9. Epub 2018 May 30.
17. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. (1992) Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, vol. 116, no 6, pp. 488–498.
18. Fortney A.C., Chodosh J. (2002) Conjunctival ulceration in recurrent Wegener granulomatosis. *Cornea*, vol. 21, no 6, pp. 623–624.
19. Jabs D.A., Mudun A., Dunn J.P. (2000) Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*, vol. 130, no 4, pp. 469–476.
20. Durel C.A., Hot A., Trefond L. (2019) Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 58, no 9, pp. 1565–1573. doi: 10.1093/rheumatology/kez071.PMID: 30887055.
21. Muller K., Lin J.H. (2014) Orbital granulomatosis with polyangiitis: clinical and pathological findings. *Arch Pathol Lab Med*, vol. 138, no 8, pp. 1110–1114.
22. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A. (2008) Azathioprine or methotrexat maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med*, vol. 359, no 26, pp. 2790–2803.

23. Lasave A.F., You C., Ma L. (2018) Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina*, vol. 38, no 2, pp. 395–402.
24. Berti A., Kronbichler A. (2019) Orbital masses in ANCA-associated vasculitis: an unsolved challenge? *Rheumatology (Oxford)*, vol. 58, no 9, pp. 1520–1522. doi: 10.1093/rheumatology/kez136.
25. Svozilková P., Řihová E., Brichová M. (2006) Infliximab v léčbě Wegenerovy granulomatózy. *Cesk Slov Oftalmol*, vol. 62, no 4, pp. 280–286.
26. Pakrou N., Selva D., Leibovitch I. (2006) Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*. Vol. 35, no 5, pp. 284–292.
27. Santiago Y.M., Fay A. (2011): Wegener's granulomatosis of the orbit: a review of clinical features and updates in diagnosis and treatment. *Semin Ophthalmol*, vol. 26, no 4–5, pp. 349–355.
28. Akella S.S., Schlachter D.M., Black E.H. (2019) Ophthalmic Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): A Systematic Review of the Literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, vol. 35, no 1, pp. 7–16. doi: 10.1097/IOP.0000000000001202.PMID: 30134390.
29. Atili A., Richter C., Bahn E. (2013) Ocular manifestations of Churg-Strauss syndrome: review article and case report. *Ophthalmologe*, vol. 110, no 11, pp. 1051–7. doi: 10.1007/s00347-013-2815-0.
30. Diaz-Valle D., Gomez-Gomez A., Pascual-Martin A. (2016) Bilateral Scleritis and Retinal Vasculitis in Microscopic Polyangiitis. *Ophthalmology*, vol. 123, no 12, p. 2553. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.050.
31. Hara A., Ohta S., Takata M. (2007) Microscopic polyangiitis with ocular manifestations as the initial presenting sign. *Am J Med Sci*, vol. 334, no 4, pp. 308–310. doi:10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8c6.
32. Nicholson L., Sobrin L. (2013) Anterior uveitis secondary to type II essential cryoglobulinemia. *J. Ophthalmic Inflamm Infect*, vol. 3, no 1, p. 56. Published 2013 Jul 25. doi: 10.1186/1869-5760-3-56.
33. Yang C.H., Qureshi A.A., Churchill W.H. (2014) Long-term plasmapheresis in conjunction with thalidomide and dexamethasone for the treatment of cutaneous ulcers and neovascular glaucoma in recalcitrant type I cryoglobulinemia. *JAMA Dermatol*, vol. 150, no 4, pp. 426–428. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8700.
34. Salah S., Imbeau L., Le Lez M.L. (2014) Scleritis and retinal vasculitis associated with a type II mixed cryoglobulinemia. *QJM*, vol. 107, no 7, pp. 585–586. doi: 10.1093/qjmed/hct235.
35. Pan D., Cui X., Zhu W. (2020) Effect of intraocular anti-VEGF on cystoid macular edema associated with Henoch-Schonlein purpura—a case report. *BMC Ophthalmol*, vol. 20, no 1, p. 79. Published 2020 Feb 28. doi: 10.1186/s12886-020-01351-x.
36. Kaur S., Maheshwari A., Aneja S. (2012) Henoch-Schönlein purpura with uveitis: an unusual case and review of literature. *Rheumatol Int*, vol. 32, no 12, pp. 4057–4059. doi:10.1007/s00296-011-2087-4.
37. Buck A., Christensen J., McCarty M. (2012) Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome A Case Report and Literature Review. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, vol. 5, no 1, pp. 36–46.
38. Roy K., Talukdar A., Kumar B., Sarkar S. (2013) Case Report Hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: a mimicker of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.*, bcr2013009082. Published 2013 May 22. doi:10.1136/bcr-2013-009082.
39. Desbois A.C., Terrada C., Cacoub P. (2018) Ocular manifestations in Behçet's disease. *Rev Med Interne*, vol. 39, no 9, pp. 738–745. doi: 10.1016/j.revmed.2018.02.022.
40. van der Houwen T., van Laar J. (2020) Behçet's Disease, and the Role of TNF- α and TNF- α Blockers. *Int J Mol Sci*, vol. 21, no 9, E 3072. doi: 10.3390/ijms21093072.
41. Morova N.A., Kropotina T.V., Arbutova Y.V. (2016) Cogan's Syndrome: Success of Immunosuppressive Therapy. *Rheumatology Science and Practice*, vol. 54, no 5, pp. 598–600.
42. Pagnini I., Zannin M.E., Vittadello F. (2012) Clinical features and outcome of Cogan syndrome. *J. Pediatr.*, vol. 160, no 2, pp. 303–307.
43. You C., Sahawneh H.F., Ma L., Kubaisi, B. (2017) A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*, vol. 11, pp. 257–265. doi:10.2147/OPHTH.S121734.

Поступила/Received: 31.08.2020

Контакты/Contacts: kondratiuk_v@ukr.net

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.026>
УДК 617.75-052.63-085.849.19-085-036.8

Гузун О.В., Храменко Н.И., Духаер Шакир, Бушуева Н.Н.
Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной
академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина

Guzun O., Khramenko N., Dukhayer Shakir, Bushueva N.
Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine, Odessa, Ukraine

Лазерная стимуляция при нутриентной поддержке в лечении аккомодативной астенопии у студентов с вегетативной дисфункцией

Laser Stimulation with Nutrient Support in the Treatment of Accommodative Asthenopia in Students with Autonomic Dysfunction

Резюме

Цель. Оценить эффективность курса лазерной стимуляции и нутриентной терапии в лечении студентов с аккомодативной астенопией, осложненной вегетодисфункцией.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование и лечение 44 студентов с астенией (88 глаз) в возрасте от 18 до 27 лет с признаками аккомодативной астенопии. Первая группа – 23 студента (46 глаз) и 2-я группа – 21 (42 глаза). Всем студентам был проведен курс лазеростимуляции (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.

