

Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

2024, том 14, № 2

Восточная
Европа

Ophthalmology Eastern Europe

International Scientific Journal

2024 Volume 14 Number 2

В поле зрения



Старый замок в Гродно – уникальный памятник архитектуры и археологии Беларуси.
В XIV веке на Замковой горе была возведена великокняжеская резиденция, а позже и королевский дворец.
Старый замок предназначался для короля Стефана Батория и расположился на месте древнего Верхнего замка
времен великого князя Витовта.

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

*Видеть
как прекрасен мир*

ТРАВАПРЕСС ПЛЮС

(Travoprost+Timolol)



- 💧 **Фиксированная комбинация
Травопрост+ Тимолол
для комфортной терапии глаукомы**
- 💧 **Не содержит консервант
бензалкония хлорид**
- 💧 **Флакон содержит достаточное
количество капель для лечения
обоих глаз в течение 4 недель**

лекФарм®

ROMPHARM S.A.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Производитель: КО «S.C. Rompharm Company S.R.L.» (Румыния) / ООО «Лекфарм», Республика Беларусь

Информация носит рекламный характер. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Применение в период беременности и лактации не рекомендуется.

Ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата на сайте <https://rceth.by>

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

БЕЗ РЕЦЕПТА



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

www.mexidol.ru

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультиmodalность клинических эффектов^{2,3}:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ⁶⁻⁷**

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ⁶⁻⁷**

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ⁸**

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет*⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375-ФЗ «НЦСМП» Минздрава России от 08.05.2018, письмо №7358-ФЗ «НЦСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ²Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000668)-РГ-РУ-020620; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мл ЛП №(000107)-РГ-РУ-291220; Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000266)-РГ-РУ-301020 / Воронина Т.А. Мексидол: анализ фармакологических аспектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:88-90. ³Ирис, РИФЕКС «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и терапевтов. ВОПов препаратов группы ноотропных. ⁴Грицак МЗ РФ «О развитии медицинского применения» №42 от 31.12.1966*Спасовская Л.В., Шамалов Н.А., Харина Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого и параллельного группового исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной постинсультной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах острого ишемического инсульта (ЭГИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁵Один А.И., Захаров В.В., Та-аши М.М., Чуанова Е.И., Маскидзе Е.Н., Щеглов П.А., Остроумов С.Д. Результаты междисциплинарного многопараметрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁶Мексидол®: лекарственное средство. Российская Федерация. <https://doi.org/10.17116/jnevro.20211211117>, <https://e.galenica.gov.ru> и <https://ministry.gov.ru/ministry/61/22/etablaia-079/etablaia-583/2-standardy-farmatsevticheskoy-medicinskoj-pomoschi-na-datu-obrazovaniya-07-05-2022>.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 10, комната 31, тел. +7 (495) 020-47-50.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

ФАРМАСОФТ



Международный научно-практический журнал

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Восточная Европа

glaz.recipe.by
recipe-russia.ru

2024 том 14 № 2

Основан в 2011 г.

Беларусь

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

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

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Каулькин С.В.

Адрес:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.

Тел.: (017) 322 16 78, (017) 322 16 77,

e-mail: glaz@recipe.by

Россия

Учредитель и издатель:

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство ПИ № ФС77-86183 от 19 октября 2023 г.

Редакция:

Директор Н.А. Рабкова

Адрес:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,

с.п. Катынское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413

Тел.: +7 4812 51-59-23

e-mail: glaz@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 01293; ведомственный индекс – 012932.

В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию.

Электронная версия журнала доступна на сайте glaz.recipe.by, recipe-russia.ru, 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: 13.06.2024

Дата выхода в свет: 24.06.2024

Тираж 800 экз. (Беларусь)

Тираж 5000 экз. (Россия)

Заказ №

Формат 70х100 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», 2024

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2024

Беларусь

Главный редактор – Позняк Николай Иванович, д.м.н., проф., научный руководитель Центра микрохирургии глаза «Voka» (Минск, Беларусь)

Научный редактор – Марченко Людмила Николаевна, д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:

Волотовский И.Д., д.б.н., проф., академик НАН Беларуси, Национальная академия наук Беларуси (Минск, Беларусь)

Гусева М.Р., д.м.н., проф., Российский государственный медицинский университет (Москва, Россия)

Дравица Л.В., к.м.н., доц., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)

Иванова В.Ф., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Ильина С.Н., к.м.н., доц., Гродненский государственный медицинский институт (Гродно, Беларусь)

Имшенецкая Т.А., д.м.н., проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Королькова Н.К., к.м.н., доц., Витебский государственный медицинский институт (Витебск, Беларусь)

Красильникова В.Л., проф., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Малиновский Г.Ф., проф., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Семак Г.Р., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Сидоренко Е.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Туйчибаева Д.М., д.м.н., доц., Ташкентский государственный стоматологический институт (Ташкент, Узбекистан)

Чекина А.Ю., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Россия

Главный редактор – Бржеский Владимир Всеволодович, д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург)

Редакционный совет:

Бобыкин Е.В., д.м.н., Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург)

Голубев С.Ю., секретарь, к.м.н., «Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва)

Коскин С.А., д.м.н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Майчук Д.Ю., д.м.н., МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (Москва)

Милюдин Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара)

Николаенко В.П., зам. главного редактора, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург)

Страхов В.В., д.м.н., Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Янченко С.В., д.м.н., Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар)

Рецензируемое издание

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

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

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
recipe-russia.ru

2024 Volume 14 Number 2

Founded in 2011

Belarus

Founder:

UE Professional Editions

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

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Drozdov Yu.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Kaulkin S.

Address:

220049, Minsk, Knorina, st. 17.

Phone: (017) 322 16 78, (017) 322 16 77,

e-mail: glaz@recipe.by

Russia

Founder and Publisher:

LLC Vilin – Professional Editions

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
October 19, 2023
Certificate ПИ № ФС77-86183.

Editorial office:

Director N. Rabkova

Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: glaz@recipe.by

Subscription

In the Republican unitary enterprise "Belposhta" individual index – 01293; departmental index – 012932.

In the electronic catalogs on web-sites of agencies: Pressinform LLC, «Kreitiv Servis Bend» LLC, Ekaterinburg-OPT LLC, Globalpress LLC.

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office.

The electronic version of the journal is available on glaz.recipe.by, recipe-russia.ru, 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 13.06.2024

Release date: 24.06.2024

Circulation is 800 copies (Belarusian).

Circulation is 5000 copies (Russian).

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, 2024

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2024

© LLC Vilin – Professional Editions, 2024

Belarus

Editor-in-chief – Nikolay I. Pozniak, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director of the Eye Microsurgery Center "Voka" (Minsk, Belarus)

Scientific editor – Ludmila N. Marchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial council:

Chekina A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Dravitsa L., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Ivanova V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Guseva M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian State Medical University (Moscow, Russia)

Ilina S., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Grodno State Medical Institute (Grodno, Belarus)

Imshenetskaia T., Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)

Korolkova N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Krasilnikova V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)

Malinovsky G., Doctor of Medical Sciences, Professor, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)

Semak G., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Sidorenko E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Tuychibaeva D., PhD, Professor, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Volotovskiy I., PhD of Biology, Professor, Member of the NAS of Belarus, National Academy of Sciences of the Republic of Belarus (Minsk, Belarus)

Russia

Editor-in-chief – Vladimir V. Brzhetskij, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg)

Editorial council:

Bobykin E., Doctor of Medical Sciences, Ural State Medical University (Ekaterinburg)

Sergey Yu. Golubev, Secretary, Candidate of Medical Sciences, Institute of Medical and Biological Problems of RAS (Moscow)

Sergey A. Koskin, Doctor of Medical Sciences, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg)

Dmitry D. Majchuk, Doctor of Medical Sciences, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Moscow)

Evgeny S. Miludin, Doctor of Medical Sciences, Samara State Medical University (Samara)

Vadim P. Nikolaenko, Deputy Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University (St. Petersburg)

Vladimir V. Strahov, Doctor of Medical Sciences, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Sergey V. Yanchenko, Doctor of Medical Sciences, Kuban State Medical University (Krasnodar)

Peer-reviewed edition

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

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).

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.

Оригинальные исследования

Семак Г.Р., Сментина А.В.,
Рындова Д.В., Клецкий С.К.,
Василевич В.А., Иванова И.А.
Патоморфологические доказательства
влияния активаторов регенерации
на восстановление прозрачности
роговицы при кератитах
в эксперименте 153

Терешенко О.В., Далидович А.А.,
Марченко Л.Н., Кривова А.С., Корявая Е.В.
Биомаркеры окклюзий вен сетчатки
в прогнозировании эффективности
антиангиогенной терапии 165

Чекина А.Ю., Марченко Л.Н.,
Джумова М.Ф., Далидович А.А.,
Терешенко О.В., Никитина Н.В.,
Чекин С.В., Булчинская Е.С.
Опыт лечения хронического
воспаления глазной поверхности
циклоспорином А при болезни сухого
глаза 175

Качан Т.В., Скрипник О.В.,
Марченко Л.Н., Далидович А.А.,
Терешенко О.В., Гудиевская И.Г.,
Савич А.В., Панес М.А., Семенова И.И.
Применение оптической когерентной
томографии и методов искусственного
интеллекта как инструмента поддержки
принятия клинических решений
у пациентов с периферическим
дегенеративным ретиношизисом 189

Далидович А.А., Марченко Л.Н.
Витрэктомия при отслойке сетчатки,
вызванной макулярным отверстием,
в глазах с миопией высокой степени 198

Качан Т.В., Марченко Л.Н.,
Семенова И.И., Далидович А.А.,
Гудиевская И.Г., Терешенко О.В.,
Акимова Л.В., Калинина А.И.,
Котлярова Е.В., Куль Е.С.
Искусственный интеллект как
инструмент принятия клинических
решений у пациентов с возрастной
макулярной дегенерацией 207

Далидович А.А., Марченко Л.Н.
Хирургическое лечение полных
макулярных отверстий больших
размеров 220

Джумова М.Ф., Марченко Л.Н.,
Чекина А.Ю., Джумова А.А., Долгая Е.В.
Классификация, генетические аспекты
патогенеза, лечение ювенильной
глаукомы 229

Ситник Г.В., Ткачик А.В.
Результаты местного применения 0,1%
катионной эмульсии циклоспорина А
у пациентов с хроническим
воспалением глазной поверхности
при ревматических заболеваниях 239

Янгиева Н.Р., Туйчибаева Д.М.,
Агзамова С.С., Абасханова Н.Х.
Оценка состояния организации
офтальмологической помощи
пациентам с возрастной макулярной
дегенерацией в первичном звене
здравоохранения 250

Созуракова Е.А., Третьяк Е.А.,
Николаева А.А., Голиков А.Р.,
Василевич А.М., Симакова И.О.,
Результаты лечения открытой травмы
глаза типа С за 2019–2022 гг. 263

Юсупов А.Ф., Билалов Э.Н.,
Каримова М.Х., Зиевддинов М.К.,
Орипов О.И.
Первые результаты клинического
испытания разработанного
диагностического комплекса «Macula
vision test VR» для ранней диагностики
возрастной макулярной дегенерации 272

Обзоры

Захарова О.А., Напалкова С.Е.
Водоградиентные контактные линзы:
научные и клинические данные,
лежащие в основе инновационных
технологий контактной коррекции 283

Корелина В.Е., Газизова И.Р.,
Рожко Ю.И., Гончарук Е.П.
Маркеры нейровоспаления у пациентов
с первичной открытоугольной
глаукомой (обзор литературы) 292

Клинический случай

Башкатова И.А., Щигарева С.О.,
Громакина Е.В., Янченко Т.В.
Метастаз рака молочной железы
в хориоидею (сравнительное описание
двух клинических случаев) 302

Original Research

Galina R. Semak, Aliaksandr V. Smiantsina, Darija V. Ryndova, Semen K. Kletsky, Vitaliy M. Vasilevich, Irina A. Ivanova
Pathomorphologic Evidence for the Effect of Regeneration Activators on the Restoration of Corneal Transparency in Experimental Keratitis 154

Tserashenka V., Dalidovich A., Marchenko L., Krivova A., Koryavaya E.
Biomarkers of Retinal Vein Occlusions in Predicting the Efficacy of Antiangiogenic Therapy 166

Anna Yu. Chekina, Lyudmila N. Marchenko, Marina F. Dzhumova, Anastasiya A. Dalidovich, Olga V. Tereschenko, Natallia V. Nikitsina, Siarhei V. Chekin, Yevgenia S. Bulchynskaya
Experience in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface with Cyclosporine A 0.1% for Dry Eye Disease 176

Kachan T., Skrypnyk O., Marchanka L., Dalidovich A., Tserashenka V., Hudzieuskaya I., Savitch A., Panes M., Semenova I.
The Use of Optical Coherence Tomography and Artificial Intelligence Methods as a Tool for Supporting Clinical Decision-Making in Patients with Peripheral Degenerative Retinoschisis 190

Dalidovich A., Marchenko L.
Vitrectomy for Macular Hole-Induced Retinal Detachment in High Myopia 199

Tatiana V. Kachan, Liudmila N. Marchenko, Irina I. Semenova, Anastasiya A. Dalidovich, Irena G. Gudievskaya, Olga V. Tereshenko, Larisa V. Akimova, Aleksandra I. Kalinina, Ekaterina V. Kotlyarova, Ekaterina S. Kul
Artificial Intelligence as a Tool for Making Clinical Decisions in Patients with Age-Related Macular Degeneration 208

Dalidovich A., Marchenko L.
Surgical Treatment of Full-Thickness Macular Holes of Large Size 221

Dzhumova M., Marchenko L., Chekina A., Dzhumova A., Dolgaya E.
Classification, Genetic Aspects of Glaucoma Pathogenesis, Treatment of Juvenile Glaucoma 230

Sitnik H., Tkachik A.
Results of Topical Use of Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% in Patients with Chronic Inflammation of the Ocular Surface and Rheumatic Diseases 240

Tuychibaeva D., Yangieva N., Agzamova S., Abaskhanova N.
Assessment of the Organization of Ophthalmological Care for Patients with Age-Related Macular Degeneration in Primary Healthcare 251

Evgenia A. Sozurakova, Elisaveta A. Tretyak, Alesya A. Nikolaeva, Anatoliy R. Golikov, Alina M. Vasilevich, Inna O. Simakova
Results of Treatment of Open Eye Injuries Type C for 2019–2022 264

Yusupov A., Bilalov E., Karimova M., Zieviddinov M., Oripov O.
The Initial Results of the Clinical Trial of the Developed Diagnostic Complex "Macula Vision Test VR" for Early Diagnosis of Age-Related Macular Degeneration 273

Reviews

Olga A. Zakharova, Svetlana J. Napalkova
Water Gradient Contact Lenses: Scientific and Clinical Evidence Behind Breakthrough Contact Lens Technology 283

Victoria E. Korelina, Ilmira R. Gazizova, Yuliya I. Razhko, Evgeniy P. Goncharuk
Markers of Neuroinflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma: Review 293

Clinical Case

Bashkatova I., Shchigareva S., Gromakina E., Yanchenko T.
Metastasis of Breast Cancer to the Choroid (Comparative Description of Two Clinical Cases) 303



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.014>
УДК 617.713-002-085-092.9:547.995.15



Семак Г.Р.¹, Сментина А.В.², Рындова Д.В.³ ✉, Клецкий С.К.⁴, Василевич В.А.⁵,
Иванова И.А.⁶

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 432-й ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

³ 11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

⁵ 222-й медицинский центр ВВС и войск ПВО Вооруженных Сил Республики
Беларусь, Барановичи, Беларусь

⁶ ООО «Экомедсервис-Медицинский центр», Минск, Беларусь

Патоморфологические доказательства влияния активаторов регенерации на восстановление прозрачности роговицы при кератитах в эксперименте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Семак Г.Р.; сбор материала, обработка, написание текста – Сментина А.В.; сбор материала, морфологическое исследование, редактирование – Клецкий С.К.; сбор материала, редактирование – Рындова Д.В.; сбор материала – Василевич В.А., Иванова И.А.

Подана: 28.03.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: dasharyndova@bk.ru

Резюме

Введение. В структуре офтальмологической патологии воспалительные заболевания составляют 62%. Это приводит к появлению помутнений роговицы различной выраженности и, как исход, к снижению зрительных функций. Постоянно ведется поиск новых средств, стимулирующих репаративные процессы, улучшающих восстановление и метаболизм тканей роговицы при ее повреждении.

Цель. Провести патоморфологическое исследование роговиц в разных группах лечения кератита в эксперименте на кроликах.

Материалы и методы. С целью развития воспаления роговицы была воспроизведена модель кератита с нарушением целостности роговицы и инстилляцией суспензии штамма *S. aureus*. В эксперимент были включены 20 кроликов, которые разделены на 5 групп (по 4 кролика) согласно различным протоколам лечения с применением активаторов регенерации и без них. Клиническая оценка воспалительного процесса проводилась согласно разработанным критериям. На 6-е сутки эксперимента была проведена энуклеация пораженных глаз с дальнейшим морфологическим исследованием.

Результаты. При оценке проявлений кератита в группах с применением инстилляций плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), и субконъюнктивальных инъекций 1% низкомолекулярного натрия гиалуроната (НМ-NaГ) выраженность воспалительного процесса была ниже в сравнении с группами со стандартной терапией и без лечения. Наилучшие показатели

отмечались в экспериментальной группе с комбинированным применением ПОРФТ и НМ-NaГ. В этой группе выявлены минимальные признаки воспаления, выражена регенерация эпителия: слабовыраженная воспалительная инфильтрация минимальной плотности, истончение эпителия до 2–3 слоев, истончение эпителия с локальным отеком в его базальном слое.

Заключение. Проведенное патоморфологическое исследование глаз при моделированном кератите подтвердило полученные экспериментальные клинические результаты наибольшей эффективности совместного применения инстилляций плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, и субконъюнктивальных инъекций 1% низкомолекулярной гиалуроновой кислоты для восстановления структуры и прозрачности роговицы.

Ключевые слова: плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, низкомолекулярная гиалуроновая кислота, кролик, моделированный кератит

Galina R. Semak¹, Aliaksandr V. Smiantsina², Darija V. Ryndova³ ✉, Semen K. Kletsky⁴, Vitaliy M. Vasilevich⁵, Irina A. Ivanova⁶

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

³ City Clinical Hospital № 11, Minsk, Belarus

⁴ City Clinical Pathologoanatomic Bureau, Minsk, Belarus

⁵ 222 Medical Center of the Air Force and Air Defense Forces of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Baranovich, Belarus

⁶ Ecomedservis-Medical Center, Minsk, Belarus

Pathomorphologic Evidence for the Effect of Regeneration Activators on the Restoration of Corneal Transparency in Experimental Keratitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, editing – G. Semak; collecting material, processing, writing – Smiantsina A.; collection of material, morphological research, editing – Kletsky S.; collection of material, editing – Ryndova D.; material collection – Vasilevich V., Ivanova I.

Submitted: 28.03.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: dasharyndova@bk.ru

Abstract

Introduction. In the structure of ophthalmological pathology, inflammatory diseases account for 62%. This leads to the appearance of corneal opacities of varying severity and, as a result, a decrease in visual functions. There is a constant search for new agents that stimulate reparative processes and improve the restoration and metabolism of corneal tissue when it is damaged.

Purpose. Conduct a pathomorphological study of corneas in different groups of keratitis treatment in an experiment on rabbits.



Materials and methods. In order to develop inflammation of the cornea, a model of keratitis was reproduced with a violation of the integrity of the cornea and instillation of a suspension of the *S. aureus* strain. The experiment included 20 rabbits, divided into 5 groups (4 rabbits each) according to different treatment protocols with and without the use of regeneration activators. Clinical assessment of the inflammatory process was carried out according to the developed criteria. On the 6th day of the experiment, enucleation of the affected eyes was carried out with further morphological examination.

Results. When assessing the manifestations of keratitis in groups using plasma enriched with soluble platelet factors (PRP) and subconjunctival injections of 1% low molecular weight sodium hyaluronate (LM-NaH), the severity of the inflammatory process was lower compared to groups with standard therapy and without treatment. The best results were observed in the experimental group with the combined use of PRP and LM-NaH. In this group, minimal signs of inflammation were revealed, epithelial regeneration was pronounced: mild inflammatory infiltration of minimal density, thinning of the epithelium to 2–3 layers, thinning of the epithelium with local edema in its basal layer.

Conclusion. A pathomorphological study of eyes with simulated keratitis confirmed the experimental clinical results of the greatest effectiveness of the combined use of instillations of platelet-rich plasma and subconjunctival injections of 1% low molecular weight sodium hyaluronate to restore the structure and transparency of the cornea.

Keywords: platelet-rich-plasma, low molecular weight sodium hyaluronate, rabbit, simulated keratitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глазной поверхности занимают ведущее место среди патологии глаза на амбулаторном этапе оказания офтальмологической помощи. В структуре офтальмологической патологии воспалительные заболевания составляют 62%. В 80% случаев это приводит к временной нетрудоспособности, а в 50% – дальнейшее лечение требует госпитализации в профильный стационар [1, 2]. В 23–25% случаев возможными осложнениями кератитов являются десцеметоцеле, гипопион, токсико-аллергические реакции, а в 17% они приводят к вынужденной энуклеации [3].

Роговичный эпителий играет важную роль в защите роговицы от проникновения микроорганизмов и их токсинов в более глубокие слои и обладает хорошими регенеративными способностями. Появление патологического дефекта стимулирует митоз базальных клеток из более глубоких слоев эпителия и их миграцию в очаг воспаления. Именно благодаря этому и не происходит рубцевания эпителия [4]. Базальные клетки эпителия в свою очередь прикрепляются к базальной мембране, и при наличии аномалии соединительной системы сроки заживления зоны дефекта роговицы значительно увеличиваются. Клетки эпителия обеспечивают и барьерную функцию: плотные контакты между клетками не позволяют микроорганизмам и токсинам проникнуть через здоровую эпителиальную поверхность. На начальных этапах воспаления происходит разрушение целостности эпителия, микроорганизмы проникают в строму, вызывают набухание и некроз близлежащих клеток. Именно площадь

и глубина изменений структуры роговицы влияют на большинство осложнений и исходов кератита. Вследствие повреждения активируются нейтрофилы, выделяют провоспалительные медиаторы, интерлейкины, которые вызывают дальнейшее разрушение структуры роговицы. Микроорганизмы принимают активное участие в данных процессах, выделяя токсины и ферменты, которые усугубляют течение воспалительного процесса и усиливают миграцию медиаторов.

Наиболее частым исходом воспаления роговицы является ее помутнение разной степени выраженности, которое связано с перерождением глубоких структур, развитием соединительной ткани. Это приводит к появлению помутнений различной выраженности и, как исход, к значительному снижению зрительных функций.

В случае повреждения регенерация роговичного эпителия происходит за счет наличия в зоне лимба лимбальных стволовых/стромальных клеток, располагающихся в специальной нише, которая предохраняет их от травм и изменений микроокружения [5–7].

Лечение воспалительных заболеваний роговицы требует применения широкого спектра лекарственных средств. Главное место среди них занимают препараты, направленные на эрадикацию этиологического агента (антибактериальные, противовирусные), а также оказывающие влияние на течение воспалительного процесса (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды) [8].

В последние десятилетия все большую распространенность получили активаторы регенеративных процессов в тканях. В офтальмологии применяются стимуляторы метаболических процессов, субстраты пластического обмена, биогенные стимуляторы. Восстановление структурной целостности роговицы представляет собой сложный и динамичный процесс, который включает в себя взаимодействие каскада клеточных реакций, приводящих к замене отсутствующей ткани или клеточных структур.

Постоянно ведется поиск новых средств, улучшающих восстановление и метаболизм тканей роговицы при ее повреждении, стимулирующих репаративные процессы. Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), не только закрывает поверхность ран, но и оказывает местное лечебное действие, связанное с наличием более 300 биологически активных белков, действующих совместно на различных этапах воспаления и регенерации [9]. Применение ПОРФТ в форме глазных капель способствует уменьшению роговичного синдрома, ускорению восстановления структуры и целостности роговицы. Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой гликозаминогликан, который входит в состав тканей организма человека. Благодаря содержанию ГК в составе слезной пленки происходит ее стабилизация, выравнивание поверхности роговицы. 1% низкомолекулярный натрия гиалуронат (НМ-NaГ) регулирует клеточную адгезию и митоз клеток роговицы, способствует снижению развития фиброза роговичной ткани и заживлению раневой поверхности [10, 11]. НМ-NaГ применяется в офтальмологии в виде субконъюнктивальных инъекций для восстановления глазной поверхности при лечении хронических дистрофических заболеваний роговицы, глаукомы, кератитов, кератоконъюнктивитов [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести патоморфологическое исследование роговиц в разных группах лечения кератита в эксперименте на кроликах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью развития воспаления роговицы у экспериментальных животных была выбрана, отработана и воспроизведена модель кератита с нарушением целостности роговицы [13]. В эксперимент были включены 20 кроликов породы шиншилла (исключены кролики-альбиносы), которые были взвешены, пронумерованы и разделены на 5 групп (по 4 кролика) исследования согласно разработанным протоколам лечения: без лечения, с лечением согласно клиническим протоколам (антибактериальный препарат и глюкокортикостероид), с добавлением к лечению согласно протоколам инстилляций ПОРФТ, с добавлением субконъюнктивных инъекций НМ-NaГ, а также с добавлением и ПОРФТ, и НМ-NaГ.

В условиях операционной под внутривенной седацией (1% натрия тиопентал) и местной анестезией (2-кратная инстилляцией 1% тетракаина в конъюнктивальную полость) на правом глазу всех кроликов проведена травматизация роговицы в центральной области трепаном 5 мм на глубину 1/3 ее толщины. Сразу после этого в конъюнктивальную полость травмированного глаза инстиллировали 1,0 мл приготовленной суспензии штамма *S. aureus* в концентрации $1,0 \times 10^9$ микробных тел на 1 см³. Левый глаз при этом оставался интактным. Лечение кератита проводилось через 1 сутки от начала эксперимента. Регистрация динамики течения воспалительного процесса вспомогательного аппарата глаз и изменений размеров дефекта (в мм) роговицы проводилась фотографированием и внесением показателей в разработанный протокол исследования на 1-е, 3-и и 5-е сутки лечения (табл. 1).

В первой группе экспериментальных животных лечение не проводилось. Во 2-й группе кроликов проводилось стандартное лечение согласно клиническим протоколам [8], которое включало инстилляцию антибактериального (левофлоксацин 0,5%) и противовоспалительного (дексаметазон 0,1%) лекарственных средств. В 3-й группе животных с первых дней к стандартному лечению были добавлены инстилляци

Таблица 1
Критерии оценки течения воспалительного процесса глазной поверхности в эксперименте на кроликах
Table 1
Criteria for assessing the course of the ocular surface inflammatory process in the experiment on rabbits

Симптомы повреждения	Характеристика выраженности симптомов (баллы)				
	0	1	2	3	4
Гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости	Отсутствует	Минимальное количество отделяемого в углу глаза	Обильное количество отделяемого увлажняет веки	Обильное количество выделений увлажняет веки и окружающие ткани	–
Отек (хемоз) конъюнктивы	Отек отсутствует	Слегка заметный отек	Выраженный отек с частичным выворотом век	В результате отека глаз закрыт наполовину	В результате отека глаз закрыт полностью
Степень гиперемии конъюнктивы	Бледно-розовая, соответствующая физиологической норме	Слабо выраженная гиперемия	Умеренно выраженная гиперемия	Выраженная гиперемия	–

включало стандартное лечение с однократным использованием на 3-и сутки (после купирования гнойного отделяемого) 1% НМ-НаГ в форме субконъюнктивальных инъекций. В 5-й экспериментальной группе лечение включало стандартную терапию в комплексе с применением инстилляций ПОРФТ (с первых дней) по 1 капле 6 раз в день и субконъюнктивальные инъекции 1% НМ-НаГ (на 3-и сутки лечения) (табл. 2).

Через 1 сутки после введения животных в эксперимент 3 кролика 1-й, 2-й и 3-й групп были выведены из эксперимента, проведена энуклеация пораженных глаз с последующим гистологическим исследованием эксплантов роговиц для установления тяжести воспалительного процесса и проведения сравнительной характеристики с группами исследования. Остальные кролики выведены из эксперимента на 5-е сутки лечения. Им также была проведена энуклеация пораженных глазных яблок с их патоморфологическим исследованием.