Результаты и обсуждение. Курс диодной лазерной стимуляции и применение витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте в течение 3 месяцев у студентов с аккомодационной астенопией и вегетативной дисфункцией нормализует тонус внутриглазных сосудов на 24,6%, восстанавливает резервы аккомодации у 70,6%, зрительную работоспособность у 78,9%, за счет уменьшения максимальной и минимальной площади зрачков во время аккомодационной конвергенции на 14,4% и 15,4% согласно данным пупиллографии происходит нормализация баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС, иннервирующей цилиарную мышцу. На фоне приема Нутроф® Форте уменьшаются проявления астении у 60,1% студентов по визуальной аналоговой шкале астении VAS-A на 27,3%, нормализуется состояние вегетативной нервной системы по шкале оценки вегетативных расстройств – на 20% и индексу Кердо – на 32%.

Выводы. Курс диодной лазерной стимуляции и применение витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте в течение 3 месяцев позволяет улучшить общее самочувствие и профессиональную активность студентов с астенопией и вегетативной дисфункцией, создает условия для улучшения здоровья, повышения качества обучения и улучшения карьерных возможностей.

Ключевые слова: нарушение аккомодации, пупиллография, диодная лазерная стимуляция, нутриентная поддержка, Нутроф®.

Abstract

Purpose. To evaluate the effectiveness of a course of laser stimulation and nutritional therapy in the treatment of students with accommodative asthenopia complicated by autonomic dysfunction.

Materials and methods. We performed comprehensive examination of 44 students (88 eyes), aged 18 to 27, with accommodative asthenopia. There were two groups: group 1, 23 students (46 eyes); group 2, 21 students (42 eyes). All eyes (1st and 2nd group) underwent 10 every-day sessions of diode laser stimulation (LS) (wavelength, 650 nm; irradiance, 0.4 mW/cm²; t=300 s). Nutrof® Forte was recommended additionally for students of 2nd group after LS, with scheme 1 capsule 1 time per day for 3 months, for a comparative assessment of the effectiveness of treatment.

Results and discussion. The course of laser stimulation and the use of Nutrof® Forte vitamin-antioxidant complex for 3 months in students with accommodative asthenopia and autonomic dysfunction normalized intraocular vessels tone by 24.6%, restored the accommodation reserves in 70.6% of students, visual ability to work in 76.5% students, and due to reducing the maximum and minimum pupil area during accommodative convergence by 14.4% and 15.4% according to pupillography normalized the balance of the functioning of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous systems innervating the ciliary muscle, and also reduced asthenia in 60.1% of students under Visual Analogue Scale of Asthenia (VAS-A) by 27.3%, normalized autonomic nervous system state under the Autonomic Disorders Assessment Scale – by 20% and the Kerdo index – by 32%.

Conclusions. The course of laser stimulation and the use of Nutrof® Forte vitamin-antioxidant complex for 3 months in students with accommodative asthenopia and autonomic dysfunction allow improve the general health and professional activity of students, reducing asthenopia with autonomic dysfunction creates conditions for improving health, improving the quality of learning and discovery career opportunities.

Keywords: accommodation disorder, pupillography, diode laser stimulation, nutrient support, Nutrof®.

■ ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях ряд факторов внешней среды, интенсификация и перестройка методов обучения, малоподвижный образ жизни, компьютеризация способствуют увеличению количества заболеваний и функциональных нарушений отдельных органов и систем у студентов. Качественная профессиональная подготовка студентов невозможна без их активной учебно-трудовой, познавательной деятельности, что требует от студентов мобилизации воли, психофизических и духовных сил.

Астенопия (от греч. *asthenes* – слабый и *ops* – глаз) является главным звеном в «синдроме информационной усталости». У лиц с астенопией могут развиваться как местные вегетативные расстройства – на уровне зрительного анализатора (нарушение в аккомодационно-конвергентно-зрачковой системе), так и центральные – снижается активность ориентировочных реакций, психоэмоциональное состояние становится неустойчивым (А.В. Шелегина, 2010). Распространенность астенопии

среди студентов, по данным А.А. Yekta с соавт. (2017), составила 71,2%, 40,6% и 19,7% на основании имеющихся 1, 2 и 3 симптомов соответственно [1]. Развивающиеся изменения в аккомодационном аппарате глаза приводят к нарушению аккомодативной и ослаблению фузионной конвергенции [2]. Эта отрицательная динамика усиливается ухудшением кровотока в цилиарной мышце, нарушениями в механизмах регуляции вегетативных сегментарных образований, явлениями дистонии сосудов мозга, преимущественно парасимпатического типа, на фоне снижения тонуса симпатической нервной системы.

Вегетативные расстройства являются одной из актуальных проблем современной медицины. Синдром вегетативной дисфункции (ВД), согласно Международной классификации болезней, принадлежит к группе нарушений и расстройств нервной системы.

ВД страдают до 90% подростков и людей активного возраста [3]. ВД обнаруживают у 71% студентов [4]. До сих пор нет единого мнения о патогенезе нарушений тонуса сосудов при ВД. Данные последних лет свидетельствуют, что при ВД имеют место выраженные нарушения сосудистой регуляции и метаболизма. ВД может развиваться вследствие наследственной предрасположенности в результате воздействия эмоциональных стрессов, в периоды гормональных перестроек организма (период полового созревания), как результат физических, умственных и эмоциональных перегрузок.

Сегодня хорошо известны свойства витаминов как биологических катализаторов, оказывающих влияние на обмен веществ, физическое и психическое развитие студентов и обеспечивающих защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [5]. В настоящее время в продаже имеется большое количество мультивитаминов – препаратов, содержащих практически полный набор важнейших микронутриентов. Наше внимание привлек препарат Нутроф® Форте, являющийся диетической добавкой к пище, содержащий витамины с антиоксидантными свойствами и микроэлементы, каротиноиды лютеин и зеаксантин, омега-3 незаменимые жирные кислоты, экстракт винограда *Vitis Vinifera*, содержащий 5% ресвератрола, обладающий антиоксидантным, нейро-, кардио- и вазопротекторным действием.

J.M. Stringham с соавт. (2017) показали, что длительное употребление каротиноидов приводит к значительному повышению оптической плотности макулярного пигмента, уменьшению напряжения и усталости глаз, а также улучшению качества сна [6].

Наши предыдущие исследования показали, что ресвератрол нормализует тонус внутриглазных сосудов [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая важность здоровья глаз в успешном образовании и влиянии астиопии на зрительную деятельность, снижение которой приводит к ухудшению обучения и снижению качества жизни студентов, мы поставили цель оценить эффективность курса лазерной стимуляции и нутриентной терапии в лечении студентов с аккомодативной астиопией, осложненной вегетодисфункцией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование и лечение 44 студентов с астенией (88 глаз) в возрасте от 18 до 27 лет с признаками аккомодативной астении. Первая группа – 23 студента (46 глаз) и 2-я группа – 21 (42 глаза). 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 4 и более часов в день. Не было статистических различий между студентами с астенией обеих групп по возрасту, полу, физическим упражнениям, курению или употреблению алкоголя ($P > 0,05$).