Удаленные глазные яблоки фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина, осматривались, описывались макроскопически. Глазное яблоко рассекалось в плоскости экватора в 4,0 мм от лимба. Проводка тканей переднего отрезка глаза,

Таблица 2
Распределение кроликов на экспериментальные группы в зависимости от проводимого лечения
Table 2
Distribution of rabbits into experimental groups depending on the treatment administered

№ груп-пы	№ кро-лика в груп-пе	Масса кроли-ка, кг	Проводимое лечение				
			Отсутствие прово-димой терапии	Стандарт-ное лечение	Стандарт-ное лечение + ПОРФТ	Стандарт-ное лечение + НМ-НаГ	Стандарт-ное лечение + ПОРФТ + НМ-НаГ
1	1	3,7	Выведен из эксперимента на первые сутки после воспроизведения модели кератита				
	2	3,75	+				
	3	3,5	+				
	4	3,6	+				
2	1	3,55	Выведен из эксперимента на первые сутки после воспроизведения модели кератита				
	2	3,8		+			
	3	3,6		+			
	4	3,6		+			
3	1	3,5	Выведен из эксперимента на первые сутки после воспроизведения модели кератита				
	2	3,8			+		
	3	3,5			+		
	4	3,6			+		
4	1	3,6				+	
	2	3,85				+	
	3	3,8				+	
	4	3,5				+	
5	1	3,7					+
	2	3,6					+
	3	3,6					+
	4	3,65					+

включая роговицу, лимб и радужную оболочку, включала постфиксацию, дегидратацию в спиртах, просветление в ксилоле с последующим пропитыванием в парафине. Их обработка проводилась в автоматическом тканевом процессоре Leica TP1020F карусельного типа, производящем фиксацию, дегидратацию и инфильтрацию образцов тканей. Срезы толщиной 4 μ m окрашивались гематоксилином и эозином, по Грамму, на коллагеновые волокна по Массону, реактивом Шиффа (PAS-реакция) с последующим морфологическим исследованием.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 сутки от момента введения кроликов в эксперимент у животных всех групп исследования наблюдались: выраженная гиперемия конъюнктивы, обильное гнойное отделяемое, которое увлажняло веки и окружающие ткани; глаз был наполовину закрыт из-за хемота конъюнктивы.

С первых суток лечения наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в группах с применением активаторов регенерации тканей (ПОРФТ и НМ-NaГ). На 5-е сутки лечения в 3-й и 4-й группах, с использованием ПОРФТ и НМ-NaГ соответственно, клинически воспалительная реакция была значительно ниже, чем во 2-й и 1-й группах – со стандартным лечением и без него соответственно. Наилучшие результаты лечения отмечались в 5-й экспериментальной группе с совместным применением инстилляций ПОРФТ и субконъюнктивальных инъекций НМ-NaГ (табл. 3, рис. 1).

После выведения из эксперимента 3 кроликов (№ 1-1, 2-1, 3-1) с воспроизведенной моделью кератита, через 1 сутки от начала эксперимента, были выявлены выраженные изменения в тканях удаленных глаз, подтверждающие наличие активного воспалительного процесса (рис. 2).

При патоморфологическом исследовании удаленных глазных яблок на 6-е сутки эксперимента в 1-й группе (без лечения) наблюдались гнойный экссудат на поверхности роговицы, отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация

Таблица 3
Клиническая оценка эффективности лечения кератитов в группах исследования экспериментальных животных

Table 3
Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of keratitis in experimental animal research groups

Критерии оценки	Дни наблюдения																			
	0					1					3					5				
	Группы исследования																			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости, баллы	3	3	3	3	3	2,6	2,5	2	2,7	2	2,4	1	1	1	0,5	1,5	0	0	0	0
Отек (хемоз) конъюнктивы, баллы	3	3	3	3	3	2,8	2,5	2	2,7	2,2	2,1	1,9	1	2	1,5	1,9	1,2	0	0	0
Степень гиперемии конъюнктивы, баллы	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2,8	3	2,6	2	2,6	2	2,2	2,1	1,4	2,1	0,5
Всего баллов	9	9	9	9	9	8,4	8	6	8,4	6	7,5	5,5	4	5,6	4	5,6	3,3	1,4	2,1	0,5
Диаметр дефекта роговицы, мм	5	5	5	5	5	4,3	5	4	4,4	3,9	3,2	3,1	1,9	2,2	2	2,1	1,9	0,5	0,5	0

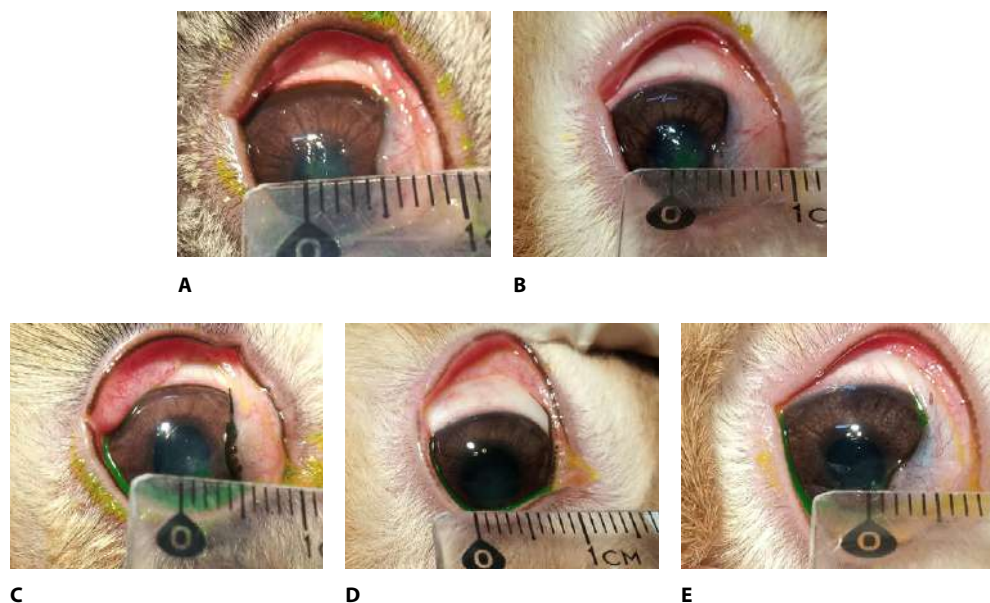


Рис. 1. Клиническая картина течения кератита на 5-е сутки лечения. А – группа «без лечения»; В – группа «стандартное лечение»; С – группа «стандартное лечение и инстилляций ПОРФТ»; D – группа «стандартное лечение и субконъюнктивальное введение НМ-NaГ»; Е – группа «стандартное лечение, инстилляций ПОРФТ и субконъюнктивальное введение НМ-NaГ»
Fig. 1. Clinical picture of the course of inflammation of keratitis. A – "no treatment" group; B – "standard treatment" group; C – "standard treatment and PRP instillations" group; D – "standard treatment and subconjunctival injection of 1% LM-NaG" group; E – "standard treatment, PRP instillations, subcutaneous and subconjunctival injection of LM-NaG" group

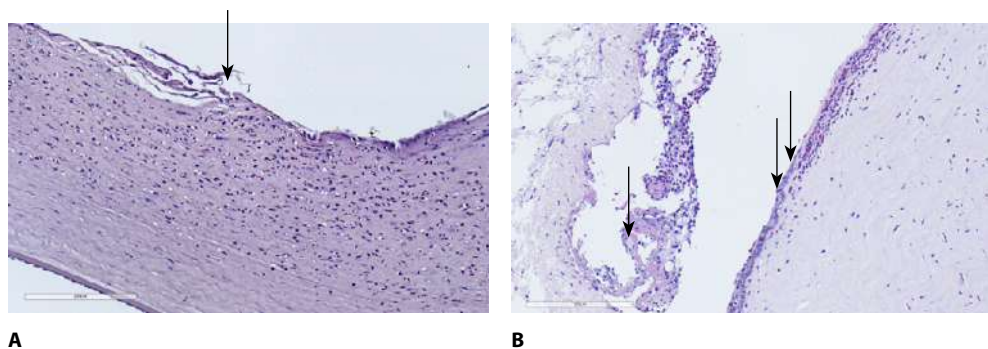
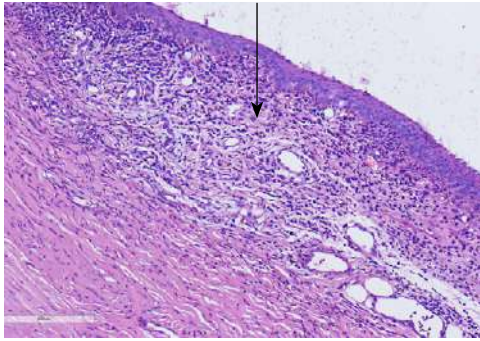
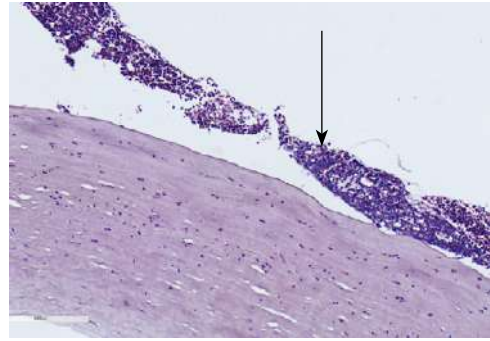


Рис. 2. Морфологическое исследование удаленных роговиц на 1-е сутки. А – острый кератит, повреждение роговичного эпителия (стрелка), отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация передней и средней трети стромы, умеренной плотности. В – острый гнойный конъюнктивит: экссудат состоит из эозинофилов с примесью фибрина (стрелка), острый кератит (две стрелки). Объектив ×130
Fig. 2. Morphologic study of the removed corneas on the 1st day. A – acute keratitis, corneal epithelium damage (arrow), edema and eosinophilic inflammatory infiltration of the anterior and middle thirds of the stroma, moderate density. B – acute purulent conjunctivitis: exudate consists of eosinophils with admixture of fibrin (arrow), acute keratitis (two arrows). Objective ×130



A



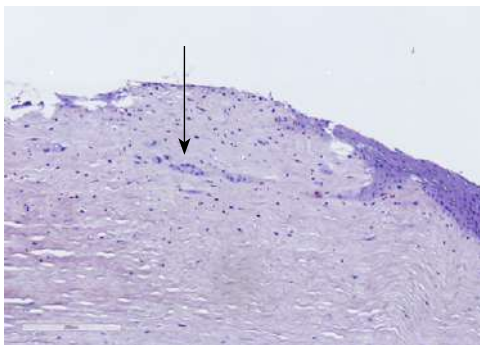
B

Рис. 3. Морфологическое исследование удаленных роговиц 1-й группы (без лечения) на 6-е сутки. А – острый лимбит: отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация (стрелка) преимущественно передней и средней трети стромы умеренной плотности. Объектив $\times 230$. В – гнойный экссудат (стрелка) на поверхности роговицы. Объектив $\times 230$

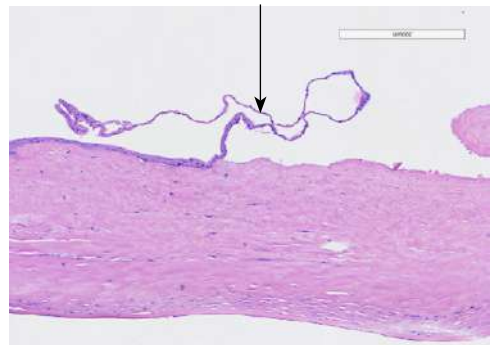
Fig. 3. Morphologic study of the removed corneas of group 1 (without treatment) on the 6th day. A – acute limbitis: edema and eosinophilic inflammatory infiltration (arrow) predominantly in the anterior and middle thirds of the stroma of moderate density. Objective $\times 230$. B – purulent exudate (arrow) on the corneal surface. Objective $\times 230$

преимущественно передней и средней трети стромы умеренной плотности. В лимбальной зоне роговицы и конъюнктиве отмечена выраженная эозинофильно-лимфоплазмоцитарная инфильтрация тканей (рис. 3).

Во 2-й экспериментальной группе со стандартным лечением данные изменения были менее выраженные: наблюдался погружной рост эпителия, также наблюдались воспалительные клеточные элементы с отеком и эозинофильной воспалительной инфильтрацией преимущественно передней трети стромы, умеренной плотности (рис. 4).



A



B

Рис. 4. Морфологическое исследование удаленных роговиц 2-й группы (стандартное лечение) на 6-е сутки. А – погружной рост эпителия (стрелка). Объектив $\times 130$. В – отслойка и десквамация эпителия (стрелка), отек и гомогенизация передней трети стромы роговицы. Объектив $\times 65$

Fig. 4. Morphologic study of the removed corneas of group 2 (standard treatment) on the 6th day. A – immersed epithelial growth (arrow). Objective $\times 130$. B – detachment and desquamation of the epithelium (arrow), edema and homogenization of the anterior third of the corneal stroma. Objective $\times 65$

В 3-й (стандартное лечение с инстилляциями ПОРФТ) и 4-й (стандартное лечение с субконъюнктивальной инъекцией НМ-NaГ) группах отмечались схожие гистологические результаты. В этих группах воспаление было значительно менее выраженным в сравнении с 1-й и 2-й экспериментальными группами: отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация преимущественно передней трети стромы, слабой плотности, очаговая гиперплазия эпителия. Это свидетельствует о затухании воспаления в тканях и развитии регенеративных процессов (рис. 5).

В 5-й группе кроликов (стандартное лечение с инстилляциями ПОРФТ и субконъюнктивальной инъекцией 1% НМ-NaГ) отмечались минимальные признаки воспаления, при этом была выражена регенерация эпителия: слабовыраженная воспалительная инфильтрация минимальной плотности, истончение эпителия до 2–3 слоев, истончение эпителия с локальным отеком в его базальном слое (рис. 6).

Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, по биомеханическим и биохимическим свойствам схожа со слезой (в том числе pH, осмолярность). ПОРФТ оказывает противовоспалительный, нейротрофический эффект, потенцирует пролиферацию и миграцию эпителиоцитов роговицы. Также она увеличивает плотность бокаловидных клеток конъюнктивы и продукцию муцина, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов в тканях глазной поверхности. Поэтому инстилляций ПОРФТ показаны именно с первых дней воспалительного процесса на глазной поверхности.

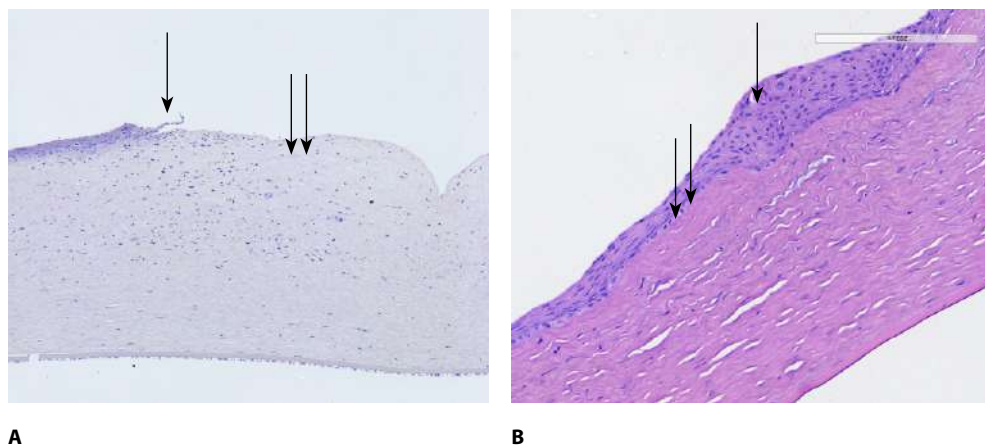


Рис. 5. Морфологическое исследование удаленных роговиц 3-й (стандартное лечение с инстилляциями ПОРФТ) и 4-й (стандартное лечение с субконъюнктивальной инъекцией НМ-NaГ) групп на 6-е сутки. А – отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация преимущественно передней трети стромы, слабой плотности. Объектив $\times 65$. В – очаговая гиперплазия эпителия: увеличение количества слоев с их дезорганизацией (стрелка), отек передней стромы (две стрелки). Объектив $\times 65$

Fig. 5. Morphologic study of the removed corneas of the 3rd (standard treatment with PRP instillations) and 4th (standard treatment with subconjunctival injection of LM-NaH) group on the 6th day. A – edema and eosinophilic inflammatory infiltration predominantly in the anterior third of the stroma, weak density. Objective $\times 65$. B – focal hyperplasia of the epithelium: increase in the number of layers with their disorganization (arrow), edema of the anterior stroma (two arrows). Objective $\times 65$

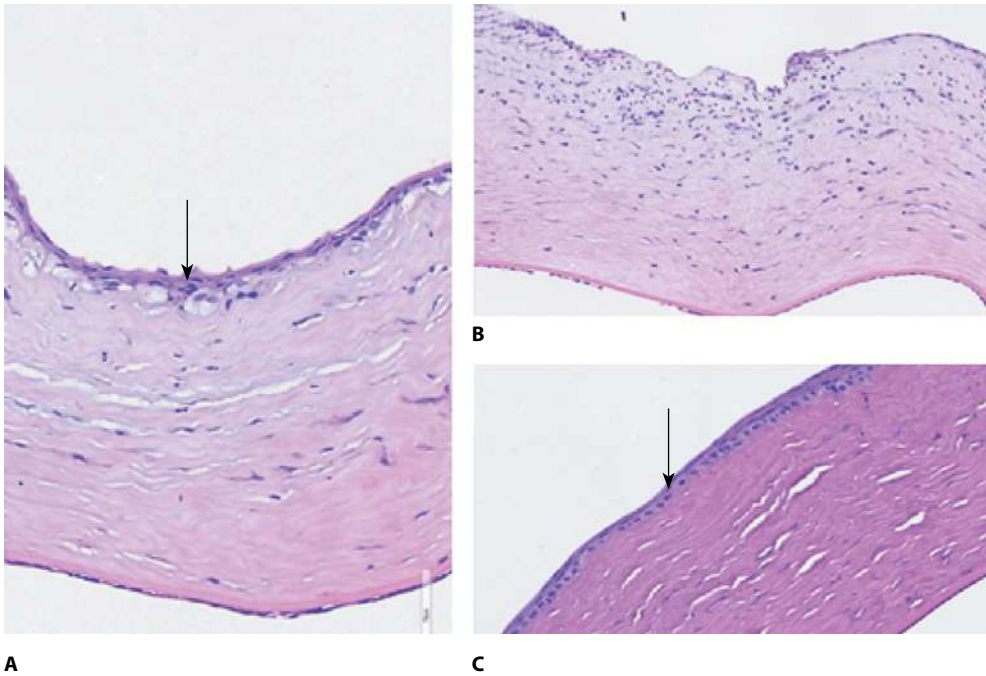


Рис. 6. Морфологическое исследование удаленных роговиц 5-й группы (стандартное лечение с инстилляциями ПОРФТ, субконъюнктивальной инъекцией НМ-НаГ) на 6-е сутки. А – истончение эпителия с локальным отеком базального слоя (стрелка). Объектив $\times 130$. В – слабовыраженная воспалительная инфильтрация минимальной плотности. Объектив $\times 65$. С – очаговое истончение роговичного эпителия до 2 слоев (стрелка). Объектив $\times 65$

Fig. 6. Morphologic study of the removed corneas of the 5th (standard treatment with PRP instillations, with subconjunctival injection of LM-NaH) group on the 6th day. A – thinning of the epithelium with local edema of the basal layer (arrow). Lens $\times 130$. B – weakly expressed inflammatory infiltration of minimal density. Objective $\times 65$. C – focal thinning of corneal epithelium up to 2 layers (arrow). Objective $\times 65$

Гиалуроновая кислота обнаруживается на передней поверхности глаза, имея свойства, аналогичные муциновому слою слезной пленки. Благодаря этому происходит удержание водного слоя прекорнеальной пленки и ее стабилизация. 1% НМ-НаГ способствует заживлению раневой поверхности с уменьшением фиброза тканей через индукцию экспрессии RHAMM, CD44, ограничению воспалительной реакции через индукцию апоптоза нейтрофилов, с накоплением коллагена I и VIII типов, хондроитин- и кератансульфата, которые обеспечивают субстрат для миграции клеток [10]. Именно поэтому дополнительное ее введение показано при наличии воспаления на передней поверхности глаза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективной является схема лечения острого кератита (кератоконъюнктивита) с обязательным включением активаторов регенерации, а комбинация инстилляций плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (с 1-го дня лечения), и субконъюнктивальных инъекций 1% низкомолекулярного натрия

гиалуроната (после исчезновения патологического отделяемого из конъюнктивальной полости) делает возможным восстановление полной прозрачности роговицы.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенное патоморфологическое исследование глаз при моделированном кератите подтвердило полученные экспериментальные клинические результаты наибольшей эффективности совместного применения инстилляций плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, и субконъюнктивальных инъекций 1% низкомолекулярного натрия гиалуроната для восстановления структуры и прозрачности роговицы.
2. Применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в эксперименте не вызывает аллергических и токсических реакций. Экспериментально доказано, что ПОРФТ обладает выраженным местным противовоспалительным, репаративным и регенеративным действием. Целесообразным является применение ее в форме глазных капель именно с первых дней возникновения воспалительного процесса роговицы.
3. После купирования признаков гнойного воспаления (3-и сутки лечения) при кератите в эксперименте для дальнейшего поддержания активности стромальных/стволовых клеток лимба и регенерации эпителия необходимо субконъюнктивальное введение 1% низкомолекулярного натрия гиалуроната.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bikbov M.M., Mal'hanov V.B., Babushkin A.E. *Conjunctiva: differential diagnosis and treatment*. M.: April'. 2015; 107 p. (in Russian)
2. Majchuk Yu.F. Ophthalmoferon in the treatment of allergic, inflammatory-allergic, toxicallergic conjunctivitis and dry eye syndrome. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;4(3):78–84. (in Russian)
3. Neroev V.V., Yani E.V., Golikova V.A. Experimental evaluation of bacterial corneal ulcer treatment plans using glucocorticosteroid. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(2):71–77. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77. (in Russian)
4. Gandhi S., Jain S. *The anatomy and physiology of cornea*. Keratoprostheses and artificial corneas. Fundamentals and surgical applications. Berlin: Springer-Verlag; 2015.
5. Li W., Hayashida Y., Chen Y.T. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell Res*. 2007;17(1):26–36. doi: 10.1038/sj.cr.7310137
6. Li C., Yin T., Dong N. Oxygen tension affects terminal differentiation of corneal limbal epithelial cells. *J Cell Physiol*. 2011;226(9):2429–2437. doi: 10.1002/jcp.22591
7. Shortt A.J., Secker G.A., Munro P.M. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells*. 2007;25(6):1402–1409. doi: 10.1634/stemcells.2006-0580
8. *On approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adults) with eye diseases and its appendages": postanovlenie M-va zdavooohraneniya Resp. Belarus' № 91 05.09.2022*. (in Russian)
9. Aprili G., Gandini G., Guaschino R. SIMTI recommendations on blood components for non-transfusional use. *Blood Transfus*. 2013;11(4):611–622. doi: 10.2450/2013.0118-13
10. Semak G., Ludchik A., Zherko I. The mechanisms of hyaluronic acid action in dry eye disease treatment in patients with chronic corneal dystrophies (literature review). *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;9(2):264–271. (in Russian)
11. Bollyky P.L., Falk B.A., Long S.A. CD44 costimulation promotes FoxP3+ regulatory T cell persistence and function via production of IL-2, IL-10, and TGF-beta. *J Immunol*. 2009;183(4):2232–2241. doi: 10.4049/jimmunol.0900191
12. Semak G.R., Lyudchik A.V., Zherko I.Yu. New approach to treating chronic dystrophic cornea diseases. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2018;62(6):719–724. doi: 10/29235/1561-8323-2018-62-6-719-724. (in Russian)
13. Volkovich T.K., Samsonova I.V. *Method for modeling a bacterial corneal ulcer in a rabbit: Pat. BY No. 16186*. Publ. 08.30.2012. (in Russian)

ЭЙЛЕА® ПОЗВОЛЯЕТ ПАЦИЕНТАМ СОСРЕДОТОЧИТЬСЯ НА ЖИЗНИ, А НЕ НА ЛЕЧЕНИИ

Применение **Эйлеа®** в режиме «лечить и увеличивать интервал» может позволить персонализировать лечение пациентов и увеличить интервал между инъекциями **до 16 недель**¹¹⁻²²

Клинические исследования и рутинная практика демонстрируют, что **интервалы** между инъекциями **Эйлеа®** могут быть **увеличены без потери достигнутого улучшения показателей остроты зрения**¹⁶⁻²²

11. VEGF Trap-Eye (aflibercept intravitreal solution) briefing document. Ophthalmologic Drugs Advisory Committee. 17, 2011. [https://www.fda.gov/oc/ohrt/VEGF%20Trap-Eye%20\(aflibercept%20intravitreal%20solution\)%20briefing%20document.pdf](https://www.fda.gov/oc/ohrt/VEGF%20Trap-Eye%20(aflibercept%20intravitreal%20solution)%20briefing%20document.pdf)
12. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;99(17):11393-11398.
13. Rudge JS, Holash J, Hyton D, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(17):11393-11398.
14. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Angiogenesis. 2012;15(2):171-185.
15. Fawcett S, Muehle PS. Br J Ophthalmol. 2016.
16. Heier JS et al. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2537-2548.
17. Eliefftheriou M, Vazquez-Afligante C, Clu CM, et al. Am J Ophthalmol. 2017 Feb;174:160-168.
18. Schmidt-Erfurth U et al. Ophthalmology. 2014; 121 (1): 193-201.
19. Fiedock G, Mondal J, Wolf S, et al. Ophthalmology. 2015; 122(2):2497-2503.
20. Ohji M. Two different Treat and Extend dosing regimens of intravitreal aflibercept for wAMD in Japanese patients: 52 weeks results of the ALTAR study. Presented at 17th EURETINA congress, Barcelona, 08.05.2017.
21. Ohji M, et al. 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. Presented at 18th EURETINA congress, Vienna, 08.2018.
22. Ho A, Masumoto H, Morimoto M, et al. Ophthalmology. 2017;124(12):236-242.

doi:10.1016/j.ophtha.2017.10.010

Международное непатентованное название: Афлиберцепт. **Форма выпуска:** Раствор для интравитреального введения, 40 мг/мл. **Состав:** 1 мл лекарственного препарата содержит 40 мг афлиберцепта. Один флакон содержит изотонический объем не менее 0,1 мл лекарственного препарата, что эквивалентно не менее 4 мл афлиберцепта. Данный объем раствора позволяет обеспечить введение разовой дозы 2 мг афлиберцепта, что составляет 0,05 мл раствора. **Фармакотерапевтическая группа:** Препараты для лечения заболеваний глаз. Средства для лечения сосудистых заболеваний сосудистого пространства. Антиангиогенные средства. Афлиберцепт. **Код АТХ S01LA05.** **Показания к применению:** Лекарственный препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной (влажной) возрастной макулярной дегенерации (влажной ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или вен ветвей (ОВВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного мелкоклеточной коровидальной неоваскуляризацией (мелкоклеточной ХНВ). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных компонентов лекарственного препарата; активная или подозреваемая острая или герпетическая инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление. **Режим дозирования и способ применения:** Лекарственный препарат Эйлеа® предназначен только для интравитреального введения. Лекарственный препарат должен вводиться только квалифицированными врачом, имеющим опыт проведения интравитреальных инъекций. Режим дозирования: Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора для инъекций. Лечение препаратом Эйлеа® начинают 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 поддерживаться на уровне двух месяцев или впоследствии увеличиваться при лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал», при котором интервалы между введениями до препарата увеличиваются с шагом в 2 или 4 недели для поддержания достигнутой стабильности остроты зрения и/или анатомических показателей. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены. Нет необходимости в проведении мониторинга остроты зрения и/или анатомических показателей после инъекций. На основании заключения врача контрольные обследования могут выполняться чаще, чем визиты для проведения инъекций. Интервалы между инъекциями больше четырех месяцев или менее четырех недель не изучались. Макулярный отек, развившийся вследствие ОЦВС или ОВВС: Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 0,05 мл раствора для инъекций. После начальной инъекции показанной дозы препарат должен вводиться каждые 4 недели. Интервал между двумя инъекциями должен быть не менее одного месяца. Если не наблюдается улучшения остроты зрения и анатомических показателей после непрерывного лечения, терапия препаратом Эйлеа® должна быть прервана. Ежемесячная терапия продолжается до достижения максимально возможной остроты зрения и/или отсутствия признаков активности заболевания. Для этого могут 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 достигнутой стабильности 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. Газовая компрессия и пневматическое закрытие зрачка индивидуально, но, на основании ответа пациента. Мониторинг продолжения активности заболевания может включать в себя стандартный офтальмологический осмотр, функциональную диагностику или проведение визуальных методов исследования (например, оптическую когерентную томографию или флуоресцентную ангиографию). ДМО: Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, (эквивалентно 0,05 мл раствора для инъекций), интравитреально в одно из первых пяти последовательных ежемесячных инъекций, с данными интервалами лечения 1 инъекция в 2 месяца. На основании результатов изменения остроты зрения и/или анатомических показателей двухмесячный интервал между инъекциями может быть сохранен или интервал может быть установлен индивидуально, при лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал» интервалы между введениями до препарата увеличиваются с шагом в 2 недели для поддержания достигнутой стабильности остроты зрения и/или анатомических показателей. Данные интервалы, составляющие более 4 месяцев, являются недостаточными. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы между инъекциями должны быть соответственно сокращены. В этом случае лечащий врач должен составить график контрольных обследований, которые могут быть более частыми, чем инъекции. Если результаты остроты зрения и анатомических показатели указывают на отсутствие эффекта от проводимого лечения, терапия препаратом Эйлеа® следует прекратить. Схема лечения с интервалами между инъекциями менее 4 недель не изучалась. **Мелкоклеточная ХНВ:** Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта (эквивалентно 0,05 мл раствора для инъекций) интравитреально. Дополнительные дозы могут вводиться, если результаты остроты зрения и/или анатомические показатели показывают, что заболевание сохраняется. Пациенты должны рассуждать как носов проявление заболевания, основываясь на мониторинге, определяемом лечащим врачом. Интервал между двумя инъекциями должен составлять не менее одного месяца. **Нежелательные реакции:** очень часто встречаются нежелательные реакции (НР) (≥1/10): снижение остроты зрения, ретинопатия геморрагическая, субконъюнктивальное кровоизлияние, боль в глазу, часто встречающиеся НР (≥1/100, <1/10): разрыв пигментного эпителия сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, катаракта, кортикальный катаракта, ядерная катаракта, субконъюнктивальная катаракта, зрелищные расстройства, покраснение роговицы, повышенное внутриглазное давление, нечеткость зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, боль в месте введения, ощущение инородного тела в глазах, повышенное слезоотделение, отек век, кровоизлияние в месте введения, точечный кератит, гиперемия конъюнктивы, острая гиперемия, острая гиперемия, острая гиперемия, раздражение в месте введения, аномальная чувствительность тканей глаза, покраснение век, воспаление передней камеры глаза, отек роговицы, редко встречающиеся НР (≥1/10 000, <1/10 000): слепота, травматическая катаракта, воспаление стекловидного тела, гипотония. Меры предосторожности: При введении лекарственного препарата Эйлеа® всегда необходимо соблюдать соответствующую технику асептического проведения инъекции. Кроме того, необходим мониторинг пациента в течение недели после инъекции, для выявления первых признаков воспаления и своевременного назначения необходимой терапии. **Беременность и период лактации.** Женщины репродуктивного возраста во время терапии препаратом Эйлеа® необходимо использовать эффективную контрацепцию, по крайней мере, в течение 3 месяцев после последней интравитреальной инъекции. Данные по применению афлиберцепта у беременных женщин отсутствуют. В исследовании на животных была продемонстрирована эмбрио-фетотоксичность. Известно, что препарат Эйлеа® проникает в грудное молоко. Нельзя исключить существование риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Не рекомендуется принимать лекарственный препарат Эйлеа® в период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия: Исследования в отношении лекарственных взаимодействий не проводились. Осуществление вспомогательной фокальной лазерной терапии с применением вертепорфурин (PDT) и препарата Эйлеа® не изучалось, поэтому, профиль безопасности не был установлен. Важная информация по введению: флакон предназначен только для однократного использования. Введение нескольких доз из флакона может увеличить риск заражения и последующего инфицирования. Филтраты после вливания предназначены для интравитреального введения. Если неиспользованный объем лекарственного препарата или отходы должны быть утилизированы. **Побочная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (Приказ МЗ РБ № 1099 от 26.07.2023г., Рег. ул. МЗ РБ ПС № 10245/14/15/17/19/20/24 от 02.04.2024, безрецептурно).**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. РЕЦЕПТА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ДАННЫЕ НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ БЕРЕЖНОСТИ И НЕОТСТОЯЮТ.