Всем студентам был проведен курс лазеростимуляции (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 был рекомендован здоровый образ жизни (дозированная зрительная нагрузка; гимнастика для глаз; сбалансированное питание; отказ от алкоголя и курения; физическая активность и полноценный сон).

Учитывая наличие у студентов астенических и астенических жалоб, мы посчитали необходимым проведение как офтальмологического обследования, так и оценки уровня функционирования вегетативной нервной системы.

Функционально-диагностическое обследование до и после 3 месяцев 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/t_1 , %) по данным компьютерной реоофтальмографии (РОГ). Исследование зрачковых реакций производилось с помощью компьютерного пупиллографа «ОК2» [8, 9].

При проведении исследования применялись следующие методы оценки вегетодисфункции:

- Шкала оценки вегетативных расстройств, оценивающая 11 признаков вегетативной дистонии [10, 11].
- Расчет вегетативного индекса Кердо (ВИК):
$$\text{ВИК} = (1 - Д / \text{ЧСС}) \times 100,$$
где ВИК – вегетативный индекс Кердо,
Д – величина диастолического давления;
ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.
Методы оценки астении:
- Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) астении. Балл 0 соответствовал отсутствию утомляемости, в 10 баллов оценивалась максимальная утомляемость.
- Визуальная аналоговая шкала астении VAS-A (a Visual Analogue Scale measuring fatigue), дает возможность получить количественную оценку субъективной тяжести состояния по трем параметрам: психическая астения, соматическая астения, нарушение социального функционирования. Шкала ранжирована от 0 (очень хорошее

самочувствие) до 10 (чрезмерное истощение) таким образом, что более высокий балл свидетельствует о большей выраженности астении.

С помощью этих шкал возможно при минимальных затратах времени обследовать большое количество студентов. Следует отметить, что работа с опросниками не вызывает затруднений и позволяет студентам самим оценивать уровень выраженности астении.

Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Результаты выражали как число, процент (%), используя таблицы частот; среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Нормальность непрерывного распределения данных была проверена с помощью теста Шапиро – Уилка. Полученные результаты анализировались с использованием непараметрического теста Уилкоксона, рангового корреляционного анализа Спирмена (r_s). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные обследования 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). Снижение отрицательного сферического компонента оптимальной коррекции отмечено в 29,5% (1-я группа) и 30,2% (2-я группа) случаев, в среднем на 0,27 дптр в обеих группах (табл. 1).

Отмечено улучшение функционального состояния аккомодационного аппарата глаза. Нормальные показатели РА восстановлены в 51,1% (на 0,16 дптр) и 70,6% (на 1,06 дптр, $p < 0,05$) случаев соответственно.

Таблица 1

Динамика показателей зрительного анализатора у студентов на фоне применения Нутроф® Форте (группа 2) и в группе контроля (группа 1)

Показатели	Группы			
	1 (n=46)		2 (n=42)	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
Острота зрения, усл. ед.	0,97±0,016	0,98±0,013	0,96±0,014	1,0
P	>0,05		>0,05	
Резервы аккомодации, дптр	0,95±0,24	1,11±0,23	0,94±0,21	2,0±0,31
P	>0,05		<005	
(RQ, ‰)	2,81±0,13	2,98±0,14	2,93±0,11	3,12±0,09
P	p>0,05		p>0,05	
(α/t_v , ‰)	25,53±1,23	22,74±1,25	24,82±1,25	18,71±0,75
P	>0,05		<005	
Пупиллография:	24,1±1,14	23,8±1,26	23,2±1,14	20,2±1,11
Smax, мм ²	p>0,05		p<005	
Smin, мм ²	18,4±1,51	17,6±3,37	19,2±0,91	16,2±1,14
P	>0,05		<005	

Примечания:

RQ, ‰ – объемное пульсовое кровенаполнение глаза;

α/t_v , ‰ – показатель эластотонических свойств сосудов глаза;

p – уровень значимости различий.

Table 1
Dynamics of indicators of the visual analyzer among students on the background of Nutrof® Forte application (group 2) and in the control group (group 1)

Parameters studied	Groups (number of eyes)			
	1 (n=46)		2 (n=42)	
	Before treatment	After 3 months	Before treatment	After 3 months
Visual acuity	0.97±0.016	0.98±0.013	0.96±0.014	1.0
P	>0.05		>0.05	
Reserves of accommodation, dioptries	0.95±0.24	1.11±0.23	0.94±0.21	2.0±0.31
P	>0.05		<0.05	
(RQ, ‰)	2.81±0.13	2.98±0.14	2.93±0.11	3.12±0.09
P	p>0.05		p>0.05	
(α/t ₁ , ‰)	25.53±1.23	22.74±1.25	24.82±1.25	18.71±0.75
P	>0.05		<0.05	
Pupillography:	24.1±1.14	23.8±1.26	23.2±1.14	20.2±1.11
S max, mm ²	p>0.05		p<0.05	
S min, mm ²	18.4±1.51	17.6±3.37	19.2±0.91	16.2±1.14
P	>0.05		<0.05	

Notes:

RQ, ‰ – volumetric pulse blood filling of the eye;

α/t₁, ‰ – index of elastotonic properties of eye vessels;

Pupillography: S max, mm² – maximum pupil area; S min, mm² – minimum pupil area;

p – the level of significance of the differences.

При осмотре глазного дна у всех студентов обеих групп был отмечен сосудистый спазм.

По данным РОГ через 3 месяца обследования значимых изменений кровообращения отмечено не было. Однако следует отметить значимое – на 24,6% (с 24,82±1,25% до 18,71±0,75%) – снижение тонуса внутриглазных сосудов у студентов на фоне приема витаминно-антиоксидантного комплекса, в 1-й группе этот показатель (α/t₁) не претерпел существенных изменений, эти данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями, где показано, что витаминно-антиоксидантный комплекс с ресвератролом (1 мг) нормализует тонус внутриглазных сосудов [12].

Недостаточное кровоснабжение является одним из основных механизмов, приводящих к ослаблению аккомодации. В исследованиях Т.Н. Киселевой с соавт. (2013) было показано значимое увеличение реографического коэффициента на 66% и снижение симптомов астенопии после курса транссклеральной лазеростимуляции цилиарного тела [13]. Лазерное излучение различных параметров эффективно как у студентов с астенопией и вегетодисфункцией, так и у пациентов с возрастными поражениями сетчатки в зависимости от морфофункциональных показателей [14].