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

Для использования среди профессионалов здравоохранения

RP-EYL-BY-0189-1





<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.015>
УДК 616.145.154-007.271-085



Терешенко О.В.¹ ✉, Далидович А.А.¹, Марченко Л.Н.¹, Кривова А.С.², Корявая Е.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Медицинская служба гражданской авиации, Минск, Беларусь

³ 24-я городская поликлиника спецмедосмотров, Минск, Беларусь

Биомаркеры окклюзий вен сетчатки в прогнозировании эффективности антиангиогенной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – О.В. Терешенко; концепция и дизайн исследования, редактирование – А.А. Далидович; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Л.Н. Марченко; сбор материала – А.С. Кривова; написание текста – Е.В. Корявая.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: olyia.tereshenko@gmail.com

Резюме

Введение. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является широко используемым методом визуализации для мониторинга состояния сетчатки и оценки эффективности антиангиогенной терапии, в том числе и при окклюзиях вен сетчатки (ОВС). **Цель.** Оценить клинические результаты интравитреальной антиангиогенной терапии пациентов с окклюзиями вен сетчатки в зависимости от биомаркеров оптической когерентной томографии.

Материалы и методы. В исследование включены данные 70 пациентов (70 глаз) с ОВС, которым было проведено лечение препаратом афлиберцепт (МНН). Всем до и после лечения выполнялась визометрия, офтальмоскопия, спектральная ОКТ макулярной зоны. Анализировались центральная толщина сетчатки (ЦТС), заметная срединная пограничная мембрана (ЗСПМ), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (ДВСС), парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ), фовеолярная эверсия (ФЭ), эпиретинальная мембрана (ЭРМ), гиперрефлективные точки (ГТ) и показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ).

Результаты. Средний возраст в исследуемой выборке равнялся 61,67 года. Средняя МКОЗ составила $0,31 \pm 0,29$ до лечения и $0,47 \pm 0,33$ после лечения, ЦТС до терапии равнялась $436,45 \pm 183,3$ мкм и $261,61 \pm 95,3$ мкм после. В среднем было выполнено $4,6 \pm 1,2$ инъекции. Пациенты были разделены на 3 группы: группа А – МКОЗ $\leq 0,04$ ($n=14$), группа В – МКОЗ $0,05-0,15$ ($n=28$), группа С – МКОЗ $\geq 0,16$ ($n=28$). Проведено сопоставление между МКОЗ и ЦТС как наиболее часто измененного показателя ОКТ. Исходно достоверной связи между ними не выявлено ($t=-0,13$), а после проведенной терапии прослеживалась обратная зависимость ($t=-0,67$). Была отмечена достоверная корреляция между ЦТС и наличием иных выявленных биомаркеров, наибольшее их количество определялось при выраженном макулярном отеке (МО). Она выявлялась как до начала терапии ($p=0,001$), так и после лечения ($p=0,004$). Эта связь подтверждалась при использовании двухфакторного дисперсионного анализа ($p=0,00002$).

Заключение. На эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные МКОЗ и ЦТС. Определение на этапе первичной диагностики ОКТ-биомаркеров позволяет ориентироваться в отношении предполагаемой длительности антиангиогенной терапии. Число интравитреальных инъекций афлиберцепта при ОВС до резорбции МО варьировало в зависимости от наличия исходных биомаркеров.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, фактор роста эндотелия сосудов, биомаркеры, макулярный отек, афлиберцепт, оптическая когерентная томография

Tserashenka V.¹ ✉, Dalidovich A.¹, Marchenko L.¹, Krivova A.², Koryavaya E.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Civil Aviation Medical Service, Minsk, Belarus

³ 24th City Polyclinic of Special Medical Examinations, Minsk, Belarus

Biomarkers of Retinal Vein Occlusions in Predicting the Efficacy of Antiangiogenic Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design research, collecting material, processing, writing text – Tserashenka V., concept and design research, editing – Dalidovich A.; concept and design research, editing, writing text – Marchenko L.; collecting material – Krivova A.; writing text – Koryavaya E.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: olyia.tereshenko@gmail.com

Abstract

Introduction. Optical coherence tomography (OCT) is a widely used imaging modality for monitoring retinal health and evaluating the efficacy of antiangiogenic therapy, including retinal vein occlusions (RVOs).

Purpose. To evaluate clinical results of intravitreal antiangiogenic therapy in patients with retinal vein occlusions depending on optical coherence tomography biomarkers.

Materials and Methods. The study included data of 70 patients (70 eyes) with RVO who were treated with aflibercept (INN). Visometry, ophthalmoscopy, spectral OCT of the macular zone were performed before and after treatment. We analyzed central retinal thickness (CRT), prominent middle limiting membrane (p-MLM) disorganization of inner retinal layers (DRIL), paracentral acute middle maculopathy (PAMM), foveolar eversion (FE), epiretinal membrane (ERM), hyperreflective foci (HRF) and best-corrected visual acuity (BCVA).

Results. The mean age in the study sample was 61.67 years. The mean BCVA was 0.31 ± 0.29 before treatment and 0.47 ± 0.33 after treatment, CRT before therapy was $436.45 \pm 183.3 \mu\text{m}$ and $261.61 \pm 95.3 \mu\text{m}$ after. On average, 4.6 ± 1.2 injections were performed. Patients were divided into 3 groups: group A – $\text{BCVA} \leq 0.04$ ($n=14$), group B – $\text{BCVA} 0.05-0.15$, ($n=28$), group C – $\text{BCVA} \geq 0.16$, ($n=28$). A comparison between BCVA and CRT as the most frequently altered OCT index was performed. Initially there was no significant correlation between them ($t=-0.13$), and after the therapy an inverse relationship was observed



($t=-0.67$). A reliable correlation between CRT and the presence of other identified biomarkers was noted, their greatest number was determined in case of pronounced macular edema (ME). This correlation was observed both before therapy ($p=0.001$) and after treatment ($p=0.004$). This relationship was confirmed using two-factor analysis of variance ($p=0.00002$).

Conclusion. The efficacy of antiangiogenic therapy in patients with macular edema on the background of retinal vein occlusion is influenced by the initial data of BCVA and CRT. Determination of OCT-biomarkers at the stage of primary diagnostics allows us to orient with regard to the expected duration of antiangiogenic therapy. The number of intravitreal injections of aflibercept in RVO before ME resorption varied depending on the presence of initial biomarkers.

Keywords: retinal vein occlusion, vascular endothelial growth factor, biomarkers, macular edema, aflibercept, optical coherence tomography

■ ВВЕДЕНИЕ

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) является вторым после диабетической ретинопатии наиболее распространенным заболеванием ретинальных сосудов, которое становится причиной потери зрения [1]. ОВС – одна из наиболее часто встречающихся васкулопатий сетчатки с глобальной распространенностью 0,77% среди людей в возрасте от 30 до 89 лет, что эквивалентно 28,06 миллиона. По данным обобщенного анализа 15 популяционных исследований, выполненных в США, Европе, Азии и Австралии, распространенность ОВС в популяции в возрасте до 40 лет составляет 1–2%, от 41 до 60 лет – 25%, старше 60 – 74% [2]. Данная патология органа зрения представляет серьезную проблему, которая может привести к значительной потере зрительных функций и негативно сказаться на качестве жизни пациента.

В патогенезе ОВС особую роль играет увеличение уровня VEGF (vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста), который стимулирует неоваскуляризацию, повышенную сосудистую проницаемость и развитие воспаления. Эти процессы приводят к образованию макулярного отека, который в свою очередь вызывает гибель фоторецепторов с последующей атрофией пигментного эпителия сетчатки; возможно образование вторичной эпиретинальной мембраны и развитие атрофии зрительного нерва вследствие вторичной неоваскулярной глаукомы [3–5].

ОКТ является наиболее часто используемым методом визуализации сетчатки при ОВС. Спектральная ОКТ позволяет получать микроструктурные ретинальные изображения.

В клинической практике решения о тактике лечения основываются на оценке МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ [6]. Измерения ЦТС используются для оценки активности и прогрессирования заболевания, а также ответа на лечение у каждого отдельного пациента [7, 8].

В качестве признака острой ишемии сетчатки предложено диагностирование гиперрефлективной линии, расположенной во внешнем плексиформном слое, названной заметной срединной пограничной мембраной (ЗСПМ) [9].

Помимо этого, определяют дезорганизацию внутренних слоев сетчатки (ДВСС), которая коррелирует с состоянием перимакулярной перфузии [10].

Парацентральная острая средняя макулопатия (ПОСМ) как вариант острой макулярной нейроретинопатии характеризуется гиперрефлективным лентообразным поражением во внутреннем ядерном и внешнем плексиформном слоях на оптической когерентной томографии в спектральной области у пациентов с ОВС [11].

Признак фовеальной эверсии (ФЭ) как параметр неблагоприятного исхода при диабетической ретинопатии может также быть применен к оценке МО, вторичного по отношению к ОВС [12].

Эпиретинальная мембрана (ЭРМ) усугубляет МО у пациентов с ОВС и снижает проникновение интравитреальных антиангиогенных препаратов [13].

Идентифицированные в сетчатке гиперрефлективные точки (ГТ) представляют собой воспалительные клетки. Их наличие указывает на воспаление сетчатки у пациентов с МО вследствие ОВС [14].

Несмотря на разработку множества подходов к лечению и активный поиск оптимальной терапии заболевания, к эффективным способам воздействия на ОВС относится только интравитреальная антиангиогенная терапия препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические результаты интравитреальной антиангиогенной терапии пациентов с окклюзиями вен сетчатки в зависимости от биомаркеров оптической когерентной томографии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное выборочное исследование включено 70 пациентов (70 глаз) с ОВС, находившихся на лечении анти-ФРЭС-препаратом афлиберцепт (МНН) на клинической базе кафедры глазных болезней УО «БГМУ» в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска в период с февраля 2023 г. по февраль 2024 г. Исследуемая выборка формировалась на основе критериев:

- включения: ОВС; проведенная анти-ФРЭС-терапия (загрузочная доза препарата – 3 инъекции), старт терапии не позднее 3 месяцев;
- исключения: заболевания, нуждающиеся в витреоретинальной хирургии; заболевания сетчатки с нарушением регуляции ФРЭС (диабетическая ретинопатия, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, миопическая хориоидальная неоваскуляризация); иная макулярная патология; воспалительные заболевания глаз.

Все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включая авторефрактометрию, визометрию, бесконтактную тонометрию, биомикроскопию на щелевой лампе, фундоскопию, В-сканирование, оптическую когерентную томографию и фоторегистрацию глазного дна. Спектральную ОКТ выполняли на аппарате Spectral-domain OCT Optopol Revo 80 с использованием протоколов сканирования 3D Retina, Retina Radial (цифровые данные ОКТ получены из распечатки стандартного протокола, ручные измерения не проводились). Все пациенты подписали информированное письменное согласие на проведение инъекций и были осведомлены об использовании информации результатов их диагностики для дальнейшего анализа. В исследовании использованы 3 точки наблюдения: пациентов обследовали до начала лечения, через 3 месяца и через 12 месяцев от начала терапии.



Для анализа были выбраны следующие биомаркеры ОВЗ:

1. Функциональный – максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ).
2. Анатомические – центральная толщина сетчатки (ЦТС), заметная срединная пограничная мембрана (ЗСПМ), дезорганизация внутренних слоев сетчатки (ДВСС), парацентральная острая срединная макулопатия (ПОСМ), фовеальная эверсия (ФЭ), эпиретинальная мембрана (ЭРМ), гиперрефлективные точки (ГТ).

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проводилась на основе сформированной базы данных с использованием анализа в системе Statistica, версия 10.0, посредством программных компьютерных продуктов Microsoft Excel 16.35. Для оценки нормальности распределения числовых значений (толщина и объем сетчатки, ОЗ, возраст и др.) применяли тест Шапиро – Уилка. Результаты представлены в зависимости от нормальности распределения как в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (CO) и 95%-го доверительного интервала, так и в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q_{25} ; Q_{75}]). Анализ количественных признаков осуществлялся как с помощью параметрического t -критерия Стьюдента, так и непараметрическими методами с применением U -критерия Манна – Уитни (независимые группы). Для определения связи между показателями применяли коэффициент корреляции Спирмена (r_s), однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали вероятность безошибочного прогноза равную 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографическая структура исследуемой выборки была следующей: мужской пол – 42 (60%), женский пол – 28 (40%) пациентов. Средний возраст составил 61,67 года. Средняя МКОЗ составила $0,31 \pm 0,29$ до лечения и $0,47 \pm 0,33$ после лечения. ЦТС до терапии равнялась $436,45 \pm 183,3$ мкм и $261,61 \pm 95,3$ мкм после. В среднем было выполнено $4,6 \pm 1,2$ инъекции ингибиторов ангиогенеза. Согласно функциональным классам нарушения зрения в Республике Беларусь анализируемая выборка была разделена на 3 группы:

1. Группа А – МКОЗ $\leq 0,04$, 14 пациентов (14 глаз).
2. Группа В – МКОЗ $= 0,05 - 0,15$, 28 пациентов (28 глаз).
3. Группа С – МКОЗ $\geq 0,16$, 28 пациентов (28 глаз).

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Проведен анализ выявленных анатомических биомаркеров в каждой группе пациентов. У пациентов группы А по сравнению с двумя другими группами наиболее часто определялись такие ОКТ-признаки, как увеличение ЦТС (14 глаз – 100%), ЗСПМ (6 глаз – 42,9%), ДВСС (4 глаза – 28,6%), ФЭ (12 глаз – 85,7%), ГТ (8 глаз – 57,1%). ПОСМ наиболее часто встречалась в группе С (6 глаз – 21,4%). Следует отметить, что в других группах из-за высокого макулярного отека оценить данный признак не представлялось возможным. Реже всего ЭРМ встречалась в группе С (12 глаз – 42,9%), а у пациентов групп А и В выявлялась с одинаковой частотой (16 глаз – 57,1%). Было отмечено, что наиболее часто изучаемые признаки диагностировались у пациентов в группе А, которую составляли пациенты с более низкой остротой зрения (рис. 1).

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов в группах по МКОЗ
Table 1
Comparative characterization of patients in groups according to BCVA

Признаки	Группа А (МКОЗ ≤0,04, 14 глаз)	Группа В (МКОЗ=0,05–0,15, 28 глаз)	Группа С (МКОЗ ≥0,16, 28 глаз)
Возраст, лет	73,4±8,94	62,9±8,01	54,6±12,33
Мужчины	12 (85,7%)	14 (50%)	16 (57,1%)
Женщины	2 (14,3%)	14 (50%)	12 (42,9%)
МКОЗ до лечения	0,02±0,006	0,1±0,02	0,47±0,24
МКОЗ после лечения	0,14±0,19	0,27±0,18	0,78±0,23
ЦТС до лечения, мкм	557,71±162,9	505,36±189,5	306,93±123,35
ЦТС после лечения, мкм	354,86±117	296,79±170,1	179,82±22,47
Среднее количество инъекций	4,93±0,96	4,85±0,9	3,69±0,74

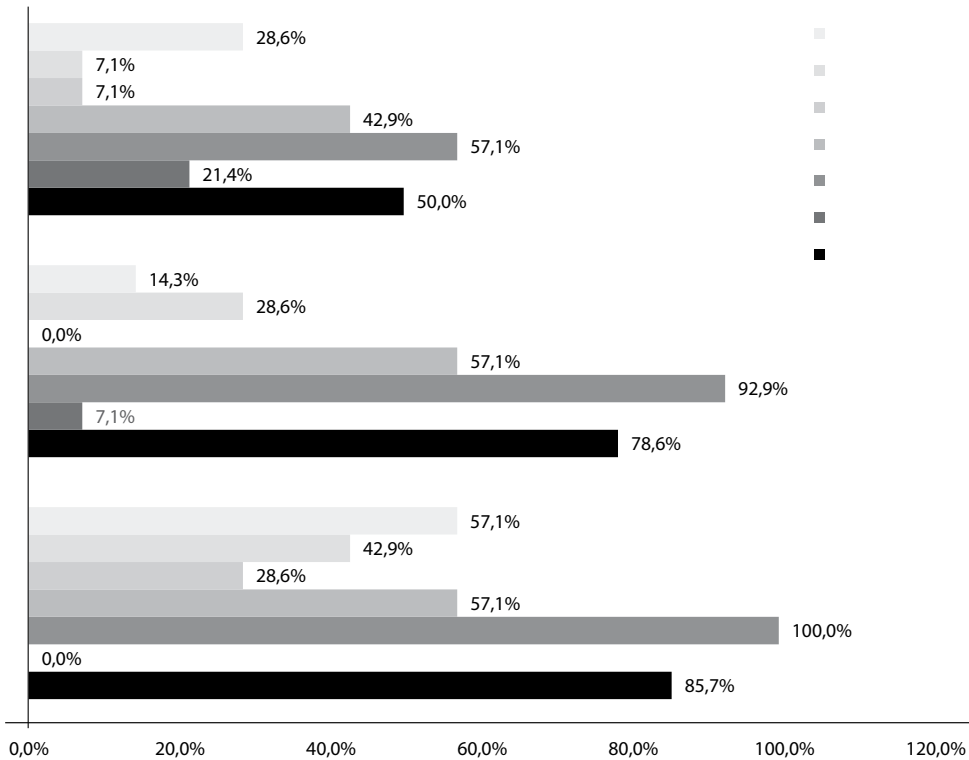


Рис. 1. Частота встречаемости ОКТ-биомаркеров в исследуемых группах
Fig. 1. Frequency of occurrence of OCT-biomarkers in the studied groups

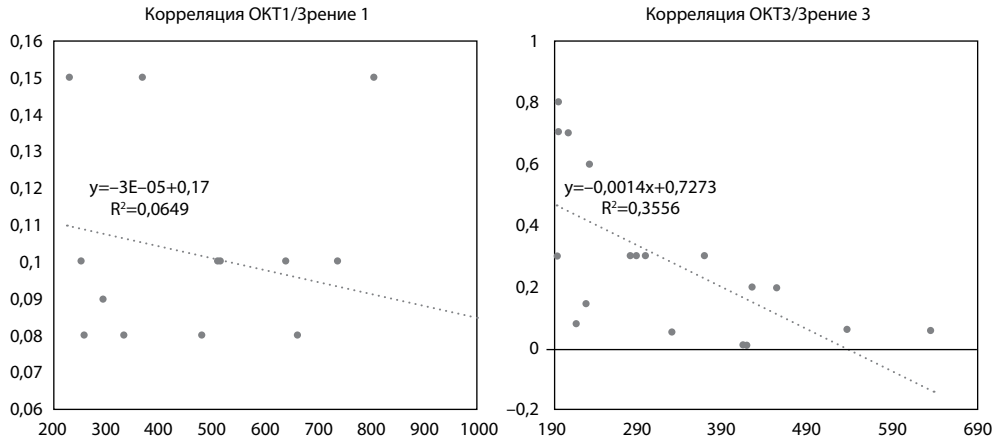


Рис. 2. Корреляция между МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ до и после лечения
Fig. 2. Correlation between BCVA and CRT according to OCT data before and after treatment

Поскольку увеличение ЦТС наблюдалось чаще других биомаркеров, было проведено определение взаимосвязи между ним и МКОЗ (рис. 2).

Исходные уровни данных параметров не проявили достоверной взаимосвязи.

Был использован однофакторный дисперсионный анализ для определения влияния различного количества биомаркеров на МКОЗ и изменение ЦТС. Для этого пациентов дополнительно разделили на группы по количеству диагностированных биомаркеров от 2 до 4 (рис. 3).

Проведенный анализ не обнаружил достоверного накопительного эффекта количества биомаркеров на МКОЗ ($p=0,564$), при этом установлена достоверная связь между ЦТС и количеством выявленных биомаркеров ($p=0,001181$).

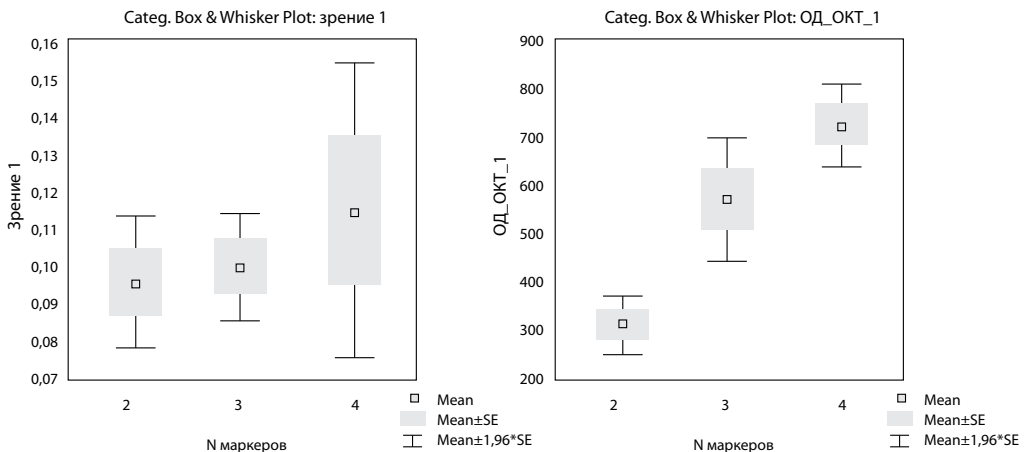


Рис. 3. Однофакторный дисперсионный анализ количества биомаркеров и МКОЗ, биомаркеров и ЦТС
Fig. 3. One-factor analysis of variance of the number of biomarkers and BCVA, biomarkers and CRT

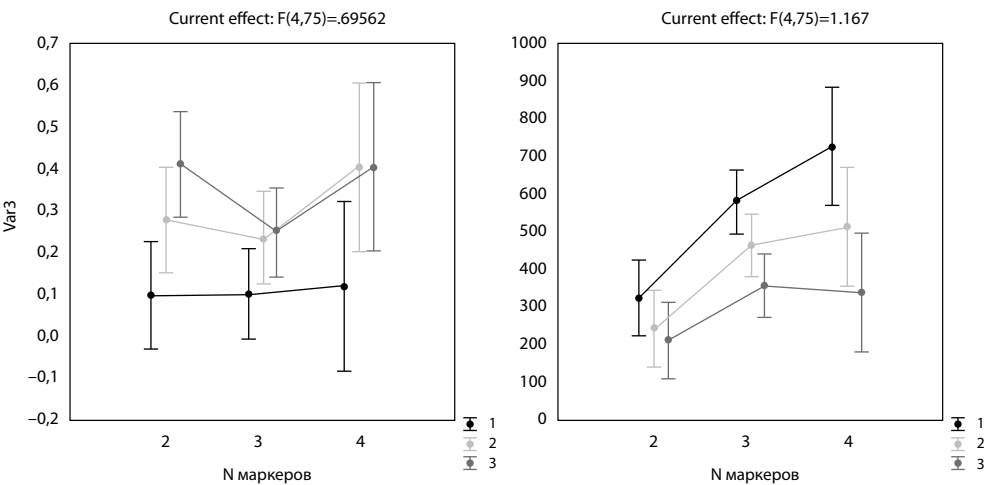


Рис. 4. Двухфакторный дисперсионный анализ по МКОЗ и по ЦТС
Fig. 4. Two-factor analysis of variance by BCVA and by CRT

Полученные данные были характерны как для исходного состояния до начала терапии, так и после завершения лечения.

С использованием двухфакторного дисперсионного анализа оценили различия среднего МКОЗ пациентов до, через 3 месяца и после 12 месяцев терапии относительно количества биомаркеров (рис. 4).

Достоверного взаимовлияния МКОЗ и количества биомаркеров не выявлено ($p=0,0003$). При этом достоверно коррелируют ЦТС и число биомаркеров ($p=0,00002$).

Проанализировано количество проведенных интравитреальных инъекций афлиберцепта и числа биомаркеров в группах. В группе А большинству пациентов было выполнено 6 инъекций, которые имели от 3 до 5 биомаркеров. В группе В

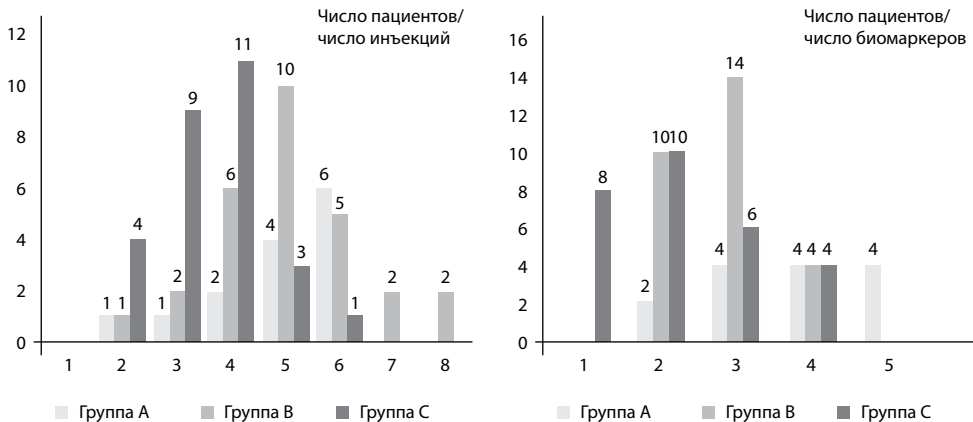


Рис. 5. Соотношение количества пациентов и числа выполненных инъекций либо биомаркеров
Fig. 5. Ratio of the number of patients to the number of injections or biomarkers performed

Таблица 2
Анализ количества инъекций, МКОЗ и ЦТС
Table 2
Analysis of the number of injections, BCVA and CRT

Количество инъекций	МКОЗ		ЦТС, мкм	
	До	После	До	После
2 (6 пациентов)	0,3±0,07	0,45±0,08	436,8±26,38	289±25,03
3 (12 пациентов)	0,18±0,04	0,45±0,07	498,08±50,20	297,8± 13,28
4 (19 пациентов)	0,28±0,03	0,58±0,05	510,49±21,87	299,24±11,63
5 (17 пациентов)	0,2±0,04	0,4±0,06	532,35±20,25	301,26±15,72
6 (16 пациентов)	0,1±0,05	0,35±0,04	572,86±30	304,36±13,71

наибольшее количество инъекций выполнено 5 пациентам при наличии от 2 до 3 биомаркеров. В группе С наибольшее количество пациентов получило только 4 инъекции, при выявленных от 1 до 2 биомаркеров. Таким образом, у пациентов с низкой остротой зрения и большим количеством биомаркеров выполнено максимальное количество инъекций (рис. 5).

У пациентов с более низкой остротой зрения выявлено наибольшее увеличение ЦТС, а также им потребовалось большее количество инъекций (табл. 4).

Интравитреальные инъекции афлиберцепта при ОВС проводились до достижения резорбции МО и далее в режимах «по потребности» либо «лечить и расширять», при этом количество введений варьировало в зависимости от исходных данных пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии вен сетчатки влияют исходные данные максимально корригируемой остроты зрения и центральной толщины сетчатки. В прогнозировании результатов лечения анти-ФРЭС у пациентов с МО при ОВС среди биомаркеров ОКТ наиболее достоверным признаком является ЦТС. Выявлен статистически значимый накопительный эффект количества биомаркеров и центральной толщины сетчатки.