По данным пупиллографии через 3 месяца после курса лечения во время аккомодационной конвергенции в группе с Нутроф® Форте отмечено значимое уменьшение максимальной площади зрачков на 14,4% (с 23,2±1,14 до 20,2±1,11) мм² и минимальной – на 15,4% (с 19,2±0,91 до 16,2±1,14) мм². Наблюдения через 3 месяца показали нормализацию баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС, иннервирующей цилиарную мышцу, в группе студентов на фоне применения витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте.

В 1-й группе студентов через 3 месяца значимых изменений не отмечено.

По данным анкетирования уменьшение зрительного утомления – астенопии, улучшение четкости, яркости изображения, повышение зрительной работоспособности через 3 месяца было отмечено в 23,5% и 78,9% ($p < 0,05$) случаев соответственно в 1-й и 2-й группах.

По данным анкетирования уменьшение астенических жалоб, снижение утомляемости, раздражительности, потливости ладоней, повышение концентрации внимания и общей работоспособности через 3 месяца определялось в 84,2% – во 2-й и 70,6% – в 1-й группе.

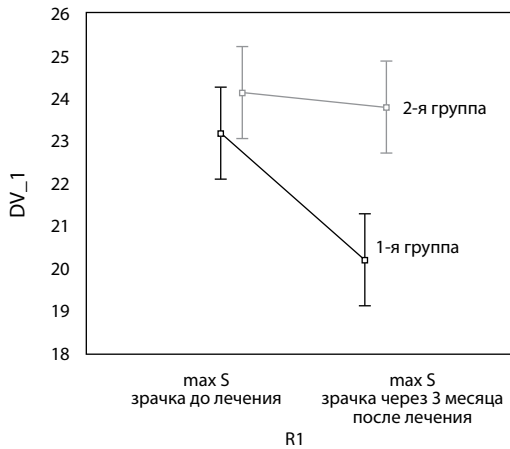


Рис. 1. Динамика максимальной площади зрачков во время аккомодационной конвергенции до и через 3 месяца лечения в 1-й и 2-й группах студентов

Fig. 1. Dynamics of the maximum pupils area during accommodative convergence before and after 3 months of treatment in the 1st and 2nd groups of students

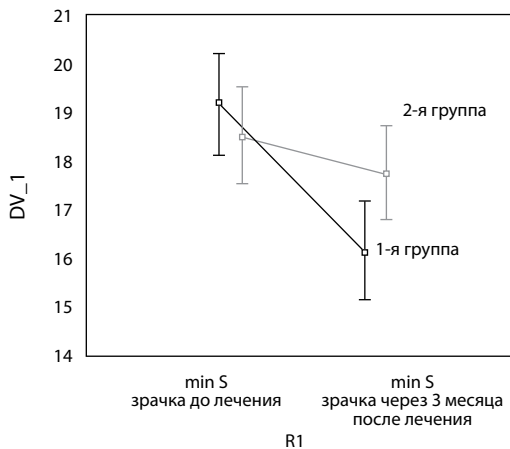


Рис. 2. Динамика минимальной площади зрачков во время аккомодационной конвергенции до и через 3 месяца лечения в 1-й и 2-й группах студентов

Fig. 2. Dynamics of the minimum pupils area during accommodative convergence before and after 3 months of treatment in the 1st and 2nd groups of students

Авторы E.R. Bovier и B.R. Hammond (2015) в своем рандомизированном плацебо-контролируемом 4-месячном исследовании показали, что скорость визуальной обработки у молодых здоровых людей увеличивается под влиянием лютеина и зеаксантина [15].

В первые месяцы наблюдения вегетативные дисфункции имели место в обеих группах, причем по шкале ВАШ в первой группе средний балл равнялся 4,89 и во второй – 4,94 (табл. 2). К 3-му месяцу наблюдения он сохранялся у 94,7% и 82,4% студентов соответственно, и его тяжесть по шкале ВАШ имела тенденцию к снижению в 1-й группе на 4,5%, а во 2-й (группе Нутроф® Форте) он значительно снизился на 27,3% ($p < 0.05$).

По шкале оценки вегетативных расстройств, оценивающей 11 признаков вегетативной дистонии, в начале обследования было отмечено повышение показателя в обеих группах до $29,95 \pm 1,57$ балла – в 1-й группе и до $28,88 \pm 1,8$ балла – во 2-й, через 3 месяца обследования данные шкалы показали незначительное снижение на 10,5% в 1-й группе и значимое на 20% снижение во 2-й – до $24,06 \pm 1,2$ балла, что практически стабилизирует и нивелирует признаки вегетативной дисфункции.

Интерпретируя данные вегетативного индекса, можно отметить у всех наблюдаемых студентов преобладание симпатического влияния вегетативной нервной системы, и в среднем этот показатель составил

Таблица 2
Динамика показателей астении и вегетодисфункции у студентов на фоне приема Нутроф® Форте и в группе контроля

Показатели	Группы			
	1 (n=46)		2 (n=42)	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
Визуальной аналоговой шкалы астении VAS-A	4,89±0,24	4,68±0,23	4,94±0,21	3,88±0,19
P	>0,05		<005	
Шкалы оценки вегетативных расстройств	29,95±1,64	27,11±1,34	28,88±1,79	24,06±1,19
P	>0,05		<005	
Вегетативного индекса Кердо	18,32±1,29	17,11±1,21	16,94±1,3	12,83±1,25
P	>0,05		<005	

Примечание: p – уровень значимости различий.

Table 2
Dynamics of asthenia and vegetative dysfunction indicators in students of the 1st control group and 2nd group (with Nutrof® Forte supplementation)

Parameters studied	Groups (number of eyes)			
	1 (n=46)		2 (n=42)	
	Before treatment	After 3 months	Before treatment	After 3 months
Visual analogue scale for asthenia VAS-A	4.89±0.24	4.68±0.23	4.94±0.21	3.88±0.19
P	>0.05		<0.05	
Autonomic Disorders Assessment Scales	29.95±1.64	27.11±1.34	28.88±1.79	24.06±1.19
P	>0.05		<0.05	
Kerdo vegetative index	18.32±1.29	17.11±1.21	16.94±1.3	12.83±1.25
P	>0.05		<0.05	

Note: p – the level of significance of the differences.

18,32±1,29 – в 1-й группе и 16,94±1,3 – во 2-й. Через 3 месяца при проведении повторного обследования была отмечена тенденция к снижению вегетативного индекса Кердо в 1-й группе на 7%, а во 2-й группе – значительное снижение ВИК на 32,3% ($p < 0,05$). В результате у студентов второй группы этот индекс через 3 месяца терапии с Нутроф® Форте оказался всего на 12,8% выше полного вегетативного равновесия (эйтонию) в сердечно-сосудистой системе.

Таким образом, при приеме витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте снизилась активность симпатического звена вегетативной нервной системы, данные ВИК приблизились к нормотонии. Это можно объяснить влиянием омега-3 жирных кислот на вегетативную нервную систему, что проявляется в виде повышения вагального тонуса и уменьшения риска аритмий [15].

В процессе анализа выявлено, что на фоне поддерживающего курса витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте в течение 3 месяцев определяется умеренная позитивная корреляционная связь между улучшением кровенаполнения внутриглазных сосудов и повышением остроты зрения и РА ($r_s = 0,45$, $r_s = 0,34$, $p < 0,01$ соответственно); высокая корреляционная связь между улучшением кровенаполнения внутриглазных сосудов и уменьшением показателей вегетативных расстройств по шкале их оценки, а также нормализацией показателя вегетативного индекса Кердо ($r_s = 0,76$, $r_s = 0,65$, $p < 0,05$ соответственно). Обратная корреляционная связь тонуса внутриглазных сосудов и показателя вегетативных расстройств ($r_s = 0,59$, $p < 0,05$). Курс лечения способствовал уменьшению максимальной и минимальной площади зрачков при аккомодационной конвергенции, что свидетельствовало о нормализации сегментарного вегетативного баланса и характеризуется корреляционной связью со зрительными функциями: показателями визометрии и резервов аккомодации ($r_s = -0,35$, $r_s = 0,31$, $p < 0,05$ соответственно).

Наши данные согласуются с данными литературы, в которых была выявлена умеренная корреляционная связь между хорошим сном, психическим статусом и потреблением зеленых листовых овощей у пользователей компьютера с астенопией [16]. А также с данными о влиянии лютеина и зеаксантина на увеличение скорости визуальной обработки (временной контрастной чувствительности) у молодых здоровых людей в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании авторов E.R. Bovier и B.R. Hammond (2015) [17] и повышение эффективности передачи нейронных сигналов в зрительном анализаторе [18], а также улучшение когнитивной функции у молодых здоровых людей [19].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение витаминно-антиоксидантного комплекса Нутроф® Форте в течение 3 месяцев у студентов с аккомодационной астенопией и вегетативной дисфункцией нормализует тонус внутриглазных сосудов на 24,6%, восстанавливает резервы аккомодации у 70,6%, зрительную работоспособность у 78,9%, а за счет уменьшения максимальной и минимальной площади зрачков во время аккомодационной конвергенции на 14,4% и 15,4% по данным пупиллографии происходит нормализация баланса функционирования симпатической и парасимпатической части ВНС, иннервирующей цилиарную мышцу. Также на фоне приема

Нутроф® Форте уменьшаются проявления астении у 60,1% студентов по визуальной аналоговой шкале астении VAS-A на 27,3%, нормализуется состояние вегетативной нервной системы по шкале оценки вегетативных расстройств – на 20% и индексу Кердо – на 32%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Yekta A.A., Khabazkhoob M., Hashemi H., Ali S.B., Ostadimoghaddam H., Najafi A., Heravian J. (2017) The prevalence of asthenopia and its determinants in a population of university students. *Acta Ophthalmologica*, vol. 95. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2017.0F008>.
2. Evtushenko A., Kozak L., Kochina M. (2016) Otsenka struktury mezhdru funktsionalnymi pokazatelyami operatorov pri zritelnom kontakte [The assessment of connection structure between the functional indexes of PC operators during the visual work with factor models' use]. *Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika*, no 185, pp. 60–76.
3. Manak N., Gayduk V. (2001) Svyaz mezhdru funktsionalnoy i organicheskoy patologiyey v kardiologii [Connection between functional and organical pathology in cardiology]. *Zdravookhraneniye*, no 12, pp. 24–26.
4. Hashemi H., Saatchi M., Yekta A., Ali B., Ostadimoghaddam H., Nabovati P., Aghamirsalam M., Khabazkhoob M. (2019) High Prevalence of Asthenopia among a Population of University Students. *J Ophthalmic Vis Res.*, vol. 14, no 4, pp. 474–482. Published online 2019 Oct 24. doi: 10.18502/jovr.v14i4.5455
5. Namazova L., Gromova O. (eds.) (2003) *Vitaminy i mineraly v sovremennoy klinicheskoy meditsine. Vozmozhnosti lechebnykh i profilakticheskikh tekhnologiy* [Vitamins and minerals in the contemporary clinical medicine. Opportunities of healing and prophylactical technologies]. Moscow: KMK. (in Russian).
6. 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, no 7, pp. 47. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods6070047>.
7. Konovalova N., Khramenko N., Guzun O. (2016) Effektivnost konservativnogo lecheniya i stabilizatsii zritelnykh funktsiy u bolnykh vozrastnoy degeneratsiyey makuly [Efficiency of conservative treatment and stabilization of visual functions of patients with age-related macular degeneration]. *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 2, no 6, pp. 240–248.
8. Bushuieva N., Duhaer Shakir, Kulbida M., Slobodiansky S. (2017) Osobennosti zrachkovykh reaktsiy s uchedom balansa vegetativnoy innervatsii organa zreniya u zdorovykh detey i podrostkov [Features of pupillary reactions, taking into account the balance of the autonomic innervation of the organ of vision in healthy children and adolescents]. *Ophthalmology. Eastern Europe*, vol. 7, no 5, pp. 524–531.
9. Bushuieva N., Ushan O., Duhaer Shakir (2005) *Sposib diahnostiki porushen' akomodatsiyno-zinychnoy systemy. Deklaratsiyniy patent na korynsnu model' № 6231 A61F9/00 15.04.2005. Biul. № 4* [Method for diagnosing disorders of accommodative pupillary system. Utility model patent № 6231 A61F9/00 15.04.2005. Biul. no. 4]. (in Ukrainian).
10. Veyn A. (ed.) (2003) *Vegetativnyye rasstroystva: Klinika, diaagnostika, lecheniye* [Vegetative disorders: clinic, diagnostic, healing]. Moscow: «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo». 752 p. (in Russian)
11. Solovyeva A., Danilov A., Haspekova N. (2003) Metody issledovaniya vegetativnoy nervnoy systemy [Method of research of vegetative nervous system]. *Vegetativnyye rasstroystva: Klinika, diaagnostika, lecheniye*. pp. 44–102. Moscow: «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo».
12. Guzun O., Khramenko N. (2018) Effektivnost lazernoy stimulyatsii i nutrientnoy terapii v lechenii astenopii studentov [The effectiveness of laser stimulation and nutrient therapy in the treatment of asthenopia of students]. *Oftalmol. zhurn.*, 1, pp. 19–25.
13. Kiseleva T., Tarutta E., Tarasova N. (2013) Issledoavanie pokazatelyey gemodinamiki v sosudakh glaza na fone kompleksnogo lecheniya blizorukosstii [Ocular hemodynamic changes after complex non-surgical treatment of myopia]. *Regionnoe krovoobrashcheniye i mikrotsirkulatsiya*, vol. 12, no 4, pp. 20–23.
14. Fedchenko S., Zadorozhnyy O., Korol A. (2017) Effektivnost mikroimpulsnoy lazernoy (577 nm) koagulyatsii pigmentnogo epiteliya setchatki u bolnykh vozrastnoy makulopatiiyey v zavisimosti ot morfofunktsionalnykh osobennostey [Efficacy of 577-nm retinal pigment epithelium laser photocoagulation in age-related maculopathy patients with various extents of morphological and functional loss]. *Oftalmol. zhurn.*, 5, pp. 45–49.
15. Christensen J.H., Schmidt E.B. (2007) Autonomic nervous system, heart rate variability and n-3 fatty acids. *Journal of Cardiovascular Medicine*, vol. 8, no 1, pp. 19–22.
16. Han C.C., Liu R., Liu R.R., Zhu Z.H., Yu R.B., Ma L. (2013) Prevalence of asthenopia and its risk factors in Chinese college students. *International journal of ophthalmology*, vol. 6, no 5, pp. 718–722. Available at: <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.31>.
17. Bovier E.R., Hammond B.R. (2015) A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. *Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 572, pp. 54–57. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.11.012>.
18. Stahl W., Sies H. (2001) Effects of carotenoids and retinoids on gap junctional communication. *BioFactors*, vol. 15, pp. 95–98.
19. Renzi-Hammond L.M., Bovier E.R., Fletcher L.M., Miller L.S., Mewborn C.M., Lindbergh C.A., Baxter J.H., Hammond B.R. Jr. (2017) Effects of a Lutein and Zeaxanthin Intervention on Cognitive Function: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial of Younger Healthy Adults. *Nutrients*, vol. 9, article no. 1246. Available at: <https://doi.org/doi:10.3390/nu9111246>.