Анти-ФРЭС-терапия препаратом афлиберцепт способствует резорбции макулярного отека и улучшению зрительных функций, включая пациентов со значительными функциональными и структурными изменениями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1.

Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–319.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017

2.

Song P., Xu Y., Zha M. et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1):010427. doi: 10.7189/jogh.09.010427

3.

Noma H. et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):1122–1128. doi: 10.1167/iovs.14-15789

4. Noma H. et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branch retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3878–3885. doi: 10.1167/iov.14-13961
5. Chan C.K., Ip M.S., Vanveldhuisen P.C. et al. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1364–1372. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.020
6. Ciulla T.A., Kapik B., Grewal D.S. et al. Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion, Diabetic, and Uveitic Macular Edema: Central Subfield Thickness and Ellipsoid Zone Analysis. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(7):633–647. doi: 10.1016/j.oret.2020.10.016
7. Michl M., Liu X., Kaider A., Sadeghipour A. et al. The impact of structural optical coherence tomography changes on visual function in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(4):418–426. doi: 10.1111/aos.14621
8. Chmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Gerendas B.S. et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123–162. doi: 10.1159/000502041
9. Ko J., Kwon O.W., Byeon S.H. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. *Retina*. 2014;34(6):1132–1141. doi: 10.1097/IAE.0000000000000054
10. Kanai M., Shiozaki D., Sakimoto S. et al. Association of disorganization of retinal inner layers with optical coherence tomography angiography features in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(10):2897–2903. doi: 10.1007/s00417-021-05168-2
11. Sarraf D., Rahimy E., Fawzi A.A. et al. Paracentral acute middle maculopathy: a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1275–1287. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4056
12. Arrigo A., Aragona E., Antropoli A. et al. Foveal Eversion is Associated with High Persistence of Macular Edema and Visual Acuity Deterioration in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(4):2157–2169. doi: 10.1007/s40123-023-00734-9
13. Cicinelli M.V., Chatziralli I., Touhami S. et al. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(2):661–675. doi: 10.1007/s40123-022-00461-7
14. Qin H.F., Shi F.J., Zhang C.Y. et al. Anti-VEGF reduces inflammatory features in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(8):1296–1304. doi: 10.18240/ijo.2022.08.11



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.016>
УДК 617.764.1-008.811.4:617.71]:615.457



Чекина А.Ю.¹✉, Марченко Л.Н.¹, Джумова М.Ф.¹, Далидович А.А.¹,
Терешенко О.В.¹, Никитина Н.В.², Чекин С.В.³, Булчинская Е.С.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

³ Медицинский центр «ЛОДЭ», Минск, Беларусь

Опыт лечения хронического воспаления глазной поверхности циклоспорином А при болезни сухого глаза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание статьи, редактирование – Чекина А.Ю.; редактирование – Марченко Л.Н.; сбор данных – Чекина А.Ю., Джумова М.Ф., Терешенко О.В., Далидович А.А., Никитина Н.В., Чекин С.В., Булчинская Е.С.

Подана: 02.05.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: anna.chekina19@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить эффективность и переносимость глазных капель (0,1% катионная эмульсия циклоспорина А) при лечении пациентов с болезнью сухого глаза (БСГ) средней и тяжелой степеней тяжести.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента (88 глаз) с клиническими проявлениями БСГ 2–3-й степени тяжести. Средний возраст 59,0 [28,7; 68,0]. Мужчин 17 (38,6%), женщин 27 (61,4%). Пациенты были разделены на 3 группы: группу А составили 14 пациентов (28 глаз) с БСГ и ассоциированным с ней кератитом на фоне системного заболевания (ревматизм, васкулит, тиреоидит, болезнь Шегрена и т. п.); группа В – 20 пациентов (40 глаз) с БСГ после перенесенного инфекционного кератита, конъюнктивита, блефарита; группа С – 10 пациентов (20 глаз) с БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза (пересадка роговицы; хирургия катаракты, глаукомы; пластика птеригиума). Одним из критериев включения в исследование было согласие пациента на применение в комплексном местном лечении глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А не менее 3 месяцев. Офтальмологические обследования пациентов проводились ежемесячно в течение периода лечения (6 месяцев). Инстилляцию назначали 1 раз в сутки в вечернее время.

Результаты. Инстилляцией 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А подтвердили высокую эффективность лечения хронического воспаления глазной поверхности глазными каплями 0,1% катионной эмульсией циклоспорина А при БСГ средней и тяжелой степени тяжести. Наблюдалось снижение индекса OSDI с 60,1 в острый период заболевания до 30,45 – через 6 месяцев лечения; улучшение ВРСП с 3 (2–4) сек. в начале исследования до 8 (6–10) сек. через 6 месяцев наблюдения; уменьшение гиперемии конъюнктивы и количества эпителиальных дефектов глазной поверхности по результатам окраски лиссаминовым зеленым и флюоресцеином.

Заключение. Применение глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А (CsA 0,1%) в течение 6 месяцев у 44 пациентов с болезнью сухого глаза 2–3-й

степени подтвердило их терапевтическую эффективность. Препарат безопасен при использовании. Глазные капли циклоспорино А рекомендуются пациентам с болезнью сухого глаза (БСГ) 2–3-й степени тяжести при отсутствии улучшения на фоне терапии препаратами искусственной слезы. Длительный непрерывный курс лечения 0,1% катионной эмульсией циклоспорино А от 6 до 9 месяцев показан пациентам с кератоконъюнктивитами, склеритами, ассоциированными с БСГ при системной аутоиммунной патологии. Инстилляцией ЦсА 0,1% и системная терапия сопутствующей аутоиммунной патологии ускоряют эпителизацию глубоких изъязвлений роговицы и выздоровление.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, лечение, глазные капли, циклоспорин А, кератит, склерит, аутоиммунные заболевания

Anna Yu. Chekina¹ ✉, Lyudmila N. Marchenko¹, Marina F. Dzhumova¹, Anastasiya A. Dalidovich¹, Olga V. Tereschenko¹, Natallia V. Nikitsina², Siarhei V. Chekin³, Yevgenia S. Bulchynskaya²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² E.V. Klumov 3rd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Medical center «LODE», Minsk, Belarus

Experience in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface with Cyclosporine A for Dry Eye Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article writing, editing – Anna Yu. Chekina; editing – Lyudmila N. Marchenko; data collection – Anna Yu. Chekina, Olga V. Tereschenko, Marina F. Dzhumova, Anastasiya A. Dalidovich, Natallia V. Nikitsina, Siarhei V. Chekin, Yevgenia S. Bulchynskaya.

Submitted: 02.05.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: anna.chekina19@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the efficacy and tolerability of cyclosporine A 0.1% eye drops (0.1% cationic emulsion of cyclosporin A) in the treatment of patients with dry eye disease (DED).

Materials and methods. Forty-four patients (88 eyes) with clinical manifestations of DED of 2–3 degree of severity were included in the study. The patients were divided into 3 groups. Group A consisted of 14 patients (28 eyes) with DED and associated keratitis on the background of systemic disease (rheumatism, Sjögren's disease, vasculitis, thyroiditis, etc.). Group B – 20 patients (40 eyes) with DED after infectious keratitis, conjunctivitis, blepharitis; group C – 10 patients (20 eyes) with DED after surgery of the anterior segment of the eye (corneal transplantation; cataract surgery, glaucoma; pterygium plasty). One of the inclusion criteria for the study was patient consent to use 0.1% cationic emulsion of cyclosporine A 0.1% in complex topical treatment for at least 3 months. Control examinations of patients were performed monthly during the study period (6 months). Cyclosporine A 0.1% instillations were administered once a day in the evening.



Results. The results of the study confirmed high efficacy of keratoconjunctivitis treatment with cyclosporine A 0.1% in 44 patients (88 eyes) with moderate and severe DED. There was a decrease in the index of the ocular surface disease questionnaire (OSDI, Ocular Surface Disease Index) from 60.1 in the acute period of the disease to 30.45 after 6 months of treatment; an increase in tear break-up time (TBUT) from 3 (2–4) seconds at the beginning of the study, to 8 (6–10) seconds after 6 months of observation; a decrease in conjunctival hyperemia and the number of epithelial defects of the ocular surface according to the results of lissamine green and fluorescein staining.

Conclusions. The use of CsA 0.1% eye drops for 6 months in 44 patients with dry eye disease of 2–3 degree confirmed their therapeutic efficacy. The drug is safe to use. Cyclosporine A 0.1% eye drops are recommended for patients with dry eye disease (DED) of 2–3 degree of severity in the absence of improvement against the background of therapy with artificial tear preparations. Long continuous course of treatment with cyclosporine A 0.1% from 6 to 9 months is indicated for patients with keratoconjunctivitis, scleritis associated with DED in systemic autoimmune pathology. CsA 0.1% instillations and systemic therapy of concomitant autoimmune pathology accelerate epithelialisation of deep corneal ulcers and recovery.

Keywords: dry eye disease, treatment, eye drops, cyclosporine, keratitis, scleritis, autoimmune diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь сухого глаза (БСГ) является наиболее распространенной патологией глазной поверхности у молодых и пожилых, увеличивается с возрастом, с преобладанием среди женщин. БСГ поражает до 50% населения, и, согласно всемирным опросам, пациенты, постоянно испытывая глазную боль и раздражающие симптомы, сталкиваются с трудностями при выполнении основных повседневных действий: чтение, использование компьютера, вождение автомобиля [1, 2].

Современные стратегии лечения БСГ в первую очередь основаны на использовании искусственных слез для увлажнения глазной поверхности, но этот подход обеспечивает лишь кратковременное облегчение симптомов, не устраняя воспаление глазной поверхности [2, 3]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются основой в лечении большинства воспалительных состояний глаз, включая БСГ, значительно уменьшают симптомы и клинические проявления БСГ, но небезопасны при использовании более 8–10 недель, т. к. могут привести к развитию катаракты, центральной серозной хориоретинопатии, повышению ВГД, образованию субретинальной жидкости в макулярной области [3–5].

За последние два десятилетия неглюкокортикоидный иммуномодулятор циклоsporин А (ЦсА) приобрел известность в качестве стероидозамещающей местной терапии БСГ [6–9].

История открытия циклоспорина. В конце 1960-х гг. в поисках новых антибиотиков ученые активно исследовали микроорганизмы в образцах почвы из разных регионов и стран. В 1969 г. в образцах почвы из северной области Норвегии и штата Висконсин (США) были выделены несовершенные грибы (дейтеромицеты), один из которых – *Tolipocladium inflatum* – продуцировал циклический полипептид,

состоящий из 11 аминокислот. Позже это вещество было названо циклоспорином. Однако циклоспорин не обладал антимикробной активностью, несмотря на то, что подавлял рост других грибов [10].

В 1972 г. в Швейцарии Жан Франсуа Борель исследовал воздействие «нового вещества» на иммунную систему. Борель обнаружил, что циклоспорин уменьшает агглютинацию в 1024 раза, однако лимфоциты при этом сохранялись. Было установлено, что циклоспорин является ингибитором кальциневрина – активатора Т-клеток, предотвращает выработку Т-клетками воспалительных цитокинов и нарушает иммуноопосредованный воспалительный ответ, при этом не оказывая общего цитостатического эффекта. Препарат не вызывал их гибели, а «обезоруживал», лишал возможности вырабатывать антитела. Следствием фармакологического эффекта циклоспорины являются снижение степени воспалительной инфильтрации эпителиального слоя, в т. ч. слезных желез, уменьшение апоптоза эпителиальных клеток конъюнктивы и повышение плотности бокаловидных клеток. В результате понижается выраженность плоскоклеточной метаплазии эпителия конъюнктивы, отмечается повышение слезопродукции [11]. В 1982 г. циклоспорин был введен в протокол иммуносупрессии при трансплантации органов у человека, обеспечив радикальное увеличение сроков выживаемости пациентов и упростив стандартизацию процедуры трансплантации [10].

Применение циклоспорины А в офтальмологии. ЦсА применяли для лечения: тяжелых воспалений заднего сегмента глаза (системное или пероральное введение); терапии периферического язвенного кератита; гранулематозно-некротического системного васкулита (гранулематоз Вегенера); тяжелой офтальмопатии Грейвса [10, 11]. Системное введение циклоспорины сопровождалось серьезными побочными эффектами, поэтому возникла необходимость создания раствора циклоспорины для местного применения.

Сложность заключалась в том, что ЦсА нельзя было получить на основе водных офтальмологических носителей из-за его гидрофобности и низкой растворимости в воде, поэтому ЦсА растворяли в растительных маслах. В 2002 г. был создан препарат – анионная эмульсия касторового масла в воде 0,05% циклоспорины А, применяемая 2 раза в день [13]. Эмульсия «масло в воде» уменьшила побочные эффекты; глазные капли ЦсА 0,05% были одобрены Управлением по продуктам и лекарствам (FDA – Food and Drug Administration, США) для лечения БСГ. Так как механизм действия ЦсА также заключается в подавлении воспаления, офтальмологи стали назначать ЦсА 0,05% off label при рецидивирующем переднем увеите [14].

Дальнейшие научные исследования были сосредоточены на разработке новых инновационных составов, которые были направлены на улучшение проникновения и эффективности глазных капель ЦсА, в то же время уменьшив его побочные эффекты. По сравнению с ранее доступными препаратами ЦсА 0,05%, ЦсА катионная эмульсия 0,1% обладает увеличенным временем пребывания в роговице и улучшенной биодоступностью, что позволяет проводить инстилляцию один раз в день [15].

В 2015 году глазные капли катионная эмульсия CsA 1 мг/мл одобрена European Medicines Agency (EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам) для лечения тяжелой степени БСГ и кератита у взрослых при отрицательных результатах лечения заменителями слезы.

В 2015 г. в Европе был зарегистрирован препарат 0,1% CsA (Cyclosporine A 0.1%) в форме бесконсервантной катионной наноэмульсии. Cyclosporine A 0.1% продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в таких многоцентровых исследованиях, как SANSICA и SICCANOVE.

В 2019 г. Cyclosporine A 0.1% был зарегистрирован в Республике Беларусь.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность глазных капель циклоспорина А при амбулаторном лечении пациентов с болезнью сухого глаза (БСГ) средней и тяжелой степени тяжести.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 44 пациента в возрасте от 12 до 84 лет с клиническими проявлениями болезни сухого глаза (БСГ) средней (2-й ст.) и тяжелой (3-й ст.) степени тяжести. Средний возраст 59,0 [28,7; 68,0] года. Мужчин 17 (38,6%), женщин 27 (61,4%), которые были распределены на три группы (табл. 1).

В группу А вошли 14 пациентов (муж. – 2; жен. – 12) с БСГ 2-й, 3-й стадии и сопутствующей системной патологией: ревматоидный артрит (6), болезнь Шегрена (1), офтальмоплегическая миодистрофия Грефе (1), саркоидоз (1), сакроилеит (1), аутоиммунный тиреоидит (2), системная красная волчанка (1), миастения (1). Средний возраст – 62,2 [41,0; 77,0] года.

В группу В включены 20 пациентов (муж. – 9; жен. – 11) с БСГ 2-й, 3-й стадии, прошедших лечение по поводу вирусного, бактериального кератита, блефароконъюнктивита, блефарита и находящихся в ремиссии не менее 6 месяцев. Пациентам с рецидивирующим кератитом в период ремиссии проводились исследование слезы и/или ИФА на Ig М и G к ВПГ 1 и 2, ЦМВ, ВЭБ. Инстилляций циклоsporина А не назначались при наличии клинических признаков инфекционного кератоконъюнктивита любой этиологии. Средний возраст пациентов группы В – 51,8 [12,0; 73,0] года.

В группу С включены 10 пациентов (муж. – 6; жен. – 4) с БСГ 2–3-й ст., которым были проведены хирургические вмешательства: 1 пациент (2 глаза) – сквозная пересадка роговицы по поводу спонтанной перфорации роговицы с БСГ 3-й ст. тяжести на правом глазу и пластики птеригиума на левом глазу; 3 пациента (6 глаз) – удаление

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, динамика индекса OSDI, время разрыва слезной пленки (ВРСП) в группах пациентов
Table 1
Clinical and demographic characteristics of the patients, dynamics of the OSDI index, dynamics of TBUT in the patient groups

Характеристика пациентов	Группа А, n=14	Группа В, n=20	Группа С, n=10
Возраст, лет	62,2 [41,0; 77,0]	51,8 [12,0; 73,0]	62,3 [33,0; 84,0]
Мужчины	2	9	6
Женщины	12	11	4
Индекс OSDI, балл	61,65 [57,5; 73,43]	60,1 [56,75; 65,35]	67,0 [62,5; 69,75]
ВРСП, сек.	5 [4; 6,5]	7 [6; 9]	2,5 [2; 3]

катаракты на фоне БСГ 3-й ст. тяжести и травмы глазной поверхности на 3 глазах; 3 пациента (6 глаз) – хирургическое лечение глаукомы на фоне БСГ 3-й ст. тяжести и медикаментозной инстилляционной антиглаукомной терапии; 2 пациента (2 глаза) – пластика рецидивирующего птеригиума; 1 пациент (2 глаза) – послойная кератопластика по поводу периферического язвенного кератита с угрозой перфорации. Средний возраст пациентов группы С – 62,3 [33,0; 84,0] года.

Исследования проводились в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре на базе УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова», г. Минск. Пациенты также обследовались у врача ревматолога с целью выявления аутоиммунных заболеваний. В группе А аутоиммунная патология выявлена у 12 пациентов из 14 (86%); в группе В – у 6 пациентов из 20 (30%); в группе С – у 8 пациентов из 10 (80%).

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациента клинических проявлений болезни сухого глаза средней и тяжелой степени и отсутствие эффекта от проводимого лечения; возраст старше 18 лет; отсутствие симптомов инфекционного воспаления; обязательное применение увлажняющих средств; согласие на применение в комплексном лечении 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А не менее 3 месяцев; контрольные осмотры проводились ежемесячно в течение периода исследования (6 месяцев).

Циклоспорин А 0,1% назначали в инстилляциях 1 раз в сутки в вечернее время. Пациента информировали о возможном кратковременном жжении в глазу после инстилляций. Для его предупреждения рекомендовали за 15 мин. до циклоспорино А 0,1% закапать/закапывать в глаз слезозаместители.

Схема местного лечения на протяжении всего исследования включала: слезозаместительные препараты без консервантов (катионная эмульсия, гиалуроновая кислота 0,15%), кратность варьировала от 4 до 5 раз в день соответственно степени тяжести симптомов сухого глаза; 0,1% катионную эмульсию циклоспорино А, симптоматическое лечение по показаниям. В течение первых 2 недель терапии с противовоспалительной целью назначали раствор дексаметазона 0,1% с постепенным снижением кратности инстилляций от 2 до 1 раза в сутки или раствор кромоглициевой кислоты 4% 2 раза в сутки.

Диагноз БСГ устанавливался на основании: опросника OSDI (Ocular surface disease index), рекомендованного к использованию международным комитетом экспертов в области лечения патологии глазной поверхности и болезни сухого глаза (Tear Film and Ocular Surface Society, International Dry Eye Workshop 2017 г.) и состоящего из 12 вопросов, позитивный результат – ≥ 13 баллов [16]; биомикроскопического исследования глазной поверхности; пробы Норна для оценки стабильности слезной пленки; степени гиперемии конъюнктивы; окрашивания витальными красителями (флюоресцеин, лиссаминовый зеленый) с целью выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности. Выраженность эпителиальных дефектов роговицы оценивали по шкале Oxford; выраженность окраски конъюнктивы – в баллах, максимально 12 баллов [3].

Статистическую обработку проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10.0. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный размах [25%; 75%] полученных показателей. Достоверность различий для внутригрупповых

показателей вычислялась с использованием рангового дисперсионного анализа для сравнения нескольких зависимых переменных: критерий Фишера (F) и критерий Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным результатов обследования и анкетирования установлено, что во всех трех группах пациенты имели выраженные субъективные проявления БСГ: группа А (БСГ на фоне системного аутоиммунного заболевания: ревматизм, васкулит, болезнь Шегрена, тиреоидит, подагра и др.), группа В (БСГ после перенесенного кератита, конъюнктивита, блефарита), группа С (БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза). Индекс OSDI в начале лечения БСГ 2–3-й степени тяжести 0,1% катионной эмульсией циклоспорина А был высоким во всех группах пациентов (табл. 2). В процессе лечения жалобы пациентов на боль и покраснение глаз постепенно уменьшались.

В группе А стартовое значение OSDI было достаточно высоким и составило 61,65 [57,5; 73,43], через 3 мес. лечения уменьшилось незначительно и составило 57,25 [53,85; 68,73], различие статистически недостоверно; через 6 мес. индекс OSDI заметно уменьшился и составил 41,45 [39,28; 44,25], различие статистически достоверно по сравнению с величиной OSDI в 3 мес. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: $F=134,7$; критерий Стьюдента $p < 0,001$ (табл. 2).

В группе В (пациенты с БСГ 2–3-й ст. тяжести, после перенесенного кератита, блефароconjunctivита) наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Стартовый OSDI составил 60,1 [56,75; 65,35]; через 3 мес. индекс OSDI 48,95

Таблица 2
Изменения показателей индекса OSDI в группе А
Table 2
Changes in OSDI index in group A

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%–75%]
До начала лечения	61,65 [57,5–73,43]
Через 3 месяца	57,25 [53,85–68,73]
Через 6 месяцев	41,45 [39,28–44,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	$F=134,7$ $p < 0,001$

Таблица 3
Изменения показателей индекса OSDI в группе В
Table 3
Changes in OSDI index in group B

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%–75%]
До начала лечения	60,1 [56,75–65,35]
Через 3 месяца	48,95 [45–52,6]
Через 6 месяцев	30,45 [28,35–34,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	$F=114,9$ $p < 0,001$

Таблица 4
Изменения показателей индекса OSDI в группе С
Table 4
Changes in OSDI index in the course of therapy in group C

Период наблюдения	Индекс OSDI, Ме [25%; 75%]
До начала лечения	67 [62,5; 69,75]
Через 3 месяца	62,5 [59; 66,25]
Через 6 месяцев	44,5 [42,25; 48,25]
Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера Критерий Стьюдента	F=115,18 p<0,001

[45; 52,6]; через 6 мес. индекс OSDI составил 30,45 [28,35; 34,25], различия статистически достоверны по сравнению с величиной OSDI до начала лечения и через 3 месяца лечения. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: F=114,9; критерий Стьюдента p<0,001 (табл. 3).

В группе С стартовое значение OSDI было самым высоким – 67,0 [62,5; 69,75]; через 3 мес. индекс OSDI составил 62,5 [59; 66,25]; через 6 мес. наблюдалось достоверное снижение индекса OSDI до 44,5 [42,25; 48,25]*, различие статистически достоверно по сравнению со стартовым уровнем и величиной OSDI в 3 мес. Результаты дисперсионного анализа, критерий Фишера: F=115,18; критерий Стьюдента p<0,001 (табл. 4).

Пациенты хорошо переносили длительные инстилляции (до 6 месяцев) глазных капель 0,1% катионной эмульсии циклоспорино А.

В группе В (пациенты с БСГ 2–3-й ст. тяжести, после перенесенного кератита, блефароконъюнктивита) наблюдалось самое быстрое улучшение субъективной симптоматики. Итоговый индекс OSDI к шестому месяцу лечения уменьшился в 2 раза с 60,1 [56,75; 65,35] до 30,45 [28,35; 34,25] (рис. 1).

В начале лечения циклоспорином А 0,1% пациенты отмечали незначительное чувство жжения и покраснение глаз, которые постепенно прекращались в процессе

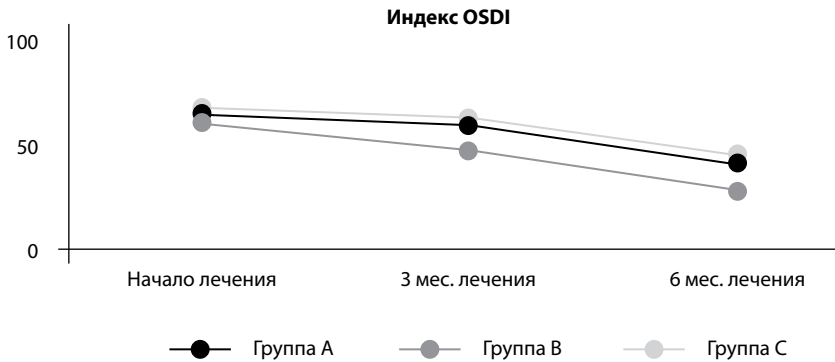


Рис. 1. Динамика индекса OSDI в группах пациентов при инстиляции циклоспорино А 0,1%
Fig. 1. Dynamics of OSDI index in groups of patients during instillation of Cyclosporine А 0.1%



лечения. Трое пациентов продолжили инстилляцию циклоsporина А 0,1% после завершения шестимесячного исследования эффективности препарата и применяют его больше года, т. к. опасаются рецидива кератоконъюнктивита, склерита. Один пациент продолжил инстилляцию циклоsporина А 0,1% в течение 2 лет (после третьей сквозной пересадки роговицы на глазу с аниридией, артифакцией, оперированной вторичной глаукомой). Инстилляцию циклоsporина А 0,1% назначались с противовоспалительной целью, выполнял назначения ежедневно, побочных явлений не наблюдалось.

Исключительно важным диагностическим признаком БСГ и контроля эффективности проводимого лечения является определение стабильности слезной пленки. С этой целью проводили пробу Норна с использованием флюоресцеина для установления времени разрыва. При анализе за показатель нормы принималась длительность ВРСП 10 с. Если продолжительность была меньше 10 секунд, слезная пленка считалась нестабильной; диагностическим критерием БСГ была ВРСП менее 5 секунд.

Разрыв прекорнеальной слезной пленки может располагаться в любой зоне поверхности роговицы, однако его наиболее частой локализацией является ниже-наружный квадрант роговицы. Это связано с наименьшей толщиной слезной пленки в данной области.

В процессе лечения положительная динамика пробы Норна наблюдалась во всех трех группах пациентов с БСГ 2–3-й степени тяжести, леченных глазными каплями циклоsporина А 0,1%.

В группе А динамика ВРСП была умеренно положительной: ВРСП до начала лечения (А) составило 5 [4; 6,5] сек.; после трех месяцев лечения (В) – 6,5 [4,5; 8] сек.; после шести месяцев лечения (С) – 7,5 [5,5; 9] сек. (рис. 2).

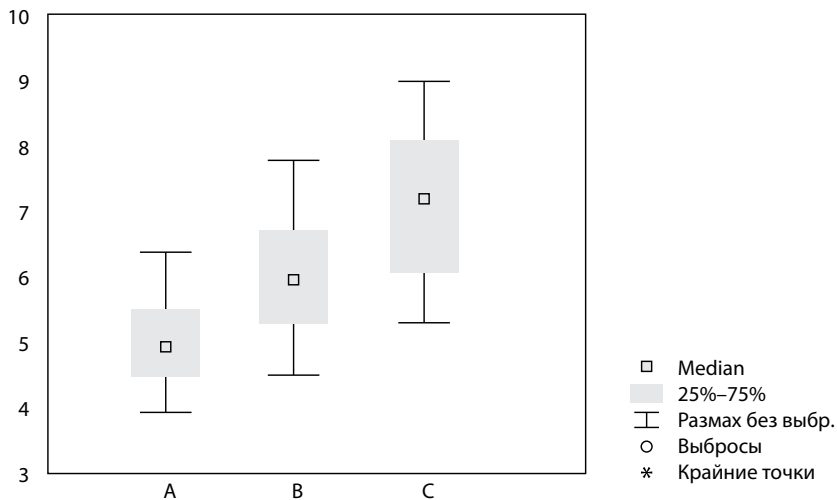


Рис. 2. Динамика пробы Норна у пациентов группы А: ВРСП до начала лечения (А); после трех месяцев лечения (В); после шести месяцев лечения (С)

Fig. 2. Dynamics of the Norn's test in group A patients: TBUT before treatment (A); after three months of treatment (B); after six months of treatment (C)

В начале лечения пациентов с БСГ 2–3-й степени тяжести глазными каплями циклоспорином А 0,1% самые высокие показатели ВРСП наблюдались в группе В (кератиты): до начала лечения 7 [6; 9] сек. (А); после трех месяцев лечения 8,5 [7; 9,5] сек. (В); после шести месяцев лечения 9,5 [8; 10,5] сек. (С). Время разрыва слезной пленки у пациентов группы В через 6 месяцев лечения нормализовалось (рис. 3).