Поступила/Received: 18.06.2020

Контакты/Contacts: olga.v.guzun@gmail.com, khramenkon@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.027>
УДК 616-08-039.73-08-039.73

Малачкова Н.В.¹, Козлова Т. Е.²

¹ Винницкий национальный университет имени Н.И. Пирогова, Винница, Украина

² Центр зрения «Оптималь», Винница, Украина

Malachkova N.¹, Kozlova T.²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Center of Vision "Optimal", Vinnytsia, Ukraine

Использование комплексного препарата Риболизин в лечении химических ожогов роговицы на примере клинического случая

The Use of the Complex Drug Ribolysin in the Treatment
of Chemical Burns of the Cornea as an Example of a Clinical Case

Резюме

Роговица – часть внешней оболочки глаза, выполняет защитную и опорную функции. Повреждения глаз составляют 5–10% от общего количества всех травм. На травмы приходится примерно 20% всей патологии глаз, они являются причиной односторонней слепоты в 50% случаев, двусторонней – в 20%. Соотношение травм у детей по половому признаку (среди госпитализированных детей контузии составляют 65%, повреждения – 25%, ожоги – 10%): 85% ранений у мальчиков, 15% – у девочек. Отмечается «сезонность» детской травмы – травматизм увеличивается во время каникул (связано с отсутствием должного присмотра за детьми). Одним из видов поражения органа зрения, в том числе роговицы, являются ожоги. Их частота составляет 15–30% среди всех травматических поражений глаза. В структуре ожогов термические составляют 25,2%, химические – 74,8% случаев. Химические ожоги, как известно, по агенту, вызвавшему его, делят на щелочные и кислотные. Щелочные ожоги являются наиболее опасными и тяжелыми. Омыля жиры и жироподобные вещества клеточных мембран, щелочи проникают в тело клетки, меняя ее pH, что приводит к растворению (коагуляции) белков, что убивает клетку. Щелочи проникают глубоко в ткани. При тяжелом ожоге глаза поражаются не только роговица и конъюнктивы, но и внутренние оболочки переднего отрезка глаза. При щелочных ожогах в первые часы, возможно даже дни, складывается иллюзия, что они незначительны, но со временем обнаруживается все большая глубина и площадь поражения. Кислотные ожоги менее травматичны и характеризуются менее выраженными последствиями. Тяжесть ожога зависит от концентрации кислоты и времени ее воздействия. Ожоги кислотой вызывают коагуляционный некроз, поэтому преимущественно провоцируют повреждение переднего отрезка. Но, к сожалению, не всегда врач может понять, к какой именно группе химических веществ следует отнести вещество, действие которого вызвало ожог поверхности глаза. Однако это не изменяет тактику оказания первой помощи и дальнейшего лечения, так как важно принимать во внимание классификации, которые учитывают патофизиологические и временные стадии развития процесса.

Ключевые слова: травмы глаз, ожоги глаз, дети.

Abstract

The cornea is a part of the outer shell of the eye that performs protective and supporting functions. Eye injuries account for 5–10% of the total number of all injuries. Injuries account for approximately 20% of the entire pathology of the eyes; they are the cause of unilateral blindness in 50% of cases, bilateral – in 20%. Children's injury (among hospitalized children, shell shock is 65%, injuries 25%, burns – 10%): 85% of injuries in boys, 15% in girls. "Seasonality" of childhood injury is noted – injuries increase during the holidays (due to the lack of proper childcare). One of the types of damage to the organ of vision, including the cornea, is burns. Their frequency is 15–30% among all traumatic eye lesions. In the structure of burns, thermal make up 25.2%, chemical – 74.8% of cases. Chemical burns, as you know, according to the agent that caused it, are divided into alkaline and acid. Alkaline burns are the most dangerous and severe. Saponifying fats and fat-like substances of cell membranes, alkalis penetrate the cell body, changing its pH, which leads to the dissolution (collocation) of proteins, killing the cell. Alkalis penetrate deep into tissue. With a severe burn, the eyes are affected not only by the cornea and conjunctiva, but also the inner membranes of the anterior segment of the eye. With alkaline burns in the first hours, perhaps even days, the illusion is formed that they are insignificant, but over time, an ever greater depth and area of damage is revealed. Acid burns are less traumatic and have less severe consequences. The severity of the burn depends on the concentration of acid and the time of exposure. Acid burns cause coagulation necrosis; therefore, they mainly provoke damage to the anterior segment. But, unfortunately, it is not always possible for a doctor to understand to which group of chemicals a substance should be assigned whose action caused a burn on the surface of the eye. However, this does not change the tactics of first aid and further treatment, since it is important to take into account classifications that take into account the pathophysiological and temporary stages of the process.

Keywords: eye injuries, eye burns, children.

В лечении ожогов различают 2 этапа – оказание первой помощи и лечение осложнений ожоговой болезни [9, 10].

Причиной прогрессирования повреждения тканей является нарушение обменных процессов, которое вызвано утратой эпителиальных клеток, выбросом токсических продуктов из обломков поврежденных клеток, возникновением новой антигенной структуры белковых молекул, что поддались термической денатурации. Это приводит к аутосенсбилизации [2, 9].