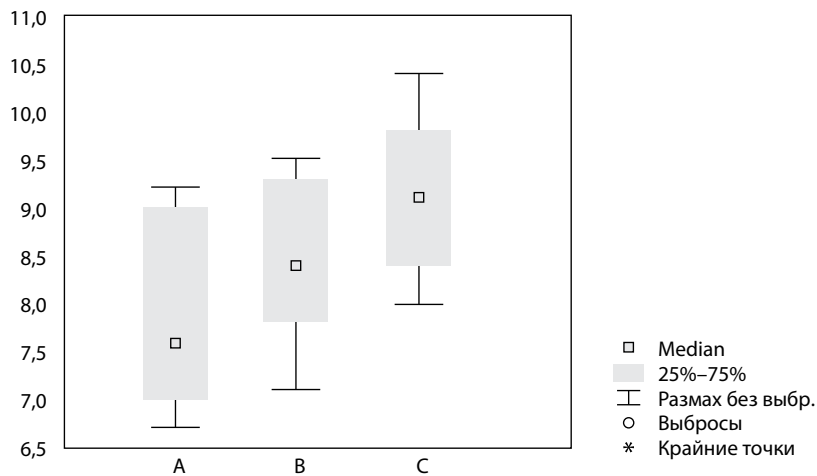


Рис. 3. Динамика пробы Норна у пациентов группы В. ВРСП: А – до начала лечения; В – после трех месяцев лечения; С – после шести месяцев лечения
Fig. 3. Dynamics of the Norn's test in group B patients. TBUT: А – before treatment; В – after three months of treatment; С – after six months of treatment

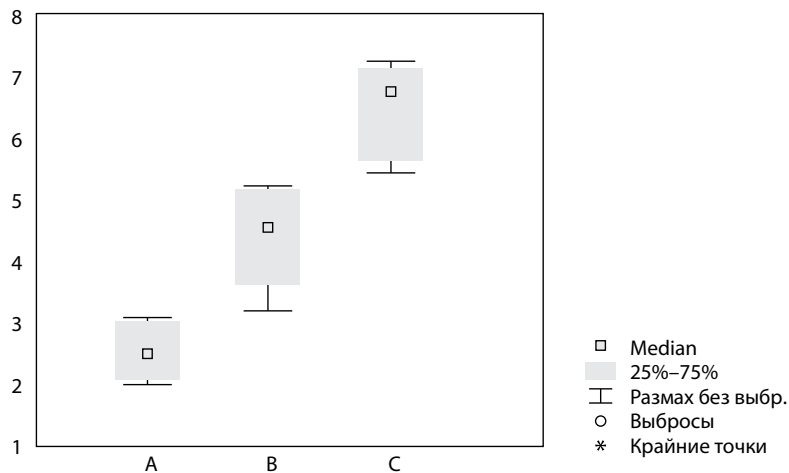


Рис. 4. Динамика пробы Норна у пациентов группы С. ВРСП: А – до начала лечения 2,5 [2; 3] сек.; В – после трех месяцев лечения 4,5 [3; 5] сек.; С – после шести месяцев лечения 6,5 [5,5; 7] сек.
Fig. 3. Dynamics of the Norn's test in group C patients. TBUT: А – before treatment; В – after three months of treatment; С – after six months of treatment

Самые низкие показатели пробы Норна до начала лечения циклоспорином А 0,1% наблюдались в группе С (БСГ 2–3-й степени тяжести после травм, операций на глазной поверхности). Тем не менее, отмечалась положительная динамика лечения болезни глазной поверхности CsA 0,1% у пациентов группы С; получено достоверное улучшение ВРСП (рис. 4).

С учетом динамики ВРСП, пациенты группы А, группы С и наличием в анамнезе системной аутоиммунной патологии, требуют длительного (не менее 6 месяцев) лечения глазными каплями 0,1% Циклоспорина.

С целью выявления эпителиальных дефектов глазной поверхности проводили окрашивание витальными красителями: флюоресцеином и лиссаминовым зеленым. Флюоресцеин проникает в поврежденные клетки, не обладает токсичностью, тем не менее необходимо помнить об аффинности красителя к таким патогенам, как Pseudomonas.

Наибольшее количество эрозий роговицы, окрашиваемых флюоресцеином, было в группах В и С (Табл. 5). Эпителизация эрозий роговицы на фоне проводимого лечения активно происходила во всех группах, но особенно заметно в группе В. К 6-му месяцу лечения во всех трех группах наблюдался положительный терапевтический результат.

Проявления синдрома «сухого глаза» на ранних стадиях развития часто обнаруживаются при использовании лиссаминового зеленого и не всегда при окрашивании флюоресцеином. Применение лиссаминового зеленого рекомендуется при динамическом наблюдении за пациентами с синдромом «сухого глаза». Значимым диагностическим признаком синдрома «сухого глаза» является симптом интерпальпебрального окрашивания бульбарной конъюнктивы лиссаминовым зеленым, особенно темпоральной области.

В табл. 6 представлена динамика степени выраженности эпителиальных дефектов конъюнктивы глазного яблока в трех группах пациентов в процессе лечения БСГ 2–3-й степени тяжести 0,1% катионной эмульсией циклоспорина А.

Самая быстрая эпителизация дефектов конъюнктивы наблюдалась в группе В и в группе А. Более медленное заживление дефектов конъюнктивы глазного яблока на уровне открытой глазной щели наблюдалась в группе С (БСГ после травм и хирургических операций на переднем отрезке глаза), что требовало продолжения лечения циклоспорином А. К 6-му месяцу лечения во всех группах наблюдалась полная эпителизация эрозий конъюнктивы глазного яблока (табл. 6).

Таблица 5
Степень выраженности эпителиальных дефектов роговицы (окрашивание флюоресцеином), Me [25%–75%], баллы
Table 5
Severity of epithelial defects of the cornea (fluorescein staining), Me [25%–75%], scores

Период наблюдения	Группа		
	А	В	С
Исходное состояние	4 [4; 7]	5 [3; 8]	5 [4; 8]
3 мес. лечения	2 [1; 5]*	1 [1; 3]*	3 [2; 5]*
6 мес. лечения	0 [0; 2]*	0 [0; 1]*	0 [0; 3]*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

Таблица 6
Степень выраженности эпителиальных дефектов конъюнктивы (окрашивание лиссаминовым зеленым), Me [25%–75%], баллы
Table 6
Degree of severity of epithelial defects of conjunctiva (lissamine green staining), Me [25%–75%], scores

Период исследования	Группа		
	А	В	С
Исходное состояние	5 [3; 6]	4 [3; 5]	6 [4; 6]
3 мес. лечения	3 [2; 4]*	2 [1; 3]*	4 [2; 5]
6 мес. лечения	1 [0; 2]*	0 [0; 1]*	2 [0; 2]*

Примечание: * различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

Наиболее частой жалобой пациентов, при отсутствии побочных эффектов, было чувство жжения после инстилляций CsA 0,1% , которое быстро купировалось в процессе лечения.

Клинический пример. Пациентка П. (74 года). Диагноз: БСГ 3 ст. OD, 2 ст. OS. Периферический язвенный кератит, незрелая катаракта ОД. Начальная катаракта, возрастная макулярная дистрофия ОС. Сопутствующий д-з: системная красная волчанка.

Периферический язвенный кератит на единственно зрячем правом глазу лечили амбулаторно в течение 1-го месяца без положительной динамики; во втором глазу у пациентки было низкое центральное зрение из-за агрессивного течения возрастной макулярной дегенерации. Назначен CsA 0,1% 1 раз вечером, частые инстилляции слезозаменителей (гиалуроновая кислота 0,15%), внутрь доксициклин по 100 мг ежедневно. Предположили наличие аутоиммунного заболевания, рекомендовали обследоваться у врача-терапевта. При контрольном осмотре через 2 недели уменьшились боль, гиперемия, слезотечение на правом глазу. Пациентка сообщила, что болеет системной красной волчанкой, наблюдается у врача-терапевта по месту жительства, однако длительное время не проводила профилактическое лечение. Совместное лечение у врача-офтальмолога и врача-терапевта способствовало быстрому выздоровлению, через месяц изъязвление роговицы полностью заэпителизировалось, пациентка продолжила инстилляции циклоспорина А 0,1% в течение 6 месяцев.



Рис. 5. Периферический язвенный кератит. Пациентка П. (74 года)
Fig. 5. Peripheral ulcerative keratitis. Patient P. (74 years old)



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку заболеваемость и распространенность БСГ, поражающая пациентов молодого и старшего возраста, растет, поиск альтернативных методов лечения постоянно продолжается. Купирование воспалительного процесса в тканях глазной поверхности является важным звеном медикаментозной терапии синдрома сухого глаза.

Из-за возможности серьезных осложнений при длительной терапии инстилляциями глюкокортикостероидов все большее внимание уделяют циклоспирину. CsA 0,1% предотвращает выработку Т-клетками воспалительных цитокинов, оказывая выраженное противовоспалительное действие, при этом не вызывает общего цитотоксического эффекта. Циклоспорин А 0,1% стал единственным препаратом в форме глазных капель, одобренным ЕМА для лечения тяжелого кератита у взрослых пациентов с болезнью сухого глаза, состояние которых не улучшается, несмотря на лечение слезозаменителями.

Проведенные нами исследования при амбулаторном лечении 44 пациентов (88 глаз) с БСГ 2–3-й степени тяжести, получавших инстилляцию глазных капель CsA 0,1% 1 раз в день в течение 6 месяцев, подтвердили их положительный терапевтический эффект:

1. Наблюдалось достоверное снижение индекса OSDI с 67,0 в острый период заболевания до 30,5 через 6 месяцев лечения во всех группах пациентов.
2. Наиболее быстрый регресс симптоматики отмечался в группе В, т.к. с первых дней заболевания применялась целенаправленная противовоспалительная терапия; глазные лекарственные средства, способствующие регенерации глазной поверхности.
3. Восстановление глазной поверхности, увеличение времени разрыва слезной пленки особенно активно наблюдалось у пациентов группы С, несмотря на самые низкие показатели ВРСР на старте: с 2,5 [2–3] сек. в начале исследования до 6,5 [5,5–7] сек. через 6 месяцев лечения.
4. Пациенты с клиническими проявлениями БСГ 2–3 ст. тяжести, наличием периферического язвенного кератита, склерита требуют длительного (не менее 6 месяцев) лечения глазными каплями CsA 0,1%, назначения системной противовоспалительной терапии, наблюдения врача ревматолога.

Инстилляции (CsA 0,1%) противопоказаны пациентам с острыми гнойными инфекционными заболеваниями глазной поверхности.

Основываясь на результатах исследований офтальмологов, занимающихся вопросами диагностики и лечения БСГ, и собственном опыте, рекомендуем начинать лечение неинфекционных хронических воспалительных заболеваний глазной поверхности с короткого курса местных стероидных препаратов (дексаметазон 2 раза в день, 10–14 дней); затем переходить на глазные капли 0,1% катионная эмульсия циклоспорина А – 1 раз в день, вечером на протяжении от 3 до 6 месяцев при БСГ 2–3-й степени тяжести; постоянные инстилляции слезозаменителей, желательно без консервантов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chao W., Belmonte C., Benitez Del Castillo J.M., et al. Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul Surf.* 2016;14:264–316.
2. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017;15:334–65.
3. Brzhetskii V., Egorova G., Egorov E. *Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment.* Moscow: GEOTAR-Media. 2016. (in Russian)
4. Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017;15:575–628.
5. Baudouin C., Irkeç M., Messmer E.M., et al. ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *ODISSEY Acta Ophthalmol.* 2017;96:111–9.
6. Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle M., Amrane M., Garrique J.S., Ismail D., Sainz-de-la-Maza M., Figueiredo F.C., Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:125–131. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311801. Epub 2018 Mar 15.
7. Prabhu S.S., Shtein R.M., Michelotti M.M., Cooney T.M. (2016) Cyclosporine A 0.05% in the treatment of recurrent anterior uveitis. *New in ophthalmology*, No. 3. p. 14–15. Abstract. OAI-PMH ID: oai:eyeexpress.ru:article21701.
8. de Oliveira R.C., Wilson S.E. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019 Jul 1; 13:1115–1122. PMID: 31308620. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S184412>
9. Deshmukh R., Ting D.S., Elsañ A., Mohammed I., Said D.G., Dua H.S. Real-world experience of using cyclosporin-A 0.1% (Ikervis) in the management of ocular surface inflammatory diseases. *Br J Ophthalmol*; 2021; 0: 1–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317907.)
10. Bron A.J., de Paiva C.S., Chauhan S.K., et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15:438–510.
11. Heusler K., Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly.* July 2001.131(21-22): 299-302. doi: 10.4414/smv.2001.09702
12. Baudouin C., Irkeç M., Messmer E.M., et al. ODISSEY European Consensus Group Members. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *ODISSEY Acta Ophthalmol* 2017; 96:111–9.
13. de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1115–1122. PMID: 31308620. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S184412>
14. Nice guidance. Cyclosporin for treating dry eye disease that has not improved despite treatment with artificial tears. *Technology appraisal guidance* [TA369], 2015. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta369/chapter/2-The-technology> [Accessed 16 Dec 2015].
15. Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA study. *Clin Ther.* 2018;40 (11):1894–1906. doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.012.
16. Wolffsohn J.S., Arita R., Djalilian A., Dogru M., Dumbleton K., Gupta P.K., Karpecki P., Lazreg S., Pult H., Sullivan B.D., Tomlinson A., Tong L., Villani E., Yoon K.C., Jones L., Craig J.P. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539-574. Doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. PMID:28736342]. Questionnaire OSDI.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.017>
УДК 617.735-007.281-079.4



Качан Т.В.¹, Скрыпник О.В.¹, Марченко Л.Н.¹, Далидович А.А.¹ ✉, Терешенко О.В.¹,
Гудиевская И.Г.¹, Савич А.В.², Панес М.А.², Семенова И.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Применение оптической когерентной томографии и методов искусственного интеллекта как инструмента поддержки принятия клинических решений у пациентов с периферическим дегенеративным ретиношизисом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Качан Т.В., Скрыпник О.В. – замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста; Марченко Л.Н., Далидович А.А. – анализ и интерпретация данных, корректировка текста; Савич А.В., Семенова И.И., Панес М.А., Терешенко О.В., Гудиевская И.Г. – сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: adalidovitch@gmail.com

Резюме

Цель. Повышение результативности принятия клинических решений у пациентов с периферическим дегенеративным ретиношизисом (ПДРШ) на основе использования оптической когерентной томографии (ОКТ) и методов искусственного интеллекта (ИИ).

Материалы и методы. В исследование включен 91 глаз 80 пациентов с ПДРШ в возрасте $54,7 \pm 16,4$ года. Группа контроля представлена 63 глазами 34 здоровых лиц, группа сравнения – 88 глазами 63 пациентов, соответствующих основной группе по возрасту и полу.

Результаты. При ПДРШ выявлено значимое увеличение фовеолярной толщины сетчатки по данным ОКТ. Применение ОКТ при ПДРШ повысило выявляемость отслойки сетчатки (ОС) в 12,8 раза. Предложена тактика ведения таких пациентов, основанная на вероятности развития регматогенной ОС: при Σ баллов >20 – высокая вероятность (необходимость хирургического лечения); при $\Sigma 10-20$ – средняя вероятность (барьерная лазерная коагуляция (ЛК)), при Σ менее 10 – низкая (динамическое наблюдение). При подсчете учитывались: наличие/отсутствие ретинальных разрывов и витреоретинальной тракции в проекции ПДРШ, его циркулярное распространение и возраст пациента (по данным методов ИИ). Высокая вероятность регматогенной ОС определена в 2,5% случаев, средняя вероятность – в 80,0% наблюдений и низкая вероятность – в 17,5% обследованных глаз пациентов с ПДРШ. Ретроспективный анализ глаз пациентов группы сравнения подтвердил правильность выбранной тактики: у 100% прооперированных пациентов с ОС определена высокая вероятность ее развития, в 96,3% случаев глаз пациентов со средней вероятностью ОС ЛК привела к стабилизации ПДРШ, в 100% случаев глаз с низкой вероятностью ОС наблюдали стабилизацию ПДРШ при динамическом наблюдении.

Заключение. Применение ОКТ и методов ИИ у пациентов с ПДРШ обеспечивает офтальмолога существенными дополнительными возможностями при принятии клинических решений.

Ключевые слова: периферический дегенеративный ретиношизис, отслойка сетчатки, оптическая когерентная томография, методы искусственного интеллекта.

Kachan T.¹, Skrypnik O.¹, Marchanka L.¹, Dalidovich A.¹ ✉, Tserashenka V.¹, Hudzieuskaya I.¹, Savitch A.², Panes M.², Semenova I.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov, Minsk, Belarus

The Use of Optical Coherence Tomography and Artificial Intelligence Methods as a Tool for Supporting Clinical Decision-Making in Patients with Peripheral Degenerative Retinoschisis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kachan T., Skrypnik O. – study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, text writing; Marchanka L., Dalidovich A. – analysis and interpretation of data, text correction; Tserashenka V., Hudzieuskaya I., Savitch A., Panes M., Semenova I. – data collection, analysis and interpretation of data.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: adalidovitch@gmail.com

Abstract

Purpose. Improving the effectiveness of clinical decision making in patients with peripheral degenerative retinoschisis (PDRS) based on the use of optical coherence tomography (OCT) and artificial intelligence (AI) methods.

Materials and methods. The study included 91 eyes of 80 patients with PDRS aged $54,7 \pm 16,4$ years. The control group was represented by 63 eyes of 34 healthy individuals, the comparison group – 88 eyes of 63 patients, corresponding to the main group by age and gender.

Results. In PDRS, a significant increase in the foveal thickness of the retina was revealed according to OCT data. The use of OCT in PDRS increased the detection of retinal detachment (RD) by 12,8 times. A management strategy for such patients has been proposed, based on the likelihood of RD development: if Σ scores were > 20 , there is a high probability (the need for surgical treatment); with $\Sigma 10-20$ – average probability (barrier laser coagulation (LC)), with Σ less than 10 – low (dynamic observation). The calculation took into account: the presence/absence of retinal tears and vitreoretinal traction in the projection of the PDRS, its circular distribution and the age of the patient (according to AI methods). A high probability of rhegmatogenous RD was determined in 2,5% of cases, an average probability – in 80,0% of observations, and a low probability – in 17,5% of the examined eyes of patients with PDRS. A retrospective analysis of the eyes of patients in the comparison group confirmed the correctness of the chosen tactics: in 100% of



operated patients with RD, a high probability of its development was determined, in 96,3% of eyes of patients with an average probability of RD, LC led to the stabilization of PDRS, in 100% of eyes with a low probability of RD observed stabilization of PDRS during dynamic observation.

Conclusion. The use of OCT and AI methods in patients with PDRS provides the ophthalmologist with significant additional opportunities when making clinical decisions.

Keywords: peripheral degenerative retinoschisis, retinal detachment, optical coherence tomography, artificial intelligence methods

■ ВВЕДЕНИЕ

Периферический дегенеративный ретиношизис (ПДРШ) представляет собой разделение сенсорной сетчатки на наружный слой (хориоидальный) и внутренний (витреальный). Принято считать, что ПДРШ является результатом ретинальных дистрофических процессов или пороков развития. Он встречается у 5% популяции старше 20 лет, преимущественно при гиперметропии, и почти всегда протекает бессимптомно [1]. Считается, что при приобретенном ретиношизисе (РШ) расслоение сетчатки происходит на уровне наружного плексиформного слоя, в отличие от врожденного, при котором РШ локализован в мюллеровых клетках и приводит к отделению слоя нервных волокон от остальной части нейросенсорной сетчатки. Кроме врожденного и приобретенного РШ, в клинической практике выделяют вторичный РШ, возникающий при различных патологических состояниях ретины, таких как травма, тромбоз центральной вены сетчатки, диабетическая ретинопатия, увеиты и др.

Периферический дегенеративный РШ может сопровождаться кистозными изменениями сетчатки, ее складчатостью, разрывами, отслойкой сетчатки (ОС) и изменениями на уровне витреоретинального интерфейса. Сочетание разрывов во внутреннем и наружном листках РШ в 3,7–11% случаев может приводить к регматогенной отслойке сетчатки (РОС) [2, 3]. До сих пор нет единства во взглядах на проведение барьерной профилактической лазерной коагуляции (ЛК) при ПДРШ. Многие лазерные хирурги ее выполняют, по мнению других – ЛК не рекомендована в связи с тем, что риск вовлечения макулярной области даже при наличии субклинической отслойки сетчатки ничтожно мал, и она имеет тенденцию к самоотграничению [4]. Подобное отсутствие единства вполне объяснимо и неизбежно в связи с невозможностью прижизненной верификации локальных патогистологических изменений периферических отделов сетчатки при ретиношизисе [5]. Для корректного ведения пациентов с ПДРШ необходимо адекватно оценивать вероятность развития РОС у таких пациентов, что требует как тщательного исследования витреоретинального интерфейса, так и выявления скрытых связей клинических показателей с вероятностью развития ОС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение результативности принятия клинических решений при ведении пациентов с ПДРШ на основе комплексной оценки витреоретинального интерфейса с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) и методов искусственного интеллекта (ИИ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты исследования 91 глаза (80 пациентов) с диагнозом ПДРШ, который был установлен в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска. Из них было 68,1% женщин (62 глаза) и 31,9% мужчин (29 глаз) в возрасте $54,7 \pm 16,4$ года. Все пациенты с ПДРШ были направлены в отделение лазерной микрохирургии глаза для проведения профилактической барьерной ЛК. Группу контроля составили 63 глаза 34 здоровых лиц, соответствующих основной группе по возрасту и полу. Пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, пневмотонометрию, осмотр на щелевой лампе, исследование глазного дна с фундус-линзой (ФЛ), ОКТ, ОКТ-ангиографию (ОКТА) заднего отрезка глазного яблока, ультразвуковое В-сканирование. Осмотр на щелевой лампе осуществлялся на аппарате Carl Zeiss. Для осмотра глазного дна с ФЛ использовалась трехзеркальная линза Гольдмана. В-сканирование проводилось на ультразвуковом офтальмологическом В-сканере Tomey UD 8000. Для выполнения ОКТ использовалась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec) с источником света длиной волны 820 нм. Для проведения ОКТ с функцией ангиографии и спектральным способом построения изображений использовался Revo 80 (Optopol, Польша) с программным обеспечением AngioVue, источником света 840 нм, оптическим осевым разрешением 5 мкм, поперечным – 15 мкм. Выбрана область сканирования размером 6х6 мм с ориентацией по центру фовеа. Для исследования сетчатки в макулярной зоне использовались показатели TMV (total macular volume – полный макулярный объем (ПМО)), Central sector – толщина сетчатки в центральном секторе, Minimum in fovea – фовеолярная толщина сетчатки протокола Retina 3D ОКТА. Так как для данного исследования обязательным условием была возможность проведения ОКТ, в исследование вошли только пациенты с РШ, который распространялся за пределы экватора и был доступен для оценки оптической когерентной томографией. Циркулярное распространение РШ оценивалось в градусах, ориентиром традиционно служил циферблат часов, протяженность одного часа эквивалентна 30°.

Для доказательства правильно выбранной тактики ведения глаз пациентов с ПДРШ в зависимости от вероятности развития РОС осуществлен ретроспективный анализ 88 глаз 63 пациентов группы сравнения, соответствующей основной группе по возрасту и полу, с соотношением ж/м – 64,8% (57 глаз) / 35,2% (31 глаз) в возрасте $53,7 \pm 11,5$ года.

Для сравнения эффективности диагностических методов в выявлении РШ применяли статистические диагностические тесты с представлением показателей: чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата теста (ППРТ), прогностической ценности отрицательного результата теста (ПОРТ), отношение правдоподобия (LR). Значимость различий полученных данных определяли с использованием непараметрического метода для независимых групп – U критерия Манна – Уитни. Для сравнения нескольких независимых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный диагноз ПДРШ всем пациентам был выставлен по результатам осмотра с ФЛ и ультразвукового В-сканирования. Окончательный диагноз,



установленный с использованием высокоинформативного метода визуализации ретины – ОКТ, существенно отличался от начального. В 12,1% случаев (11 глаз) после выполнения ОКТ был выставлен диагноз РОС, в 23,1% (21 глаз) наблюдений диагноз ПДРШ был изменен на ОС, ассоциированную с ретиношизисом. Только в 64,8% случаев (59 глаз) был определен классический ПДРШ. Таким образом, в 35,2% наблюдений (32 глаза), в которых при осмотре с ФЛ и В-сканировании был выставлен диагноз ПДРШ без подозрения на ОС, ОКТ определила наличие отслойки сетчатки. Из этого следует, что применение ОКТ при периферических РШ повышает выявляемость ОС в 12,8 раза ($LR=12,8$, чувствительность 70%, специфичность 95%, ППРТ 93%, ПОРТ 76%).

Сравнительный анализ выявленной РОС (11 глаз) и ОС, ассоциированной с РШ (21 глаз), определил следующее. Разрывы при РОС обнаружены в 100% случаев, при ОС, ассоциированной с РШ, – в 38,1% (8 глаз). Во всех глазах выявлены дырчатые разрывы. Наличие разрывов оказалось нехарактерным для РШ без ОС. Наблюдали всего один подобный случай (1,7%), при этом разрыв оказался клапанным, что, по всей видимости, связано с сопутствующей витреоретинальной тракцией (ВРТ), нежели с самим РШ. Следовательно, появление разрыва в пределах ПДРШ при его динамическом наблюдении требует исключения ОС – проведения ОКТ; равно как и диагноз ПДРШ при его первичном выявлении и наличии разрыва может быть установлен только после проведения ОКТ для исключения ОС. Таким образом, ОС, ассоциированная с РШ, отличалась по механизму возникновения от регматогенной отслойки: только в 38,1% случаев сопровождалась образованием разрывов и многие годы протекала бессимптомно [6]. Она, как правило, находилась под РШ, поэтому не диагностировалась при осмотре с ФЛ. По-видимому, в ее формировании ведущее значение имело ослабление связей между слоями ретины.

При сравнении макулярных ретинальных показателей ОКТ: TMV, Central sect и Minimum in fovea основной и контрольной групп получены следующие данные: показатель фовеолярной толщины сетчатки в группе пациентов с ПДРШ был значимо больше, чем в контрольной ($U=394,0$, $p=0,004$). Схожая тенденция выявлена и у показателя TMV, но эта разница не достигла статистически значимого уровня ($U=497,0$, $p=0,07$). Таким образом, при ПДРШ изменяются не только периферические отделы сетчатки, но и макулярные ретинальные показатели [6].

При анализе периферических изменений сетчатки как факторов потенциального развития ее отслойки были использованы методы ИИ. Решение данной задачи было связано с обработкой большого количества разнородного, трудно формализуемого материала, который находился в диапазоне от социально-гендерных показателей до анализа особенностей витреоретинального интерфейса по данным ОКТ. Оценивалась информативность клинических и параклинических параметров в выявлении периферических ретинальных изменений на основе методов ИИ. Для решения поставленной задачи создано 2 классификационные модели: 1) на основе нейронной сети (НС) прямого распространения; 2) на основе дерева решений (ДР). Классификационная модель на основе НС прямого распространения имела следующие характеристики: 2 скрытых слоя на 100 и 50 нейронов, функцию активации ReLU, оптимизацию модели методом Бройдена – Флетчера – Голдфарба – Шанно с ограничением по памяти (LBFGS) [7]; разделение на обучающую и тестовую выборку произведено в соотношении 70%/30%. Дерево решений представлено: модель – CART, информационный критерий – коэффициент Джини, разделение относительно выходного значения, без

ограничения глубины; разделение на обучающую и тестовую выборку в соотношении 70%/30% [7]. Анализу подверглись все клинические и параклинические показатели, описывающие результаты полного офтальмологического обследования, включая витреоретинальный интерфейс по данным ОКТ, осмотра с ФЛ и ультразвукового В-сканирования. Для визуализации качества работы классификатора относительно всех классов на выборке использовалась матрица запутывания (confusion matrix), или матрица ошибок [7]. Итоговые метрики классификационной модели на основе НС-анализа оказались следующие: ассигура – 0,889; средневзвешенная F1-мера: 0,880 [7]. Наиболее точно представленные показатели характеризовали 3 класса: глаза без патологических изменений, глаза с витреохориоретинальными периферическими дистрофиями и глаза с ПДРШ. Также высокая точность и чувствительность определены у классов: РОС и ОС, ассоциированной с ретиношизисом. Использование параметров, полученных с помощью ОКТ, осмотра с ФЛ и ультразвукового В-сканирования, с учетом гендерно-возрастных характеристик, позволяет с точностью близкой к 100% дифференцировать каждый класс периферических патологических изменений сетчатки. С целью определения, какие из исследуемых параметров наибольшим образом влияют на результат, оценки их клинической значимости был осуществлен перебор комбинаций данных признаков с включением. Оказалось, что в классификационной модели на основе НС-анализа самое сильное влияние на результат оказывали 2 признака: возраст и показатель циркулярного распространения периферических изменений в градусах [7]. Интересным и неожиданным является тот факт, что наличие разрыва в тех или иных патологических периферических состояниях сетчатки в меньшей степени влияет на результат, чем локализация изменений, либо рефракция исследуемого глаза [7]. Оценка влияния признаков на результат (ненормированная) при использовании ДР путем перебора комбинаций признаков с включением выявила практически полную аналогию с НС-классификатором. А вот оценка по информационному критерию самого дерева определила самое сильное влияние на результат у параметра циркулярного распространения, затем – у параметра наличия/отсутствия ПДРШ по данным ОКТ, на третьем месте – возраст, после – в порядке убывания 3 параметра, опирающиеся на ОКТ: наличие/отсутствие ОС, наличие/отсутствие ОС, ассоциированной с ПДРШ, и наличие/отсутствие ВРТ. Таким образом, полученные результаты с одной стороны, подтвердили интуитивно очевидные для клинициста представления о высокой информативности ОКТ в изучении витреоретинального интерфейса и необходимости ее широкого использования в диагностике периферической патологии ретины, с другой стороны, обратили внимание на ранее совсем не очевидные параметры: циркулярное распространение патологических изменений, определяемое в градусах, и возраст пациентов.

Полученные данные использовали в прогнозировании вероятности РОС у пациентов с ПДРШ и определении тактики его ведения. Очевидно, что для принятия решения о тактике ведения глаз пациентов с периферическим РШ важно учитывать все его параметры, которые оказывают влияние на развитие РОС, а не только наличие/отсутствие ОС, ассоциированной с РШ. К таким факторам относятся: циркулярное распространение РШ, наличие/отсутствие ретинальных разрывов в проекции РШ, наличие/отсутствие ВРТ в проекции ПДРШ, возраст пациента [7]. В табл. 1 представлена величина в баллах показателей, используемых для определения вероятности РОС, которую рассчитывали для каждого пациента.

Таблица 1
Показатели риска развития регматогенной отслойки сетчатки в баллах
Table 1
Risk indicators for developing rhegmatogenous retinal detachment in points

Параметр	Баллы
Наличие разрывов в проекции ПДРШ	5
ОС, ассоциированная с ПДРШ	5
Циркулярная распространенность ПДРШ в градусах, в пределах:	
30°	1
60°	2
90°	3
120°	4
150°	5
180°	6
>180	7
Возраст (лет), в пределах:	
44	1
44–69	2
>69	3
Наличие ВРТ в проекции ПДРШ	5

Разрывы сетчатки в проекции ПДРШ выявлены в 8 глазах из 21 (38,1%) с ОС, ассоциированной с ПДРШ, и в 2 глазах из 59 (3,4%) с ПДРШ без ОС. В группе глаз пациентов, в которых при осмотре с ФЛ и ультразвуковым В-сканировании был установлен диагноз ПДРШ, а ОКТ выявила РОС, разрывы сетчатки в проекции РШ выявлены в 11 глазах из 11 (100%) [6].

По циркулярному распространению РШ, которое оценивали в группах с ПДРШ (59 глаз) и ОС, ассоциированной с ретинолизисом (21 глаз), получены следующие данные: в 18,8% наблюдений (15 глаз) протяженность ПДРШ была ограничена 30°; 60° процесс был ограничен в 23,8% случаев (19 глаз); в пределах 90° РШ выявлен в 11,3% случаев (9 глаз). В 18,8% случаев (15 глаз) протяженность РШ была ограничена 120°, в 13,8% (11 глаз) – 150°. В 12,5% случаев (10 глаз) РШ определен в пределах 180°. За пределы полусферы (180°) РШ выходил в 1,3% наблюдений (1 глаз). Витреоретинальная тракция выявлена в 5 глазах с ПДРШ (6,3%), из них в 1 глазу в группе глаз с ПДРШ и ассоциированной с ним ОС и в 4 глазах пациентов с ПДРШ без ОС. Из 5 глаз с ВРТ в 3 глазах (60,0%) она была диагностирована только при ОКТ, в 2 глазах (40,0%) ВРТ определена всеми методами: и при осмотре с ФЛ, и при ультразвуковом В-сканировании, и при использовании ОКТ.

Если Σ баллов была больше 20, делали заключение о высокой вероятности развития РОС; при Σ баллов от 10 до 20 определяли среднюю вероятность развития РОС; при Σ баллов менее 10 делали вывод о низкой вероятности развития РОС. Рекомендации о тактике дальнейшего ведения пациентов с ПДРШ предлагались на основании установленной вероятности развития РОС. При высокой вероятности ее развития принималось решение о хирургическом лечении (экстрасклеральном пломбировании). При средней вероятности развития РОС пациентам предлагалась профилактическая барьерная ЛК ПДРШ с последующими осмотрами 1 раз в год. При низкой вероятности развития регматогенной ОС рекомендовалось динамическое наблюдение периферического РШ с интервалом не реже одного раза в шесть месяцев.

Подтверждение правильности выбранной тактики лечения основывалось на ретроспективном анализе тактики ведения пациентов группы сравнения. Анализ историй болезни с оперированными РОС, возникшими на фоне ПДРШ, в микрохирургических отделениях 3-й городской клинической больницы за 3 года (2015–2018 гг.) показал, что во всех глазах (n=5) была высокая вероятность развития РОС (Σ баллов, рассчитанная по предложенной схеме, составила более 20). Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с ПДРШ, подвергшихся профилактической барьерной лазерной коагуляции за период (2015–2020 гг.), выявил стабилизацию ПДРШ в подавляющем большинстве случаев – 96,1% (49 глаз из 51) при средней степени вероятности развития РОС (Σ баллов от 10 до 20), что свидетельствует об успешности ЛК сетчатки у данных пациентов. В 2 глазах (3,9%) наблюдалось увеличение циркулярного распространения ПДРШ на 30°. Достаточность периодических медицинских осмотров в глазах пациентов с ПДРШ и низкой вероятностью развития РОС (Σ баллов менее 10) подтверждает результат ретроспективного анализа амбулаторных карт 34 таких пациентов (34 глаза) с 2015 по 2021 г. Их наблюдение в течение более 5 лет с частотой осмотров с ФЛ, ОКТ и ультразвуковым В-сканированием не реже 1 раз в год выявило отсутствие отрицательной динамики по распространению процесса и появлению дополнительных параметров риска РОС в 100% случаев (34 глаза из 34). Полученные данные представлены в табл. 2.

При подсчете суммы баллов факторов риска РОС с целью определения вероятности ее развития в двух глазах с ПДРШ (2,5%) Σ баллов оказалась выше 20 (оба случая ПДРШ с ассоциированной ОС), на основании чего определена высокая вероятность развития РОС и предложено хирургическое лечение (экстрасклеральное пломбирование). В 64 глазах (80,0%) пациентов с ПДРШ Σ балов оказалась в интервале от 10 до 20, в связи с чем была установлена средняя вероятность развития РОС и рекомендована профилактическая барьерная ЛК с последующим наблюдением 1 раз в год. В 14 глазах с ПДРШ (17,5%) Σ баллов оказалась менее 10, на основании чего определена низкая вероятность развития РОС и пациентам предложено динамическое наблюдение не реже 1 раза в 6 месяцев.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследование витреоретинального интерфейса с применением ФЛ, ОКТ и ультразвукового В-сканирования позволяет

Таблица 2
Результаты ретроспективного анализа предложенной тактики ведения пациентов с ретиношизисом в группе сравнения (n=88) в зависимости от вероятности развития регматогенной отслойки сетчатки
Table 2
Results of a retrospective analysis of the proposed management tactics for patients with retinoschisis in the comparison group (n=88) depending on the likelihood of developing rhegmatogenous retinal detachment

Вероятность РОС	Тактика ведения	Период наблюдения (гг.)	% глаз (абс.), достигший цели
Высокая (Σ баллов >20)	Хирургическое лечение (экстрасклеральное пломбирование)	2015–2018	100,0 (5)
Средняя (Σ баллов от 10 до 20)	Профилактическая барьерная лазерная коагуляции сетчатки	2015–2020	96,3 (49)
Низкая (Σ баллов <10)	Медицинские осмотры 1 раз в год	2015–2021	100,0 (34)



у пациентов с ПДРШ существенно повысить выявляемость ОС, проводить дифференциальную диагностику ОС, ассоциированной с ретиношизисом и РОС, кроме того, определять вероятность развития РОС. ОКТ является уникальным способом визуализации сетчатки, что делает ее экспертным методом диагностики ретинальной патологии. В отличие от исследования с ФЛ, при котором осматривается поверхность сетчатки, ОКТ формирует оптический срез витреоретинального интерфейса, что дает возможность визуализировать уровень расслоения сетчатки, структуру ретинальных слоев, наличие/отсутствие ВРТ, наличие/отсутствие задней отслойки стекловидного тела, наличие/отсутствие ОС, ассоциированной с ПДРШ, и т. д. Ультразвуковое В-сканирование глазного яблока в диагностике ПДРШ носит вспомогательный характер, позволяя определять его высоту в динамике. Однако при наличии катаракты, помутнений стекловидного тела, ограничении возможности осмотра крайней периферии сетчатки у пациентов с артрафакцией ультразвуковое В-сканирование может стать единственным способом диагностики и мониторинга ПДРШ.

■ ВЫВОДЫ

1. Использование ОКТ при ПДРШ повысило выявляемость ОС более чем в 12 раз по сравнению с осмотром ФЛ и ультразвуковым В-сканированием. При этом в 23,1% случаев ПДРШ выявлена ОС, ассоциированная с РШ, и в 12,8% случаев – РОС. При ПДРШ установлено значимое увеличение фовеолярной толщины сетчатки по сравнению с контрольной группой.
2. Отслойку сетчатки, ассоциированную с РШ, следует классифицировать как отдельный вид ОС, так как она имеет отличный от регматогенной отслойки механизм возникновения, в большинстве случаев не сопровождается образованием разрывов и многие годы протекает бессимптомно.
3. Для выявления скрытых, не очевидных связей в параметрах, которые характеризуют периферический витреоретинальный интерфейс, следует использовать методы ИИ. Созданные две высокоточные классификационные модели (НС и на основе ДР) показали, что самое сильное влияние на результат оказывают показатели циркулярного распространения ПДРШ, параметры ОКТ и возраст пациента.
4. Предложен метод определения вероятности развития РОС в глазах пациентов с ПДРШ, который позволяет определять тактику ведения данных пациентов: при высокой вероятности развития РОС – хирургическое лечение, при средней вероятности – профилактическая барьерная лазерная коагуляция, при низкой вероятности – динамическое наблюдение. Высокая вероятность РОС определена в 2,5% наблюдаемых случаев ПДРШ, средняя – в 80,0%, низкая – в 17,5%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kanski D., Milevskiy S., Damato B. et al. (2009) Diseases of the ocular fundus. Moskva, «MEDpress-inform», 424 p.
2. Sabia Handa, Atul Arora, Nitin Kumar, et al. (2019) *Indian J Ophthalmol* Bullous retinoschisis. doi: 10.4103/ijo.IJO_193_19.
3. Lewis H. Peripheral retinal degenerations and the risk of retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):155–60.
4. Morhat M., Marchenko L., Morhat V. (2011) Prophylactic laser coagulation for changes in the peripheral parts of the retina. *Oftalmologiya Vostochnya Evropa*, 2011;4(11):85–92.
5. John R. Grigg, Claire Y. Hooper, et al. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1760–1769. Published online 2020 Apr 20. doi: 10.1038/s41433-020-0848-6.
6. Kachan T., Skrypnik O., Marchanka L., et al. Particularity of the vitreoretinal interface in patients with peripheral degenerative retinoschisis. *Oftalmologiya Vostochnya Evropa*, 2021;11(3):436–445.
7. Kachan T., Skrypnik O., Kurochkin A., et al. Machine learning methods in increasing the information content of the study of the vitreochorioretinal interface in patients with peripheral retinal pathology. *Oftalmologiya Vostochnya Evropa*. 2022;12(2):205–217.



Далидович А.А. ✉, Марченко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Витрэктомия при отслойке сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазах с миопией высокой степени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: оба автора внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: adalidovitch@gmail.com

Резюме

Введение. Витрэктомия (ВЭ) в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) является основным методом лечения отслойки сетчатки, вызванной макулярным отверстием (МО), в глазах с миопией высокой степени (МВС). Из-за частой неконгруэнтности сетчатки и хориоидально-склерального комплекса, вызванной большой длиной передне-задней оси (ПЗО) и задней стафиломой, а также выраженной ретиальной и хориоидальной атрофией в макулярной области, результаты хирургического лечения этим методом не всегда приводят к анатомическому и функциональному успеху. Отслойка сетчатки у некоторых пациентов рецидивирует, не во всех случаях происходит первичное закрытие МО, что значительно снижает восстановление остроты зрения. Однако сочетание классической операции ВЭ с дополнительными манипуляциями повысило результаты лечения данной патологии.

Цель. Оценить анатомический и функциональный результаты мини-инвазивной витрэктомии с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при отслойке сетчатки, вызванной макулярным отверстием, у пациентов с миопией высокой степени.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 10 глаз 10 пациентов (1 мужчины, 9 женщин) в возрасте $63,4 \pm 7,8$ года, находившихся на лечении в отделениях микрохирургии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» г. Минска с сентября 2018 г. по декабрь 2023 г. Средняя длина ПЗО составила $29,03 \pm 2,07$ мм. Миопическая рефракция варьировала от $-8,0$ до $-18,0$ диоптрий. У всех пациентов была диагностирована миопическая макулопатия. Длительность заболевания колебалась от 2 недель до 3 месяцев. Пациентам была выполнена трехпортовая 25G витрэктомия с пилингом ВПМ, использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АПОТ), и тампонадой полости стекловидного тела силиконовым маслом (СМ).

Результаты. После проведенного лечения достигнуто прилегание отслойки сетчатки в 100% случаев и закрытие макулярного отверстия в 90% глаз. Максимально скорригированная острота зрения (МКОЗ) составила до операции $0,02 \pm 0,01$ ($0,01-0,04$), через 1 месяц $-0,09 \pm 0,06$ ($0,02-0,2$) и через 6 месяцев $0,1 \pm 0,06$ ($0,03-0,2$). Повышение остроты зрения после операции было лимитировано сопутствующей миопической макулопатией.



Выводы. Комбинированная методика лечения отслойки сетчатки, вызванной макулярным отверстием, при миопии высокой степени витрэктомией с пилингом ВПМ, использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и тампонады силиконовым маслом является высокоэффективной, позволяет добиться закрытия макулярного отверстия в 90% случаев и полного анатомического прилегания сетчатки.

Ключевые слова: витрэктомия, отслойка сетчатки, макулярное отверстие, миопия высокой степени, стафилома склеры, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами

Dalidovich A. ✉, Marchenko L.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Vitrectomy for Macular Hole-Induced Retinal Detachment in High Myopia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: adalidovitch@gmail.com

Abstract

Introduction. Vitrectomy (VE) combined with internal limiting membrane (ILM) pilling is the main method of treatment for retinal detachment caused by macular hole (MH) in eyes with high myopia. Due to frequent non-congruence of the retina and chorioidal-scleral complex caused by long anteroposterior axis (APA) length and posterior staphyloma, as well as marked retinal and choroidal atrophy in the macular region, the results of surgical treatment with this technique do not always result in anatomical and functional success. Retinal detachment recurs in some patients, primary closure of the MO does not always occur, which significantly worsens the restoration of visual acuity. However, the combination of classical VE surgery with additional techniques has significantly improved the results of treatment of this pathology.

Purpose. To evaluate the anatomical and functional outcome of mini invasive vitrectomy using platelet-rich autoplasm for macular hole-induced retinal detachment in patients with high myopia.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 10 eyes of 10 patients (1 man, 9 women) aged 63.4 ± 7.8 years who were treated in the microsurgery departments of the E.V. Klumov 3rd City Clinical Hospital in Minsk from September 2018 to December 2023 were analysed. The average APA length was 29.03 ± 2.07 mm. Myopic refraction ranged from -8.0 to -18.0 diopters. Myopic maculopathy was diagnosed in all patients. The duration of the disease varied from 2 weeks to 3 months. Patients underwent a three-port pars plana 25G vitrectomy with ILM pilling, platelet-riched autoplasm (APRP) and tamponade of the vitreous cavity with silicone oil.

Results. As a result of the treatment, adherence of the retinal detachment was achieved in 100% of cases and closure of the macular hole in 90% of eyes. Maximum corrected

visual acuity (MCVA) was 0.02 ± 0.01 ($0.01-0.04$) preoperatively, 0.09 ± 0.06 ($0.02-0.2$) after 1 month, and 0.1 ± 0.06 ($0.03-0.2$) after 6 months. The increase in visual acuity after surgery was limited by myopic maculopathy.

Conclusion. The combined technique of treatment of retinal detachment caused by macular hole in high myopia by vitrectomy with ILM peeling, platelet-rich autoplasm and silicone oil tamponade is highly effective and allows to achieve MH closure in 90% of cases and complete anatomical adhesion of the retina.

Keywords: vitrectomy, retinal detachment, macular hole, high myopia, sclera staphyloma, platelet-rich autoplasm

■ ВВЕДЕНИЕ

Отслойка сетчатки (ОС) в сочетании с макулярным отверстием составляет от 0,5 до 5% среди всех регматогенных ретинальных отслоек [1, 2]. Такое сочетание изменений глазного дна встречается преимущественно в миопических глазах. Это заболевание является одним из самых рефрактерных к хирургии из-за многокомпонентного сложного патогенеза. При нем отмечается высокий уровень незакрытых или рецидивирующих макулярных отверстий, остается неблагоприятным прогноз для остроты зрения. Анатомический положительный результат после хирургического лечения достигается в 50–90% случаев [3]. При проведении повторных оперативных вмешательств у пациентов остается склонность к рецидивам отслоения сетчатки. Функциональный результат зависит не только от успешного анатомического исхода, но и от уровня макулярной хориоретинальной атрофии в глазах с экстремально длинной ПЗО.

Установлены основные этапы развития МО в глазах с миопией высокой степени: макулярный фовеошизис (МФ), фовеошизис с МО, фовеошизис с фовеальной ОС, отслоение сетчатки с макулярным отверстием [4]. МФ может оставаться стабильным с отсутствием прогрессирования в течение многих лет без изменений остроты зрения. Есть сообщения о спонтанном разрешении МФ. До сих пор оптимальное время для операции в глазах с фовеошизисом окончательно не установлено. Показаниями к витрэктомии являются прогрессивное снижение визуса и/или наличие метамоρφосий. Операцию рекомендуют в случаях, когда в глазах развивается МО или отслойка сетчатки, вызванная макулярным отверстием.

МО в глазах с МВС возникает под воздействием множественных передне-задних и тангенциальных тракций, которые вызывают локальное или обширное отслоение сетчатки. В них участвуют: преретинальные факторы (эпиретинальная мембрана (ЭРМ), частичная отслойка задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) или отсутствие отслойки ЗГМ), интратетинальные факторы (уплотнение ВПМ и ретинальных сосудов, что защищает сетчатку от растяжения в передне-заднем направлении в глазах с МВС) и субретинальные факторы (задняя стафилома, хориоретинальная атрофия).

Предложено несколько основных методов хирургического лечения данной патологии:

- витрэктомия с пилингом ВПМ и тампонадой газом или силиконовым маслом;
- макулярное пломбирование с или без витрэктомии;
- вдавление склеры с или без витрэктомии.



В связи со сложным техническим исполнением и частыми осложнениями не получили большого распространения макулярное пломбирование и вдавление склеры [5, 6]. Наиболее оптимальным методом оперативного лечения является закрытая витрэктомия с пилингом ВПМ и тампонадой газом или силиконовым маслом. При этом следует учитывать, что при патологической близорукости удлинение осевой длины и образование задней стафиломы приводят к истончению сетчатки в области макулы и пилинг ВПМ у таких миопических пациентов технически сложен.

При закрытой витрэктомии с пилингом ВПМ закрытие МО происходит в 50–80% глаз. Вследствие этого актуальна разработка новых методов лечения данной патологии. Были предложены дополнительные методики вмешательства: инвертированный лоскут ВПМ [7], плазма, обогащенная тромбоцитами [8, 9], использование амниотической мембраны [10] и др.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить анатомический и функциональный результаты мини-инвазивной витрэктомии с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при отслойке сетчатки, вызванной макулярным отверстием, у пациентов с миопией высокой степени.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 10 глаз 10 пациентов (1 мужчины, 9 женщин) в возрасте $63,4 \pm 7,8$ года, находившихся на лечении в отделениях микрохирургии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» г. Минска с сентября 2018 г. по сентябрь 2023 г.

Оценка клинического статуса пациентов проводилась на основании данных визиометрии, эхобиометрии, В-сканирования, осмотра с фундус-линзой, панорамных фотоснимков глазного дна, оптической когерентной томографии.

Средняя длина ПЗО составила $29,03 \pm 2,07$ мм. Миопическая рефракция варьировала от $-8,0$ до $-18,0$ диоптрии. Во всех глазах была диагностирована задняя стафилома. Длительность заболевания варьировала от 2 недель до 3 месяцев.

У всех пациентов была сопутствующая миопии высокой степени хориоретинальная атрофия различной степени: диффузная хориоретинальная атрофия (A2) – у трех пациентов, очаговая хориоретинальная атрофия (A3) – у пяти пациентов, атрофия макулы (A4) – у двух пациентов [11]. Куполообразная макула диагностирована у двух пациентов.

В анализ не включали пациентов с регматогенными отслойками сетчатки, вызванными периферическими разрывами и осложненными макулярным отверстием.

При проведении ОКТ вызывала затруднение диагностика макулярного отверстия в глазах с миопией высокой степени и экстремально длинной ПЗО. У двух пациентов по данным ОКТ была диагностирована центральная отслойка сетчатки, но не удалось вывести макулярное отверстие. Однако косвенным признаком формирования макулярного отверстия был ранее установленный фовеошизис с прогрессированием его до центральной отслойки сетчатки. Наличие МО у этих пациентов было подтверждено интраоперационно.

Среди 10 глаз в четырех имелась локальная центральная отслойка сетчатки, в четырех – субтотальная и в двух – тотальная отслойка сетчатки.

Всем пациентам была выполнена 3-портовая 25G витрэктомия на витреальной системе Alcon Constellation Vision System. Четыре канюли троакара вводились трансконъюнктивально в 4–4,5 мм от лимба в нижнетемпоральном квадранте (4:30 или 7:30) для инфузионной линии, в верхнетемпоральном и верхненазальном квадрантах (10:30 и 2:30 соответственно), и на 12 часах устанавливался осветитель chandelier. После выполнения витрэктомии на область макулярного отверстия вводили перфторорганическое соединение (ПФОС) размером в 2–3 диаметра диска зрительного нерва для предупреждения попадания красителя под сетчатку, окрашивали внутреннюю пограничную мембрану Membraneblue-Dual DORC или view ILM Alchimia. ВПМ удаляли с помощью эндовитреального пинцета под контактной линзой Alcon/Grieshaber DSP Aspheric Macular Lens 59 D. После последовательной замены ПФОС/воздух на область отверстия вводили АПОТ. Операцию заканчивали заполнением витреальной полости силиконовым маслом.

У восьми пациентов потребовалось проведение комбинированного хирургического вмешательства с выполнением факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ. Два глаза на момент постановки диагноза отслойки сетчатки были псевдофакичными.

У четырех пациентов отслойка сетчатки была ограничена сосудистыми аркадами, и в этих глазах дополнительное дренирование жидкости через макулярное отверстие или ретиномизию не проводилось. В остальных глазах отслойка сетчатки распространялась за сосудистые аркады и выполнялось дренирование субретинальной жидкости через ретиномизию. После замены ПФОС на воздух была проведена эндолазеркоагуляция сетчатки вокруг ретиномических участков. Во всех случаях на витрэктомические отверстия были наложены швы материалом викрил 7,0, которые были удалены через 5–7 дней.

Пациентов позиционировали лицом вниз в течение 1 часа после операции и затем в положении лежа на боку в течение одних суток.

Оценивались прилегание ретинальной отслойки и закрытие макулярного отверстия, а также острота зрения через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного лечения.

У семи пациентов выполнена экструзия силиконового масла в сроки от 3 месяцев до 1 года. Длительное нахождение силиконового масла было обусловлено ограниченными возможностями работы в условиях COVID-19. Двум пациентам запланирована экструзия СМ. У одного пациента при хорошей переносимости тампонады от выведения силиконового масла в течение 1,5 года приходится воздерживаться. Это связано с тем, что парный глаз ранее ослеп после оперированной отслойки сетчатки с макулярным отверстием, а в зрячем глазу имеется выраженная хориоретинальная атрофия.

Все хирургические вмешательства были выполнены одним хирургом – доцентом кафедры глазных болезней УО «БГМУ» А.А. Далидович.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В послеоперационном периоде прилегание сетчатки было достигнуто у всех пациентов (100%), макулярное отверстие закрылось в 9 глазах. В отдаленном периоде после операции ($27,5 \pm 17,4$ месяца) рецидивов отслойки сетчатки и макулярного разрыва выявлено не было.



Максимально корригированная острота зрения составила до операции $0,02 \pm 0,01$ (0,01–0,04), через 1 месяц – $0,09 \pm 0,06$ (0,02–0,2) и через 6 месяцев $0,1 \pm 0,06$ (0,03–0,2). Повышение остроты зрения после операции было лимитировано сопутствующей миопической макулопатией.

После экстружии силиконового масла не было выявлено рецидивов отслойки сетчатки.

На рис. 1–5 представлены клинические случаи пролеченных пациентов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Отслойка сетчатки, вызванная макулярным отверстием, в глазах с миопией высокой степени является сложной патологией для витреоретинального хирурга. По данным литературы, при выполнении закрытой витрэктомии с пилингом ВПМ и тампонадой газом или силиконом закрытие МО происходит в 50–80% [6]. В последние годы были предложены дополнительные методики, способствующие закрытию макулярного отверстия: инвертированный лоскут, темпоральный инвертированный лоскут, использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, или аутологичной кондиционированной плазмы (Autologous Conditioned Plasma – ACP) на область макулярного отверстия.

Результаты лечения представленной группы пациентов продемонстрировали, что первичные показатели прилегания отслойки сетчатки с применением пилинга ВПМ и использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, достигают 100%, а закрытие макулярного отверстия – 90%.



Рис. 1. Фото глазного дна пациента К. с отслойкой сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазу с миопией высокой степени: А – до операции визуализируется отслойка сетчатки, ограниченная сосудистыми аркадами; В – через 1 месяц после операции сетчатка прилежит, проявилась атрофическая миопическая макулопатия
Fig. 1. Photo of the ocular fundus of patient K. with retinal detachment caused by macular hole in an eye with high myopia: А – preoperative retinal detachment limited by vascular arcades is visualised; В – 1 month after surgery, reattachment of the retina, atrophic myopic maculopathy is manifested

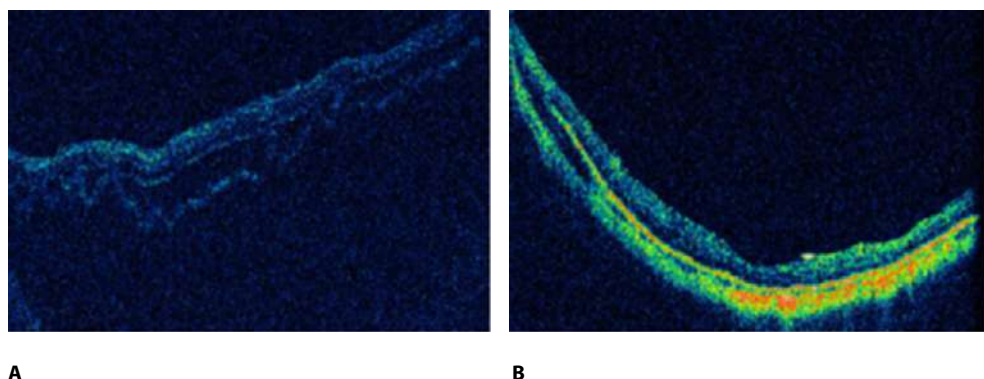


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента К. с отслойкой сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазу с миопией высокой степени: А – до операции МО не визуализируется в связи с экстремально длинной ПЗО и отсутствием фиксации взгляда у пациентки. Наличие МО подтверждено интраоперационно; В – через 1 месяц после операции макулярное отверстие закрыто, сетчатка прилежит

Fig. 2. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient K. with retinal detachment caused by macular hole in an eye with high myopia: А – preoperatively, MH was not visualised due to extremely long APA and lack of gaze fixation in the patient. The presence of MH was confirmed intraoperatively; В – 1 month after surgery, the macular hole is closed and reattachment of the retina

Устранение напряжения сетчатки не может быть полностью достигнуто только за счет пилинга внутренней пограничной мембраны, поскольку воздействие задней стафиломы не может быть компенсировано этой манипуляцией. Удаление ВПМ само по себе не может вызывать закрытие макулярного отверстия при высокой степени близорукости.