Учитывая особенное анатомо-физиологическое расположение роговицы, отсутствие в ней кровеносных сосудов, что приносят к тканям необходимые для жизнедеятельности вещества и уносят от них продукты распада, можно понять, что накопление токсических продуктов после ожога роговицы бывает более интенсивным, чем после ожога кожи, и вторичное повреждающее действие их имеет выраженный характер, несмотря на относительно небольшую площадь повреждения.

Важно заметить, что такие изменения приводят к нарушению гомеостаза поверхности глаза. Происходит нарушение барьерной функции эпителия, стабильности слезной пленки, снижение слезопродукции, как следствие, возникновение болезни «сухого глаза».

Регенерация роговицы является комплексным процессом, в котором принимают участие различные клеточные и внеклеточные

предшественники, а также многочисленные биохимические регуляторные процессы.

Сегодня в арсенале офтальмологов существует комплексный препарат Риболизин, который содержит витаминные вещества, аминокислоты, гиалуроновую кислоту, что защищает и восстанавливает роговицу, позволяет поддерживать физиологическое состояние стромы после различных стрессов – травмы, ожоги, хирургические вмешательства.

В состав Риболизина входит рибофлавин (витамин В2), который принимает участие в различных биохимических реакциях и играет основную роль в развитии и поддержании поверхностных структур эпителиальных клеток и стромы роговицы, поскольку отсутствие рибофлавина приводит к уменьшению кератоцитов, плотности экстрацеллюлярного матрикса и связей между волокнами коллагена. Рибофлавин имеет большое значение в энергетических процессах клетки. Витамин В2 также является кофактором ферментативных реакций, что улучшает эффективность поглощения аминокислот.

Аминокислоты, которые входят в состав препарата, улучшают трофику поверхности глаза, предупреждают воспалительные реакции.

L-пролин является одним из важнейших компонентов коллагена 1-го типа – основного белка стромы роговицы (составляет 70% сухой массы). Поддерживает в нормальном состоянии соединительные ткани глаза (склера, роговица, сосуды).

L-лицин – центральный нейромедиатор тормозного типа, улучшает метаболические процессы.

L-лизин принимает участие в синтезе белка, активирует клеточный и гуморальный иммунитет, повышает функцию фагоцитов, активирует процессы биосинтеза аминокислот, их предшественников и метаболитов, предупреждает нарушение обмена веществ, что возникает при стрессах. Защищает хрусталик от повреждения и предупреждает развитие катаракты.

Кислота гиалуроновая – мукополисахарид, который входит в состав различных тканей тела и прилипает к поверхности слизистой оболочки глаза, защищая, увлажняя и смазывая ее. Благодаря мукоадгезивным свойствам она остается на поверхности глаза и способствует стойкой стабилизации слезной пленки.

N-гидроксиметилглицинат медленно расщепляет бактериальные клетки мембраны, замещает бактериальный эндогенный глицин, что приводит к нарушению синтеза белка.

Динитрат ЭДТА усиливает антимикробную активность N-гидроксиметилглицината.

Клинический случай

В клинику обратилась женщина с 3-летним ребенком с неотложным случаем. При сборе анамнеза установлено, что сутки назад ребенок случайно выдавил себе в правый глаз содержимое гель-капсулы для стирки. В домашних условиях родные промыли глаз проточной водой и обратились за специализированной медицинской помощью при первой возможности.

Важно отметить, что врач, даже зная название мощного средства, не смог классифицировать и отнести ожог к кислотным либо к щелочным,

так как вещество является сложным, многокомпонентным. Обращение в первые сутки после получения ожога говорит о том, что ребенок, согласно классификации (Гундоровой Р.А. и Бордюговой Г.Г.) [1, 2], находился в 1-й стадии ожогового шока, который длится до 2 суток.

Необходимо отметить, что лечение офтальмопатологии у детей имеет ряд особенностей. В частности, маленькие дети не говорят и тем самым усложняют сбор анамнеза, дети не дают провести осмотр полноценно с использованием всех методов диагностики, также поведенческие реакции не всегда коррелируют со сложностью процесса. Именно поэтому врачу чрезвычайно важно создать максимально доверительный контакт с ребенком и иметь достаточный опыт работы в случаях сложных травм.

Status localis: на момент осмотра отмечался отек и гиперемия кожи век правого глаза. Глаз был сомкнут, самостоятельно ребенок его не открывал. После местного обезболивания (дважды инстиллирован 0,5%-ный раствор проксиметакаина гидрохлорид) с помощью векоподъемников были открыты веки. Отмечалась резкая гиперемия и рыхлость конъюнктивы век, смешанная и выраженная перилимбальная конъюнктивальная инъекция. Роговица тусклая, сниженной прозрачности; зрачок круглый, подвижный; передняя камера средней глубины; влага прозрачная; цвет и рисунок радужки не изменен. После прокрашивания флюоресцеином выявлено диффузное прокрашивание всей площади роговицы (рис. 1). На момент первого осмотра поражение стромы роговицы не определялось. Учитывая возраст ребенка и выраженный корнеальный синдром, остроту зрения определить не было возможности. Установлен диагноз: химический ожог правого глаза легкой степени.

Беря во внимание данные классификации (Hughes, 1946; Ballen, 1963; Roper – Hall, 1965), в данном случае отмечалась лишь потеря эндотелия и не выявлено конъюнктивальной ишемии, что свидетельствовало о хорошем прогнозе на восстановление [4].

Для лечения ожогов легкой степени рекомендовано использование инстилляций антибиотиков или антисептиков, препаратов, которые улучшают микроциркуляцию и стимулируют репаративные процессы, которые включают в себя противовоспалительную терапию, слезозаместители и мидриатики короткого действия.

Так как ожоговый процесс был 1-й степени и не отмечалось присоединение бактериальной микрофлоры, было принято решение назначить антисептик с выраженным противовоспалительным действием.

После осмотра ребенку было назначено: офтамилл (глаз. кап.) по 1 кап. 4 р/сут, фенилэфрин (глаз. кап.) 2,5% по 1 кап. 2 р/сут первые 5 суток, с дальнейшим уменьшением кратности до 1 кап. 1 р/сут, Риболизин (глаз. кап.) по 1 кап. 4 р/сут, дексаметазон (глаз. кап.) по 1 кап. 2 р/сут, аскорбиновая кислота 1 г/сут per os. При динамическом наблюдении через 2 дня, из-за отсутствия эпителизации роговицы на протяжении двух последующих дней, было принято решение о постановке лечебной контактной линзы и продлении лечения в полном объеме.

Через 3 дня после покрытия роговицы контактной линзой (в общем 7 дней после получения ожога) отмечалась положительная динамика. Отек век практически исчез. Ребенок мог самостоятельно открыть глаз.