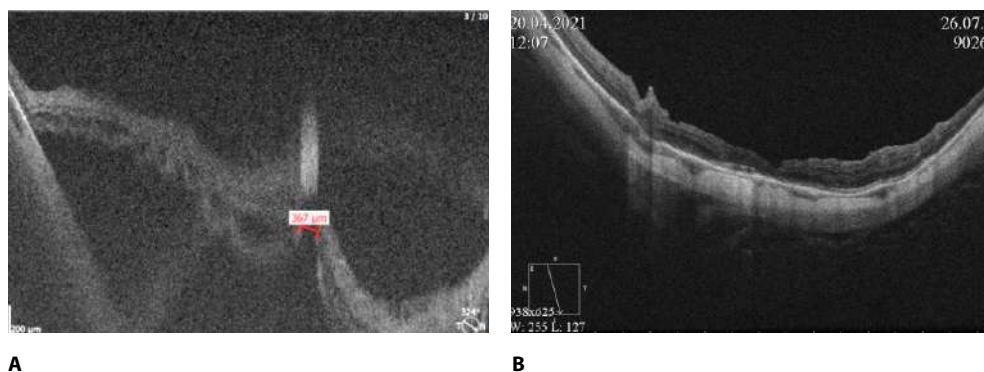


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента Н. с отслойкой сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазу с миопией высокой степени: А – до операции максимальный линейный диаметр МО составил 367 мкм, визуализируется отслойка в макулярной области; В – через 3 месяца после операции МО закрыто, сетчатка прилежит

Fig. 3. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient N. with retinal detachment caused by macular hole in an eye with high myopia: А – preoperative maximum linear diameter of the MO was 367 μm , retinal detachment is visualized in the macular area; В – 3 months after surgery, the MO is closed, reattachment of the retina

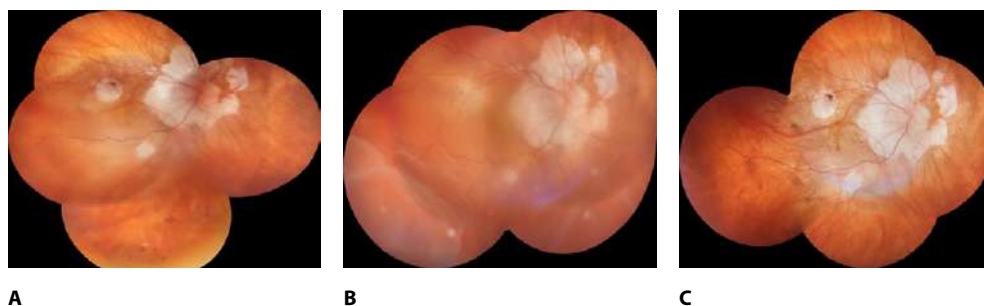


Рис. 4. Фото глазного дна пациента П. с отслойкой сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазу с миопией высокой степени: А – при первичном обращении видна отслойка сетчатки, ограниченная сосудистыми аркадами; В – через 1 месяц отслойка сетчатки распространилась за сосудистые аркады, пациентка прооперирована; С – через 1 месяц после операции сетчатка расправлена, видна миопическая макулопатия

Fig. 4. Photo of the ocular fundus of patient P. with retinal detachment caused by macular hole in an eye with high myopia: A – at initial examination retinal detachment limited to vascular arcades was seen; B – 1 month later retinal detachment spread beyond vascular arcades, the patient was operated on; C – 1 month after surgery retina is flattened, myopic maculopathy is seen

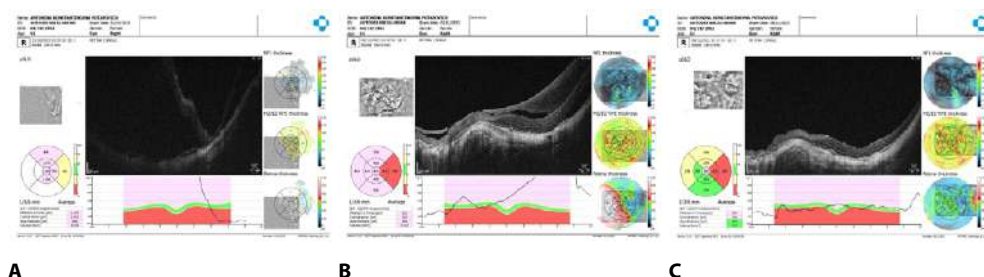


Рис. 5. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента П. с отслойкой сетчатки, вызванной макулярным отверстием, в глазу с миопией высокой степени: А – до операции МО не визуализируется, диагностировано интраоперационно; В – через 3 дня после операции в области МО видна пломбирующая плазма, обогащенная тромбоцитами; С – через 1 месяц после операции МО закрыто, АПОТ рассосалась

Fig. 3. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient P. with retinal detachment caused by macular hole in an eye with high myopia: A – no visualization of MO before surgery, diagnosed intraoperatively; B – 3 days after surgery, platelet-rich filling plasma is visible in the area of MO; C – 1 month after surgery, MO is closed, APRP has resolved

Что касается послеоперационного зрительного прогноза, то он зависит не только от анатомического успеха (прилегания отслойки сетчатки и закрытия макулярного отверстия), но и от сопутствующей миопической макулопатии.

Также на остроту зрения могут влиять другие факторы, которые трудно оценить. Один из них – сложная техника удаления ВПМ в глазах с длинной ПЗО. Визуализация зоны вмешательства затруднена из-за часто недостаточного окрашивания ВПМ и подлежащей белесой макулярной атрофии.

■ ВЫВОДЫ

1. Методика хирургического лечения отслойки сетчатки, вызванной макулярным отверстием, у пациентов с миопией высокой степени, витрэктомией с пилингом внутренней пограничной мембраны, использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами, и тампонады силиконовым маслом является высокоэффективной, позволяет добиться закрытия макулярного разрыва в 90% случаев и полного анатомического прилегания сетчатки.
 2. Функциональный результат зависит от длительности наличия отслойки сетчатки до оперативного вмешательства и сопутствующих миопических изменений в заднем полюсе глаза.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim D.Y., Jo Y.J., Kim J.-Y. Surgical outcomes of vitrectomy for macular hole-induced retinal detachment according to various surgical methods: a multicenter retrospective study. *Semin Ophthalmol.* 2021;36(8):728–733. doi: 10.1080/08820538.2021.1900288
2. Sasaki H., Shiono A., Kogo J. Inverted internal limiting membrane flap technique as a useful procedure for macular hole-associated retinal detachment in highly myopic eyes. *Eye.* 2017;31(4):545–550. doi: 10.1038/eye.2016.263
3. Kumar A., Tinwala S., Gogia V. Clinical presentation and surgical outcomes in primary myopic macular hole retinal detachment. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(3):450–455. doi: 10.5301/ejo.5000012
4. Shinohara K., Tanaka N., Jonas J.B. Ultrawide-field OCT to investigate relationships between myopic macular retinoschisis and posterior staphyloma. *Ophthalmology.* 2018;125:1575–1586.
5. Fujikawa M., Kawamura H., Kakinoki M. Scleral imbrication combined with vitrectomy and gas tamponade for refractory macular hole retinal detachment associated with high myopia. *Retina.* 2014;34:2451–2457.
6. Stirpe M., Ripandelli G., Rossi T. A new adjustable macular buckle designed for highly myopic eyes. *Retina.* 2012;32:1424–1427.
7. Ho T.C., Ho A., Chen M.S. Vitrectomy with a modified temporal inverted limiting membrane flap to reconstruct the foveolar architecture for macular hole retinal detachment in highly myopic eyes. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:46–53. 2017/07/06. doi: 10.1111/aos.13514
8. Shkvorchenko D., Zaharov V., Shpak A. Our experience with the use of platelet-rich plasma in macular hole surgery. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii.* 2016;1(9):245–246. (in Russian)
9. Arsyutov D. Use of autologous conditioned platelet-rich plasma in surgery for rhegmatogenous retinal detachment with central and peripheral tears. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(4):61–65. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.8 (in Russian)
10. Caporossi T., De Angelis L., Pacini B. A human amniotic membrane plug to manage high myopic macular hole associated with retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2019;98(2):252–256. doi: 10.1111/aos.14174
11. Ruiz-Medrano J., Montero J.A., Flores-Moreno I. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:80–115.



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.019>
УДК 617.735-007.23-07-08:004.85 (043.5)



Качан Т.В.^{1,2}, Марченко Л.Н.², Семенова И.И.¹ ✉, Далидович А.А.², Гудиевская И.Г.²,
Терешенко О.В.², Акимова Л.В.¹, Калинина А.И.², Котлярова Е.В.¹, Куль Е.С.²

¹ 3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Искусственный интеллект как инструмент принятия клинических решений у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Конфликт интересов: не заявлен

Вклад авторов: концепция, редактирование – Марченко Л.Н., Качан Т.В.; сбор и обработка материала – Семенова И.И., Гудиевская И.Г., Терешенко О.В., Акимова Л.В., Калинина А.И., Котлярова Е.В., Куль Е.С.; написание текста – Семенова И.И., Качан Т.В.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: irkus82@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается возможность применения искусственного интеллекта для улучшения качества диагностики возрастной макулярной дегенерации (ВМД) на основе анализа литературы. На сегодняшний день поражения сетчатки различного генеза выходят на первое место как причина снижения остроты зрения и необратимой слепоты во всем мире. Актуальной представляется проблема раннего выявления, лечения и прогнозирования течения и исхода ВМД. Офтальмологическая служба нуждается в быстром, экономичном, автоматическом, высокочувствительном и специфичном методе выявления патологии сетчатки. Платформы на основе искусственного интеллекта (ИИ) могут стать основой принятия клинических решений в диагностике и лечении заболеваний сетчатки в практике врача-офтальмолога.

Ключевые слова: нейросетевой анализ, нейронные сети, возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, машинное обучение, сверточные нейронные сети

Tatiana V. Kachan^{1,2}, Liudmila N. Marchenko², Irina I. Semenova¹ ✉, Anastasiya A. Dalidovich², Irena G. Gudievskaya², Olga V. Tereshenko², Larisa V. Akimova¹, Aleksandra I. Kalinina², Ekaterina V. Kotlyarova¹, Ekaterina S. Kul²

¹ 3rd City Clinical Hospital named E.V. Klumov, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Artificial Intelligence as a Tool for Making Clinical Decisions in Patients with Age-Related Macular Degeneration

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution:

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: irkus82@mail.ru

Abstract

The article discusses the possibility of using artificial intelligence to improve the quality of diagnosis of age-related macular degeneration based on the analysis of the literature. To date, retinal lesions of various origins come out on top as the causes of decreased vision and blindness of the world's population. The problem of early detection, treatment and prediction of the outcome of age-related macular degeneration (AMD) seems to be relevant. The ophthalmological service needs a fast, economical, automatic, highly sensitive and specific method for detecting fundus pathology. Platforms based on artificial intelligence (AI) can become the basis for clinical decision-making in the diagnosis and treatment of retinal diseases in the practice of an ophthalmologist.

Keywords: neural network analysis, neural networks, age related macular degeneration, optical coherence tomography, machine learning, convolutional neural networks.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, приводящее к дегенеративным изменениям в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярах центральной зоны сетчатки с вторичным поражением нейроэпителия.

На долю ВМД приходится 8,7% случаев необратимой потери зрения [10]. В структуре заболеваемости ВМД около 10% всех случаев приходится на ее неоваскулярную форму, которая является причиной развития слепоты в 80–90% случаев. Ежегодно регистрируется порядка 600 000 новых случаев этого заболевания. Несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в лечении ВМД, она остается ведущей причиной слепоты среди лиц в возрасте старше 55 лет, при этом прогнозируется рост заболеваемости ВМД в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Распространенность влажной формы ВМД может достигать 10% у лиц старше 80 лет и до 20% в возрасте 90 лет [9, 11].

В Беларуси зарегистрировано более 140 тысяч пациентов с ВМД. Из них около 15 тысяч с наиболее агрессивной влажной (неоваскулярной) формой, в ряде случаев



приводящей к необратимым рубцовым изменениям и потере центрального зрения. Заболеваемость этой формой ВМД в нашей стране составляет около 11 случаев на 1000 населения [10]. В последнее время данное заболевание все чаще диагностируется у лиц трудоспособного возраста (11% случаев ВМД), что приводит к ранней инвалидизации [10].

Согласно имеющейся статистике по публикациям за последние десятилетия, подавляющее большинство клинических исследований в офтальмологии проводятся именно в области ретиальной патологии [11]. На сегодняшний день по-прежнему актуальны вопросы этиологии и патогенеза ВМД. В развитии заболевания имеют значение следующие факторы риска: 1) старение населения (увеличение доли соматической патологии); 2) этнический фактор (ВМД чаще встречается у европейцев); 3) генетические факторы (идентифицировано около 20 генов, участвующих в патогенезе заболевания); 4) поведенческие факторы (курение удваивает риск возникновения ВМД, диета с низким уровнем антиоксидантов, недостаток витаминов и минералов в организме усиливают окислительный стресс); 5) факторы окружающей среды (избыточная инсоляция индуцирует окислительный стресс и повреждение ДНК клеток ретиального пигментного эпителия (РПЭ)) [6].

Истинные механизмы патогенеза ВМД до сих пор не определены. По данным литературы, одним из наиболее важных факторов возникновения ВМД, связанных с процессом старения, является очаговое отложение бесклеточного детрита между РПЭ и мембраной Бруха. Известно, что для нормального функционирования сетчатки крайне важны процессы фагоцитоза отделенных наружных сегментов фоторецепторов клетками РПЭ. С возрастом его функция угасает и становится менее эффективной, в основном из-за прогрессирующего накопления липофусцина, основным источником которого являются непереработанные в результате фагоцитоза наружные сегменты фоторецепторов. Изменения толщины и состава мембраны Бруха влияют на снижение транспорта жидкости и питательных веществ, которые крайне необходимы для нормального функционирования фоторецепторов. Увеличение жесткости склеры, наличие дислипидемии могут повлиять на концентрацию липопротеидов, которые накапливаются в форме друз в субретиальном пространстве, способствуя атрофии фоторецепторов. Кроме того, у возрастных пациентов выявляют снижение толщины сосудов хориоидеи, которое коррелирует с увеличением толщины мембраны Бруха, и, как следствие, развитие гипоксии, приводящей к секреции факторов роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF). Гипоксия индуцирует экспрессию фактора VEGF-A и других проангиогенных факторов, способствующих образованию новых неполноценных сосудов. В целом неоангиогенез можно рассматривать как вторичную реакцию, вызванную либо стрессорным повреждением РПЭ, либо иммунным ответом, который может приводить к усилению регуляции ангиогенных факторов. Все эти изменения отражаются в увеличивающейся распространенности ВМД по мере старения пациентов [8].

Стандартом диагностики заболеваний сетчатки считается оптическая когерентная томография (ОКТ). Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод исследования, позволяющий быстро и бесконтактно оценивать толщину и структуру сетчатки в макулярной зоне, контур центральной ямки, а также осуществлять мониторинг эффективности проводимого лечения [6]. Получение и анализ изображений – важнейший этап диагностики и определения подходов к лечению

ретиальной патологии. С помощью ОКТ можно получать послойную картину сетчатки *in vivo* с разрешением 5–7 микрон и идентифицировать даже небольшие изменения, характерные для начальных стадий заболевания [8]. Очевидно, что внедрение ОКТ в офтальмологическую практику вывело клиницистов на новый уровень исследования сетчатки при различной ретиальной патологии, в частности при ВМД. Однако большие достижения, как правило, влекут за собой необходимость решать новые задачи. Для оценки ретиальной структуры при ВМД среди таких задач можно выделить следующие: качественный и количественный анализ интра- и субретиальных изменений, определяемых на ОКТ-изображениях, корректная морфометрическая оценка сохранности различных слоев сетчатки, точная идентификация ретиальных изменений на фоне проводимого лечения, включающая как качественный, так и количественный анализ основных клинических маркеров ВМД, и многие другие. Не вызывает сомнений, что высокие технологии в получении изображений сетчатки требуют нового уровня обработки данных изображений, намного превышающих возможности глаза человека.

Искусственный интеллект (ИИ) – научное направление, в рамках которого ставятся и решаются задачи аппаратного или программного моделирования тех видов человеческой деятельности, которые ранее считались интеллектуальными. На сегодняшний день ИИ – одна из важнейших сфер IT-исследований [5]. Постепенно понимание термина «искусственный интеллект» уточнялось и изменялось. В настоящее время на базе методов ИИ создаются и развиваются различные программные продукты, главной особенностью которых является способность решать интеллектуальные задачи [1, 5]. Проводится большое количество исследований, которые посвящены разработке и тестированию в клинических условиях алгоритмов ИИ для диагностики ВМД [8]. Современные алгоритмы ИИ анализируют изображения, полученные при помощи цифровых ретиальных фундус-камер, спектральных ОКТ, систем для ОКТ-ангиографии (ОКТА) [12].

Машинное обучение (МО) – класс методов ИИ, которые используются для анализа сложных данных и нахождения паттернов и взаимозависимостей без их явного программирования [2]. Термин «машинное обучение» был впервые введен в 1959 г. инженером Артуром Сэмюэлем. Он определил этот термин как способность машин усваивать результаты, которые явно не запрограммированы. В технологии МО цель состоит в том, чтобы сгенерировать алгоритм, основанный на определенном объеме данных, введенных в компьютер, и чтобы компьютер затем использовал этот алгоритм для улучшения своих прогнозов. Методы машинного обучения подразделяются на 2 основные категории: 1) обучение с учителем (*supervised learning*) – компьютеру предоставляются пары «входящие данные – исход», цель – вывести правило, связывающее эти 2 параметра; 2) обучение без учителя (*unsupervised learning*) – компьютеру предоставляются только входящие данные, а исход неизвестен [14]. Существуют также комбинированные виды обучения, которые применяют различные сочетания обоих типов обучения в одной программе. К примеру, обучение с частичным привлечением учителя, обучение с подкреплением и некоторые другие [15]. По типам решаемых задач методы МО разделяются: классификация, кластеризация, регрессия, прогнозирование, идентификация, восстановление плотности распределения вероятности по набору данных, понижение размерности, одноклассовая классификация и выявление новизны, построение ранговых зависимостей и т. д.



Классификация – разделение множества объектов или ситуаций на классы с помощью обучения с учителем. Классифицировать объект – значит указать номер, имя или метку класса, к которому относится данный объект. Иногда требуется указать вероятность отношения объекта к классу.

Кластеризация (сегментация) – разделение множества объектов или ситуаций на кластеры с помощью обучения без учителя. Кластеризация (обучение без учителя) отличается от классификации (обучения с учителем) тем, что перечень групп четко не задан и определяется в процессе работы алгоритма, т. е. нет заранее определенных правильных ответов. Иногда указывается общее количество кластеров, но часто алгоритм сам выбирает оптимальное количество кластеров. Схожесть или близость объектов в кластере рассчитываются через расстояние в многомерном пространстве признаков. Для этого нужно определить само пространство признаков (какие свойства измеряются) и метрику близости (как считается расстояние). Результаты кластеризации применяются при нахождении новых, ранее неизвестных знаний и зависимостей в данных (добыча данных, или data mining).

Регрессия – нахождение зависимости выходной переменной от одной или нескольких независимых входных переменных с помощью обучения с учителем. В отличие от задач классификации, которые разделяют объекты на дискретное количество классов, задачи регрессии находят зависимости между непрерывными величинами.

Прогнозирование – это предсказание во времени. Прогнозирование похоже либо на регрессию, либо на классификацию в зависимости от данных задачи (непрерывные или дискретные данные), но в отличие от регрессии и классификации всегда направлено в будущее. В прогнозировании данные упорядочиваются по времени, которое является явным и ключевым параметром, а найденная зависимость экстраполируется в будущее. В прогнозировании применяются модели временных рядов.

Идентификация и классификация многими ошибочно понимаются как синонимы. Задача идентификации исторически возникла из задачи классификации, когда вместо определения класса объекта потребовалось уметь определять, обладает объект требуемым свойством или нет. Особенностью задачи идентификации является то, что все объекты принадлежат одному классу и не существует возможности разделить класс на подклассы, т. е. сделать состоятельную выборку из класса, которая не будет обладать требуемым свойством.

Восстановление плотности распределения признаков по их вероятности в наборе данных является центральной проблемой математической статистики. Математическая статистика решает обратные задачи: по результату эксперимента определяет свойства закона распределения. Исчерпывающей характеристикой закона распределения является плотность распределения вероятностей событий.

Понижение размерности данных и их визуализация являются частным случаем кластеризации. Каждый объект может быть представлен в виде многомерного вектора признаков $(x_1, x_2, \dots, x_n)$; нужно получить более компактное признаковое описание объекта $(x_1, x_2, \dots, x_k)$, где $k < n$. Понижение размерности может помочь другим методам путем устранения избыточных данных. Используется при разведочном анализе и для устранения «проклятия размерности», когда данные быстро становятся разреженными при увеличении размерности пространства признаков.

Одноклассовая классификация и выявление новизны – это задача поиска аномалий, выбросов, которые не относятся ни к одному кластеру, нахождение объектов, которые отличаются по своим свойствам от объектов обучающей выборки. Является задачей обучения без учителя.

Построение ранговых зависимостей. Ранжирование – это процедура упорядочения объектов по степени выраженности какого-либо качества в порядке убывания этого качества. Примерами задач ранжирования являются: сортировка ОКТ сканов ретины по уменьшению выраженности патологического признака в процессе лечения, сортировка веб-страниц согласно заданному поисковому запросу, персонализация новостной ленты и т. п.

Добыча данных (data mining), или интеллектуальный анализ данных, – совокупность методов обнаружения в данных ранее неизвестных, нетривиальных, практически полезных и доступных интерпретации знаний, необходимых для принятия решений в различных сферах человеческой деятельности. В данный момент получение данных отделяется от машинного обучения в отдельную дисциплину. Интеллектуальный анализ данных и машинное обучение имеют различные цели: машинное обучение прогнозирует на основе известных свойств, полученных от обучающей выборки, а интеллектуальный анализ данных фокусируется на поиске новых, ранее неизвестных зависимостей в данных. Однако обе дисциплины используют одинаковые методы [15].

На сегодняшний день выделяют множество методов МО, включая дерево решений, случайный лес, обучение ассоциативным правилам, искусственные нейронные сети (ИНС), индуктивное логическое программирование, метод опорных векторов, метод ближайших соседей и многие другие [13]. Искусственные нейронные сети – наиболее широко применяемый метод машинного обучения. Идею нейронных сетей впервые предложили исследователи из Чикагского университета Уоррен Маккалоу и Уолтер Питтс в 1944 г. Первую обучаемую нейросеть в 1957 г. продемонстрировал психолог Корнельского университета Фрэнк Розенблатт. Она была одноуровневой. В 1980-х гг., когда появились более мощные компьютеры для вычислений, исследователи смогли разработать нейросети с 2 и 3 уровнями обучения. Однако возрождение интереса к нейронным сетям и революция в глубоком обучении произошли лишь в последние годы благодаря индустрии компьютерных игр. Современные игры требуют сложных вычислений, поэтому для обработки большого числа операций начали выпускать графические процессоры (GPU), которые объединяют тысячи относительно простых вычислительных ядер на 1 чипе. Исследователи вскоре поняли, что архитектура графического процессора очень похожа на архитектуру нейросети. Современные GPU позволили развивать «глубокое обучение». Благодаря этому, появились самообучаемые нейросети, которые не требуют специальной настройки, а самостоятельно обрабатывают входящую информацию. Искусственная нейронная сеть – математическая модель, а также ее программное или аппаратное воплощение, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – нервных клеток живого организма. С математической точки зрения искусственный нейрон – это сумматор всех входящих сигналов, применяющий к полученной взвешенной сумме некоторую простую, в общем случае нелинейную функцию, непрерывную на всей области определения. Обычно данная функция монотонно возрастает. Полученный результат посылается на единственный выход.

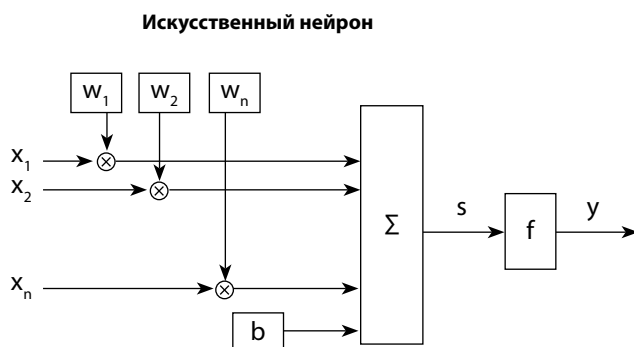


Рис. 1. Модель искусственного нейрона
Fig. 1. Artificial neuron model

Искусственные нейроны объединяются между собой определенным образом, образуя искусственную нейронную сеть. Каждый нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Он обладает группой синапсов – однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других нейронов, а также имеет аксон – выходную связь данного нейрона, с которой сигнал поступает на синапсы следующих нейронов. На рис. 1 отображена модель искусственного нейрона.

Нейронная сеть представляет собой слои из связанных между собой нейронов (узлов). Узел содержит весовую сумму, которая по выходной связи передается на функцию активации и впоследствии на следующий узел. Значения весовой суммы динамически изменяются в ходе фазы обучения. Базовая нейронная сеть содержит 3 слоя искусственных нейронов:

- входной – обрабатывает информацию извне, анализирует или классифицирует ее и передает на следующий слой;
- скрытый (их может быть несколько) – анализирует выходные данные предыдущего слоя, обрабатывает их и передает на следующий;
- выходной – выдает окончательный результат после обработки всех данных.

Классификация нейронных сетей

Каждая нейронная сеть включает в себя первый слой нейронов – входной. Этот слой не выполняет каких-либо преобразований и вычислений, его задача состоит в том, чтобы принимать и распределять входные сигналы по остальным нейронам. И этот слой единственный, являющийся общим для всех типов нейросетей. По количеству слоев нейронные сети разделяют на однослойные и многослойные. Однослойные нейронные сети представляют собой структуру взаимодействия нейронов, когда сигналы с входного слоя сразу направляются на выходной слой, который не только преобразует сигнал, но и сразу же выдает ответ. Входные нейроны являются объединенными с основным слоем с помощью синапсов с разными весами, обеспечивающими качество связей. Многослойная нейронная сеть помимо выходного и входного слоев имеет еще несколько скрытых промежуточных слоев. Число этих

слоев зависит от степени сложности нейронной сети. Многослойная нейронная сеть в большей степени напоминает структуру биологической нейронной сети. По направлению распределения информации по синапсам между нейронами нейронные сети классифицируют на нейросети прямого распространения (feedforward neural networks, однонаправленные) и рекуррентные нейронные сети (recurrent neural networks, с обратными связями, возможны циклы). В нейросети прямого распространения сигнал перемещается строго по направлению от входного слоя к выходному. Движение сигнала в обратном направлении не осуществляется и в принципе невозможно. На сегодняшний день они широко распространены и успешно решают задачи распознавания образов, прогнозирования и кластеризации. В рекуррентных нейронных сетях сигнал движется и в прямом, и в обратном направлении. В итоге результат выхода способен возвращаться на вход. Выход нейрона определяется весовыми характеристиками и входными сигналами, кроме этого, дополняется предыдущими выходами, снова вернувшись на вход. Этим нейросетям присуща функция кратковременной памяти, на основании чего сигналы восстанавливаются и дополняются во время их обработки. По типам выполняемых задач нейронные сети подразделяют на сверточные нейронные сети, сети с долгой краткосрочной памятью, автокодировщики, глубокие вероятностные модели, генеративно-сопоставительные сети. Сверточные нейронные сети (convolutional neural networks) применяются для обработки входных данных с пространственной структурой, таких как изображения. Они используют свертку для извлечения признаков из изображения и пулинг для уменьшения размерности извлеченных признаков. Затем извлеченные признаки передаются через полносвязные слои для классификации. Эти сети решают 3 вида задач: классификацию изображений (требуется отнести входное изображение к одному из классов); семантическую сегментацию (требуется обозначить все пиксели входного изображения, относящиеся к искомому классу объектов); детекцию объектов на изображениях (требуется получить прямоугольник, описывающий искомый объект на изображении). Сети с долгой краткосрочной памятью (Long short-term memory networks) являются разновидностью рекуррентных нейронных сетей, которые способны удерживать информацию о предыдущих входах на длительное время. Они используют блоки памяти, которые позволяют им запоминать и забывать информацию в зависимости от текущих входов. Благодаря этому они могут обрабатывать данные с длинными зависимостями во времени, что делает их особенно полезными для обработки последовательных данных, таких как речь или текст. Данные сети нашли свое применение в генерации текстов, предсказании временных рядов, анализе эмоций в текстовых сообщениях и т. п. Автокодировщики (Autoencoders) – это нейронные сети, которые используются для обучения представлений данных путем сжатия информации из входного слоя в скрытый слой и затем расшифровки обратно в выходной слой. Они широко используются для задач сжатия данных (к примеру, изображений или звука), визуализации данных и удаления шумов. Глубокие вероятностные модели (Deep probabilistic models) – это класс нейронных сетей, которые используются для описания распределения вероятности входных данных. Они применяются для генерации новых данных, классификации и регрессии. Генеративно-сопоставительные сети (Generative adversarial networks) состоят из 2 нейронных сетей: генератора и дискриминатора, которые конкурируют друг с другом в процессе обучения. Генератор пытается создать новые примеры, похожие на обучающие



данные, а дискриминатор оценивает, насколько хорошо генератор создает поддельные примеры. Они широко используются для генерации фотографий, музыки и других типов данных [15]. По типу настройки весов нейронные сети делят: на сети с фиксированными связями – весовые коэффициенты нейронной сети выбираются сразу, исходя из условий задачи; сети с динамическими связями – для них в процессе обучения происходит настройка синаптических весов. По типу входной информации: аналоговые – входная информация представлена в форме действительных чисел; двоичные – вся входная информация в таких сетях представляется в виде нулей и единиц, образные – входная информация представлена в виде векторов или матриц [21]. По типам структур нейронов: гомогенные (однородные) состоят из нейронов одного типа с единой функцией активации; гетерогенные (гибридные) – в сети такого типа входят нейроны с различными функциями активации. Нейронные сети классифицируются на синхронные и асинхронные. В первом случае в каждый момент времени лишь 1 нейрон меняет свое состояние, во втором – состояние меняется сразу у целой группы нейронов, как правило у всего слоя. Алгоритмически ход времени в нейронных сетях задается итерационным выполнением однотипных действий над нейронами [20, с. 13].

Глубокое обучение (ГО) – это тип машинного обучения, с помощью которого обрабатываются большие объемы данных, интерпретируются и классифицируются признаки без участия эксперта. А участие эксперта состоит в предварительном извлечении признаков изображения перед отправкой в модель. Процесс обучения нейронной сети отображен на рис. 2.

Для оценки точности работы алгоритмов ИИ вычисляют несколько параметров: 1) количество правильных положительных срабатываний (True positives, TP); 2) количество неправильных положительных срабатываний (False positives, FP); 3) количество неправильных отрицательных срабатываний (False negatives, FN); 4) количество правильных отрицательных срабатываний (True negatives, TN).