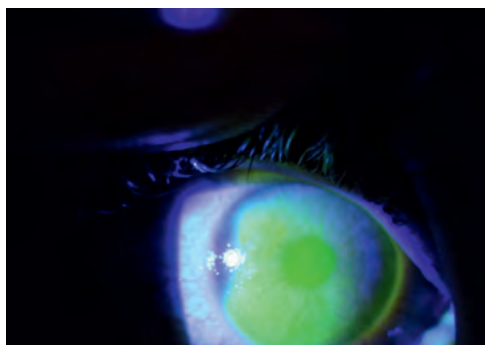


Рис. 1. Диффузное прокрашивание флюоресцеином практически всей площади роговицы

Fig. 1. Diffuse staining of the entire cornea with fluorescein

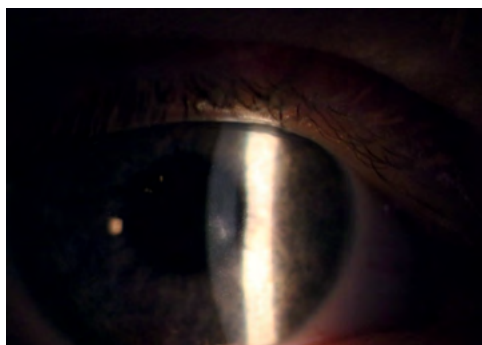


Рис. 2. Центральное стромальное помутнение роговицы

Fig. 2. Central stromal corneal opacity

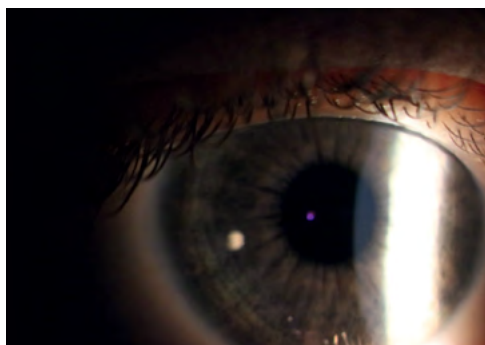


Рис. 3. Восстановление прозрачности роговицы

Fig. 3. Restoration of corneal transparency

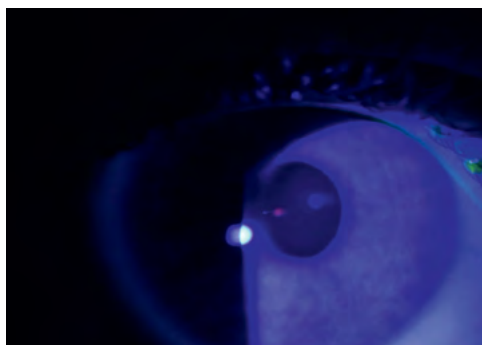


Рис. 4. Отсутствие прокрашивания дефектов эпителия флюоресцеином

Fig. 4. Absence of staining of epithelial defects with fluorescein

При осмотре выявлена практически полная эпителизация роговицы, про что свидетельствовало отсутствие прокрашивания флюоресцеином поверхности, хотя ближе к центру отмечался неправильной формы дефект, который прокрашивался и был похож на стромальное помутнение (рис. 2).

В связи с тем, что процессы асептического воспаления были приостановлены, было принято решение оставить лишь препарат для репарации роговицы. Из медикаментозного лечения оставлен препарат Риболизин по 1 кап. 4 р/сут. Отменена контактная лечебная линза. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением. Осмотр через 1 неделю показал положительную динамику восстановления целостности роговичного эпителия.

Через 1,5 мес. после полученного ожога при осмотре ребенка объективно отмечалось полное восстановление прозрачности роговицы (рис. 3) и отсутствие прокрашивания дефектов эпителия с флюоресцеином (рис. 4).

Ребенок находился в спокойном эмоциональном состоянии, поэтому на этот раз удалось определить функциональные возможности поврежденного глаза: острота зрения составляла 0,9 (по табл. Сивцева).

Рефрактометрия (на узкий зрачок): sph +0,5 cyl+0,25ax90.

Кератометрия: 7,97 / 42,75 / 175.

Рефрактометрия на парном (на узкий зрачок): sph +0,25 cyl+0,25ax90

Кератометрия: 7,95 / 42,77 / 178

Вывод: после перенесенных ожогов достичь эпителизации роговицы и восстановить ее прозрачность непросто. Риболизин, в состав которого входит витамин В2, аминокислоты, гиалуроновая кислота и прочие важные составляющие, обеспечивает высокую защиту эпителия от различных видов стресса и позволяет поддерживать физиологическое состояние стромы, улучшает трофику поверхности глаза, предупреждает воспалительные реакции, благоприятствует длительной стабилизации слезной пленки.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Н.В. Малачкова; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Т.Е. Козлова.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Neroev V., Gundorova R., Makarov P., Chentsova K., Kashnikov V. (2013) *Eye burns*.
2. Puchkovskaya N., Yakimenko S., Nepomnyashchaya V. (2001) *Eye burns*.
3. Pfister R.K. (1984) Chemical corneal burns. *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 24, no 2, pp. 157–168.
4. Pfister R.K. (1983) Chemical injuries of the eye. *Ophthalmology*, vol. 80, no 10, pp. 1246–1253.
5. Donzis P.N., Mondino B.J. (1987) Management of noninfectious corneal ulcers. *Survey of Ophthalmol.*, vol. 32, no 2, pp. 94–110.
6. Holly F.J. (1987) Tear lacrimal physiologi. *Intern. Ophthalmol. Clin.*, vol. 27, no 1, pp. 2–6.
7. Schrage N., Langefeld S., Zschocke J., Kuckelkorn R., Redbrake C., Reim M. (2000) Eye burns: an emergency and continuing problem. *Burns*. Dec; 26(8), pp. 689–99 Review.
8. Roswell, Pfister. (1983) The effects of chemical injuries on the ocular surface. *Arch. clin. exp. Ophthalmology*, 601, 9.
9. Reim M., Redbrake C., Schrage N. (2001) Chemical and thermal injuries of the eyes. Surgical and medical treatment based on clinical and pathophysiological findings. *Arch. Soc. Exp. Ophthalmol.*, Feb; vol. 76(2), pp. 79–124. Review.
10. Gundorova R., Bordyugova, Yuzhakov A. (1982) *Treatment and prevention of complications of eye burns: methodical recommendations*. M., pp. 11.
11. Gundorova R., Makarov P., Dadasheva (2002) Treatment of «dry eye» syndrome in burn eye disease. *Russian medical journal*.
12. Bakbardina L., Bakbardin Y. (2008) *Vision injuries*. K., 116 p.
13. Kuchuk O. (2013) *Eye injuries and their prevention*.
14. Dua H.S., King A.J., Joseph A. (2001) A new classification of ocular surface burns. *Br J. Ophthalmol.*, vol. 85, pp. 1379–83.

Поступила/Received: 02.09.2020

Контакты/Contacts: malachkovnatalia@gmail.com

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. Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные реакции. Имеются особые условия применения во время беременности.