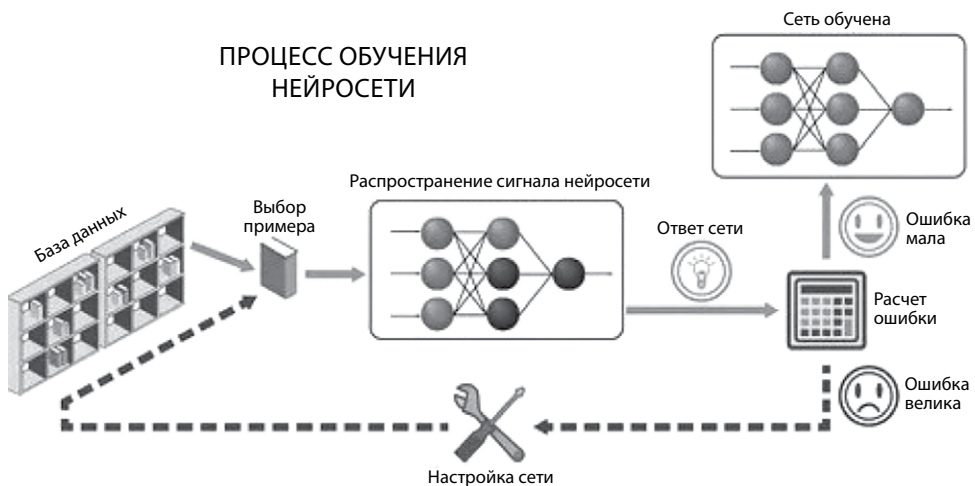


Рис. 2. Процесс обучения нейронной сети
Fig. 2. The learning process of a neural network

На основе этих параметров вычисляются следующие показатели: 1) Precision (точность срабатывания) – процент правильных положительных случаев из предсказанных положительных случаев; $Precision = TP / (TP + FP)$; 2) Recall/Sensitivity (чувствительность) – процент правильно предсказанных положительных случаев из всех положительных случаев; $Recall = TP / (TP + FN)$; 3) Specificity (специфичность) – процент правильно предсказанных отрицательных случаев из всех отрицательных случаев; $Specificity = TN / (TN + FP)$. Исходя из полученных показателей строится ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника), которая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC (area under curve) – площадь под кривой, по которой можно оценивать качество предсказаний алгоритма ИИ. Если AUC равна 0,5, то алгоритм считается непригодным для решения данной задачи; если AUC менее 0,5, то алгоритм предсказывает результаты обратным образом от требуемого, т. е. негативные предсказывает как позитивные, а позитивные предсказывает как негативные; если AUC более 0,5, то можно считать, что алгоритм не просто угадывает, а действительно может отличать позитивные и негативные случаи. У идеального алгоритма AUC будет равна 1, соответственно, чем AUC ближе к 1, тем качественнее предсказания алгоритма ИИ [12]. Для идентификации патологических структур на цифровых изображениях программа ИИ должна быть обучена на примере большого массива данных, на которых эти структуры присутствуют. Все данные подразделяются на обучающую и тестовую базы. Обучающая база служит непосредственно для разработки алгоритма, тестовая – для проверки точности его работы. При этом очень важно, чтобы данные из обучающей базы не попали в тестовую [8].

Офтальмология подходит для использования искусственного интеллекта благодаря своим многочисленным цифровым методам, таким как ОКТ, фоторегистрация глазного дна, компьютеризированное тестирование полей зрения и многие другие, а также огромным базам данных [3, 4]. Методы глубокого обучения широко используются для разработки моделей автоматизированной сегментации медицинских изображений. Некоторые такие алгоритмы интегрированы в ОКТ-томографы и позволяют оценивать изображения в момент их получения [8].

Для обучения нейронных сетей формируется набор обучающих данных, состоящий из размеченных сканов ОКТ сетчатки глаза. Визуальные признаки патологий (интратетинальные кисты, интратетинальная жидкость (ИРЖ), субретинальная жидкость (СРЖ), субретинальный гиперрефлективный материал, отслойка ретинального пигментного эпителия, эпиретинальная мембрана, ретинальные друзы) размечаются многоугольниками. Цифровые ОКТ-сканы ретины должны иметь удовлетворительную контрастность, позволяющую не использовать дополнительную предобработку изображения для улучшения видимости выбранных признаков ретинальной патологии. Изображения подаются на вход ИНС измененными до размера 480×480 пикселей. По маскам, полученным в результате сегментации признаков, определяются координаты точек контуров найденных признаков и оцениваются параметры контуров, например количество признаков. Проводится сегментация – разделение цифрового изображения на несколько сегментов с целью получения более значимого и простого для анализа изображения [8]. По завершении процесса обучения



программа способна самостоятельно проанализировать ОКТ-изображение, фотографию глазного дна либо другие результаты исследования пациента и с высокой долей вероятности ответить на вопрос, присутствуют ли на данном снимке патологические изменения, которые ее научили распознавать. Полученные параметры контуров могут быть использованы для дифференциальной диагностики заболевания и оценки эффективности проводимого лечения [8].

В исследовании Xian Song и соавт. с помощью метода МО «случайный лес» анализировали 671 скан 186 глаз пациентов с неоваскулярной формой ВМД в течение 1 года, в результате исследования были построены модели прогнозирования активности неоваскулярной формы ВМД. Сегментация проводилась по 6 признакам, включающим состояние эллипсоидной зоны, наружной пограничной мембраны, ИРЖ, СРЖ, отслойку РПЭ и субретинальный гиперрефлективный материал. Пациентам проводилось ОКТ в начале исследования, через 1 месяц, через 3 и через 12 месяцев, все они получали анти-VEGF-терапию. Полученные результаты были разделены на 3 группы: 0) стабильная; 1) рефрактерная; 2) с положительной динамикой. Оценивались 3 модели: двуметрическая (включающая только показатели эллипсоидной зоны, наружной пограничной мембраны), четырехметрическая (ИРЖ, СРЖ, отслойка РПЭ и субретинальный гиперрефлективный материал) и шестиметрическая (все 6 показателей). Наиболее высокие показатели были у шестиметрической модели и составили на начало исследования: AUC 0,950, точность 0,871, чувствительность 0,833 и специфичность 0,932, через 3 месяца AUC 0,980, точность 0,930, чувствительность 0,920, специфичность 0,962 соответственно [18].

При оценке результатов Blake A. Richards T.P. точными были 524 из 573 сканирования (91,4%) на наличие СРЖ и 487 из 573 сканирований (85,0%) на наличие ИРЖ. В 524 сканированиях наличие СРЖ подтвердилось в 90,3% случаев [1]. В 487 сканированиях на наличие ИРЖ модель подтвердилась в 72,7% случаев [1].

Treder M. и соавт. обучали нейронную сеть на фреймворке TensorFlow классифицировать ОКТ-изображения в пределах 2 классов: интактной макулы и влажной формы ВМД. Общее количество используемых изображений составило 1112. Получены показатели чувствительности и специфичности в 100 и 92% соответственно [4]. De-Kuang Hwang и соавторы в своем исследовании 2017 г. с помощью сверточных нейронных сетей VGG16, InceptionV3 и ResNet50 проанализировали 3 872 ОКТ-скана сетчатки, которые были разделены на 4 группы: нормальная (интактная) сетчатка, ВМД сухая форма (друзы), влажная ВМД активная (с экссудацией) и неактивная (без экссудативного компонента), по 968 сканов в каждой группе. Точность результатов составила 91,40% (3539/3872), 92,67% (3588/3872) и 90,73% (3513/3872) соответственно [16].

На сегодняшний день получены различные данные относительно прогностических биомаркеров эффективности анти-VEGF-терапии. Биомаркерами функционального исхода анти-VEGF-терапии, или предикторами конечной максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), являются объем друз, наличие интра- и субретинальной жидкости, задняя отслойка стекловидного тела, толщина слоя ганглиозных клеток и толщина комплекса слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток в макулярной зоне, стартовая МКОЗ и гиперрефлективные очаги во внешних слоях сетчатки при первичном обследовании, целостность и интенсивность эллипсоидной зоны фоторецепторов, а также базовое значение субфовеальной толщины хориоидеи [8].

Bogunovic H. и соавт. исследовали возможность прогнозирования итоговой остроты зрения и индивидуальную потребность в инъекциях у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию по схеме Pro-re-nata в рамках клинического исследования HARBOR. В исследование были включены 228 пациентов. Искусственный интеллект анализировал снимки с исходными данными и через месяц после инъекции. Несмотря на то, что наиболее важным предиктором была исходная МКОЗ, биомаркеры, основанные на визуализации, помимо того, что являются объективным показателем, продемонстрировали свою ценность для определения исходов у пациентов с аналогичным исходным уровнем МКОЗ. Показатель AUC составил 0,77–0,87. Пик чувствительности и специфичности с оптимальным порогом отсечки равен 92,6 и 93,7% [19].

Измерение центральной толщины сетчатки является наиболее распространенным и одним из первых биомаркеров ОКТ, отмеченных в литературе. По одним данным, этот биомаркер коррелирует с МКОЗ как на базовом уровне, так и после лечения. Однако, согласно данным разных авторов, из-за топографического распределения интратетинальной жидкости и наличия субретинальной жидкости данный показатель может иметь низкую информативность для предсказания исхода терапии [8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на данные, полученные при анализе литературы, можно утверждать, что применение программ на базе ИИ существенно повышает чувствительность и специфичность диагностики ВМД. Использование сегментации патологических знаков ВМД на ОКТ-сканах при помощи ИИ дает возможность их качественного и количественного анализа на новом уровне. Клиническое применение сегментации информативно не только для диагностики и мониторинга эффективности лечения, но и для прогнозирования течения и исхода ВМД. Развитие мобильных устройств станет дополнительным фактором применения разработанного алгоритма в приложениях телемедицины. При принятии клинических решений в диагностике, лечении и прогнозировании ВМД чаще всего используются такие патологические признаки, как ИРЖ, СРЖ, субретинальный гиперрефлективный материал, отслойка ретинального пигментного эпителия, эпиретинальная мембрана, ретинальные друзы. Однако, анализируя данные литературных источников, можно отметить, что должным образом не отражена разница между субретинальной жидкостью (экссудативная отслойка нейроэпителия) и экссудативной жидкостью под РПЭ сетчатки, оценивается субретинальный гиперрефлективный материал, но при этом не определяется интратетинальный гиперрефлективный материал. Использование ИИ дает возможность нового качественного уровня ретинальной сегментации у пациентов с ВМД, что в конечном счете повысит качество диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, выбора тактики лечения и контроля эффективности терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blake A. Richards, et al. A deep learning framework for neuroscience. *PubMed*. 2019. Epub 2019 Oct 28. doi: 10.1038/s41593-019-0520-2
2. Garri D.D, et al. Methods of machine learning in ophthalmology:review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(1):20–31. doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-20-31
3. Kadircan Keskinbora1, et al. Artificial Intelligence and Ophthalmology. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2020;50(1). doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.78989" "t "_blank" 10.4274/tjo.galenos.2020.78989 37–4



4. Nikolaus Kriegeskorte, et al. Neural network models and deep learning. *PubMed*. 2019. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.034" \t "_blank" 10.1016/j.cub.2019.02.034
5. Gusev A.V. The prospects of neural networks and deep machine learning in creating solutions for healthcare. *Doctor and information technologies*. 2017;3:92–105.
6. Askarova B.A. *Modern methods of diagnosis and screening of age-related macular degeneration*. Astana Medical University JSC, Department of ENT and Eye Diseases.
7. Smolyakova G.P., et al. Age-related macular degeneration, dry form. Modern approaches to prevention and drug treatment. *Healthcare of the Far East*. 2019;(3):56–60.
8. Katalevskaya E.A., et al. An artificial intelligence algorithm for segmentation of pathological structures on optical coherence tomography scans of the retina. *Spring of ophthalmology*. 2022. doi: 10.29188/2712-9217-2022-8-3-21-27
9. Abramova O.I. *Age-related macular degeneration: features of morphogenesis and clinical course*. Moscow; 2021. 121 p.
10. Budzinskaya M.V., Plyukhova A.E. Specific biomarkers of the response to antiangiogenic therapy. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020. doi: 10.17116/oftalma2020136021117117-123
11. Marchenko L.N. Age-related macular degeneration: to prevent blindness. *Medical Bulletin*. 2020 Sept 24.
12. Fayzarakhmanov R.R. Antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Bulletin of Ophthalmology*. 2021;137(1):83–93. doi: 10.17116/oftalma202113701183
13. Garry D.D., Sahakian S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Tsygankov A.Yu., Nikitin O.I., Ta-rasov G.Yu. Machine learning methods in ophthalmology. Literature review. *Ophthalmology*. 2020;17(1):20–31. doi: 10.18008/1816- 5095-2020-1-20-3 HYPERLINK «https://translate.google.co.tz/?hl=ru&tab=TT» \t «_blank»
14. Katalevskaya E.A., Katalevsky D.Yu., Tyurikov M.I., Veliyeva I.A., Bolshunov A.V. The prospects of using artificial intelligence in the diagnosis and treatment of retinal diseases. *Clinical ophthalmology*. 2022;22(1):36–43. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43
15. Pavlenko D. Introduction to Machine Learning and Artificial Neural Networks. January 22, 2020, version 1.1. Available at: <https://otus.ru/lessons/deep-learning-engineer>.
16. De-Kuang Hwang, Chih-Chien Hsu, Kao-Jung Chang, Daniel Chao, Chuan-Hu Sun, Ying-Chun Jheng, Aliaksandr A. Yarmishyn, Jau-Ching Wu, Ching-Yao Tsai, Mong-Lien Wang, Chi-Hsien Peng, Ke-Hung Chien, Chung-Lan Kao, Tai-Chi Lin, Lin-Chung Woung, Shih-Jen Chen, Shih-Hwa Chiou Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *PubMed*. 2019;9(1):232–245. doi: 10.7150/thno.28447
17. Bart Liefers , Paul Taylor , Abdulrahman Alsaedi , Clare Bailey , Konstantinos Balaskas , Narendra Dhingra , Catherine A Egan , Filipa Gomes Rodrigues , Cristina González Gonzalo , Tjebo F C Heeren , Andrew Lotery, Philipp L Müller, Abraham Olvera-Barrios , Bobby Paul , Roy Schwartz, Darren S Thomas , Alasdair N Warwick , Adnan Tufail , Clara I Sánchez Quantification of Key Retinal Features in Early and Late Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *PubMed*. 2021 Jun;226:1–12. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.034
18. Xian Song, Qian Xu, Haiming Li, Qian Fan, Yefeng Zheng, Qiang Zhang, Chunyan Chu, Zhicheng Zhang, Chenglang Yuan, Munan Ning, Cheng Bian, Kai Ma, Yi Qu. Automatic quantification of retinal photoreceptor integrity to predict persistent disease activity in neovascular age-related macular degeneration using deep learning. *PubMed*. 2022 Aug 18;16:952735. doi: 10.3389/fnins.2022.952735
19. Hrvoje Bogunović, Virginia Mares, Gregor S. Reiter, Ursula Schmidt-Erfurth. Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:958469. doi: 10.3389/fmed.2022.958469
20. Gafarov F.M., Galimyanov A.F. *Artificial neural networks and their applications*. Kazan: Kazan University Press; 2018.
21. Computer-generated neural networks: definition, principles of operation and application. *Scientific Articles*. Available at: <https://nauchniestati.ru/spravka/obraznye-nejronnye-seti-operiruyut-obrazami-takimi-kak-znaki-ieroglify-simvoliy/>.



Далидович А.А. ✉, Марченко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Хирургическое лечение полных макулярных отверстий больших размеров

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: оба автора внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 24.04.2024

Принята: 13.05.2024

Контакты: adalidovitch@gmail.com

Резюме

Введение. Вариабельность размеров, длительности заболевания и остроты зрения при полных макулярных отверстиях (ПМО) влияют на недостаточную предсказуемость результативности лечения пациентов, в частности при ПМО больших параметров.

Цель. Анализ анатомических и функциональных результатов закрытия ПМО больших параметров витрэктомией с темпоральным инвертированным лоскутом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) для отбора пациентов с потенциальным благоприятным исходом.

Материалы и методы. Выполнено проспективное исследование 45 глаз 45 пациентов (9 мужчин, 36 женщин) в возрасте $62,5 \pm 5,9$ года с ПМО больших параметров, прооперированных с апреля 2021 г. по январь 2024 г. в отделениях микрохирургии УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» г. Минска. Всем пациентам выполнялась трехпортовая 25G-витрэктомия с темпоральным инвертированным лоскутом ВПМ и тампонадой витреальной полости газовой-воздушной смесью (SF_6 или C_3F_8) либо силиконовым маслом.

Результаты. Из 45 пролеченных полных макулярных отверстий параметры L имели 19 пациентов; XL – 23 пациента; XXL – 3 пациента. Получено полное закрытие макулярных отверстий в 95,6% глаз. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) L-отверстий после операции осталась равной 0.1–0.2 у четырех пациентов (21,1%), а у 15 она повысилась до 0.3–0.9 (78,9%). В группе XL-отверстий в 12 глазах (52,2%) визус превысил 0.3 и у двух пациентов достиг 0.7. Глаза с отверстиями XXL имели наиболее низкий функциональный результат.

Заключение. Большинство L, XL ПМО могут быть анатомически закрыты с улучшением остроты зрения витрэктомией с темпоральным инвертированным ВПМ-лоскутом.

Ключевые слова: полное макулярное отверстие, острота зрения, оптическая когерентная томография, внутренняя пограничная мембрана, витрэктомия



Dalidovich A. ✉, Marchenko L.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Surgical Treatment of Full-Thickness Macular Holes of Large Size

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 13.05.2024

Contacts: adalidovitch@gmail.com

Abstract

Introduction. Variability in the duration, size, and visual acuity of full-thickness macular holes (FTMHs) affect the lack of predictability of patient outcomes, particularly for FTMHs of large parameters.

Purpose. Analysis of the anatomical and functional results of large parameter full-thickness macular holes closure by vitrectomy with temporal inverted internal limiting membrane (ILM) flap to select patients with a potentially favourable outcome.

Materials and methods. A prospective study of 45 eyes of 45 patients (9 men, 36 women) aged of 62.5 ± 5.9 years with FTMHs of large parameters operated from April 2021 to January 2024 in the microsurgery departments of the E.V. Klumov 3rd City Clinical Hospital in Minsk. All patients underwent a three-port 25 G vitrectomy with temporal inverted ILM flap and vitreous tamponade with an air-gas mixture (SF_6 or C_3F_8) or silicone oil.

Results. Of the 45 full-thickness macular holes treated, 19 patients had L parameters; XL, 23 patients; XXL, 3 patients. Complete macular closure was obtained in 95.6% of eyes. The maximum corrected visual acuity (MCVA) of L holes after surgery remained equal to 0.1–0.2. in four patients (21.1%), and in 15 patients it increased to 0.3–0.9 (78.9%). In the XL holes group, the visus exceeded 0.3 in 12 eyes (52.2%) and reached 0.7 in two patients. Eyes with XXL holes had the lowest functional outcome.

Conclusion. Most L, XL and XXL FTMHs can be anatomically closed with improved visual acuity by vitrectomy with temporal inverted ILM flap.

Keywords: full thickness macular hole, visual acuity, optical coherence tomography, inner limiting membrane, vitrectomy

■ ВВЕДЕНИЕ

Сочетание вариабельности размеров полных макулярных отверстий (ПМО), длительности заболевания, степени утраты остроты зрения влияет на недостаточную предсказуемость результативности оперативного лечения пациентов [1]. Особую актуальность приобретает воздействие этих переменных на оценку перспективности хирургии ПМО больших параметров при тренде к активизации оперативных вмешательств при данной патологии [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анатомических и функциональных результатов закрытия полных макулярных отверстий больших параметров витрэктомией с темпоральным инвертированным лоскутом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) для отбора пациентов с потенциальным благоприятным исходом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное исследование 45 глаз 45 пациентов (9 мужчин (м), 36 женщин (ж)) в возрасте $62,5 \pm 5,9$ года с ПМО больших параметров, прооперированных на клинической базе кафедры глазных болезней УО «БГМУ» в отделениях микрохирургии № 1 и № 2 УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» г. Минска с апреля 2021 г. по январь 2024 г.

Оценка клинического статуса пациентов проводилась на основании данных визометрии, В-сканирования, осмотра с фундус-линзой, фоторегистрации глазного дна, оптической когерентной томографии.

При анализе результатов лечения была использована классификация для исследования больших макулярных отверстий (МО) – Classification for large macular hole studies (CLOSE) [3]. Минимальный линейный диаметр (МЛД) измерялся на ближайших краях разрушенной сетчатки, а базисный линейный диаметр (БЛД) – на самых дальних участках ретинальной ткани в основании МО. Из 45 пролеченных полных макулярных отверстий МЛД с L-параметрами (400–550 мкм) имели 19 пациентов (7 м, 12 ж); XL (551–799 мкм) – 23 пациента (2 м, 21 ж); XXL (800–999 мкм) – 3 пациента (3 ж). При наличии гигантских ПМО ($G \geq 1000$ мкм) оперативное лечение не проводилось. Диаметр основания разрыва (БЛД) составил 520–1550 мкм.

Всем пациентам выполнялась трехпортовая субтотальная 25G-витрэктомия с формированием темпорального инвертированного лоскута ВПМ и тампонадой витреальной полости газовой-воздушной смесью (SF_6 25% или C_3F_8 14%) либо силиконовым маслом. Четыре глаза были артифактными, один пациент отказался от комбинированного вмешательства, всем остальным была выполнена одномоментная фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ. Перед выделением лоскута ВПМ окрашивалась, далее формировался лоскут с темпоральной стороны, переворачивался на отверстие и расправлялся. Затем для более стабильного положения на лоскут помещали небольшое количество адгезивного вискоэластика и выполнялась замена жидкости на воздух с использованием рукоятки backflush для предотвращения смещения лоскута. Не проводилось сближения краев макулярного отверстия методом пассивной аспирации. Далее осматривали ретинальную периферию с использованием склерокомпрессии. У трех пациентов были выявлены периферические разрывы сетчатки, которые потребовали выполнения эндолазеркоагуляции (ЭЛК) сетчатой оболочки или криотерапии. В одном глазу проведена барьерная ЭЛК в связи с наличием выраженной решетчатой дистрофии. Пациент позиционировался лицом вниз на одни сутки.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Минимальный линейный диаметр у пациентов в группе L варьировал от 405 до 545 мкм. Длительность наличия макулярного отверстия составляла от 4 до 6 месяцев.



Результативность лечения L-отверстий была следующей: до вмешательства в 17 глазах (89,5%) острота зрения не превышала 0.1–0.2. После хирургии такой визус остался у четырех пациентов (21,1%), а у 15 он повысился до 0.3–0.9 (78.9%). Макулярные отверстия в группе L закрылись в 100% случаев, отмечалось восстановление нормального профиля макулы по данным ОКТ, что позволило получить высокие функциональные результаты.

МЛД у пациентов в группе XL составил 565–750 мкм (рис. 1, 2). В двух глазах (8,7%) МЛД до операции составлял 715 и 750 мкм. Длительность наличия макулярного отверстия составляла от 12 до 36 месяцев. Исходно во всех 23 глазах острота зрения была меньше 0.3. В результате проведенной витрэктомии в 12 глазах (52,2%) визус превысил 0.3 и у двух пациентов достигал 0.7. В этой группе не закрылось одно отверстие. Таким образом, анатомический успех составил 95,6%.

На эффективность лечения оказали отрицательное влияние следующие клинические особенности у восьми пациентов: наличие сопутствующей сухой формы возрастной макулярной дегенерации в трех глазах, в одном глазу – прогрессирующее помутнение хрусталика. В трех глазах МО не было закрыто, в 2 глазах это было связано со смещением лоскута. Один пациент был повторно прооперирован через

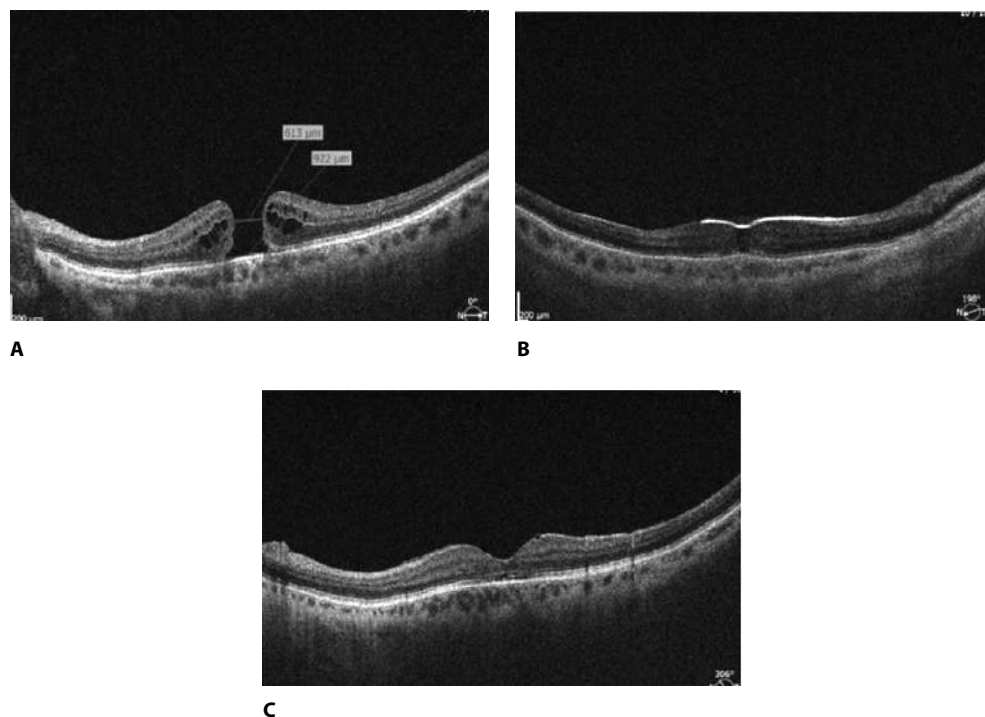


Рис. 1. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента С. с макулярным отверстием: А – до операции МЛД составил 613 мкм; В – на следующий день после операции на газовой-воздушной тампонаде визуализируется инвертированный лоскут ВПМ; С – через 3 месяца после операции МО закрыто

Fig. 1. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient C. with macular hole: А – preoperative MLD was 613 μm; В – the day after surgery, an inverted ILM flap is visualized on gas-air tamponade; С – 3 months after surgery, the MH is closed

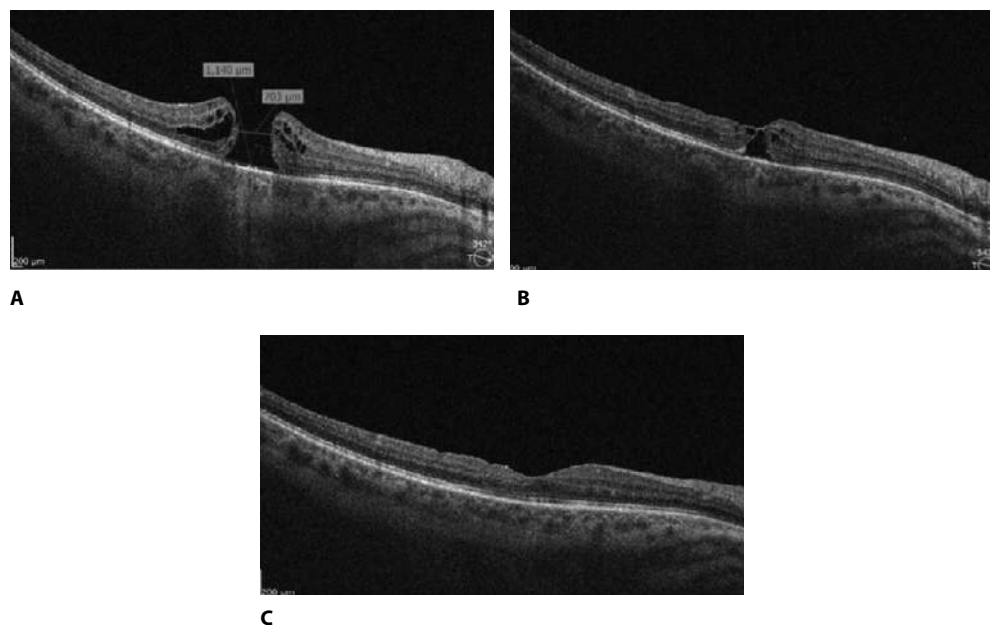


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента П. с макулярным отверстием: А – до операции МЛД составил 703 мкм; В – через 1 месяц после оперативного лечения структурная целостность макулярной зоны не восстановлена, визуализируется инвертированный лоскут ВПМ; С – через 3 месяца после операции МО закрыто
Fig. 2. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient P. with macular hole: А – preoperative MLD was 703 μm; В – 1 month after surgical treatment, the structural integrity of the macular zone has not been restored, an inverted ILM flap is visualized; С – 3 months after surgery, the macular hole is closed

1 месяц. В ходе операции лоскут был окрашен, выполнена его репозиция на МО, витрэктомия была закончена введением 14% газа C_3F_8 . Через 1 месяц отмечалось закрытие МО. Во втором случае лоскут не был полностью смещен, он закрывал наполовину МО, что привело к частичному уменьшению площади дефекта. При наблюдении через 3 месяца состояние глазного дна не улучшилось, пациент был прооперирован. Во время повторного вмешательства не удалось выполнить репозицию лоскута, так

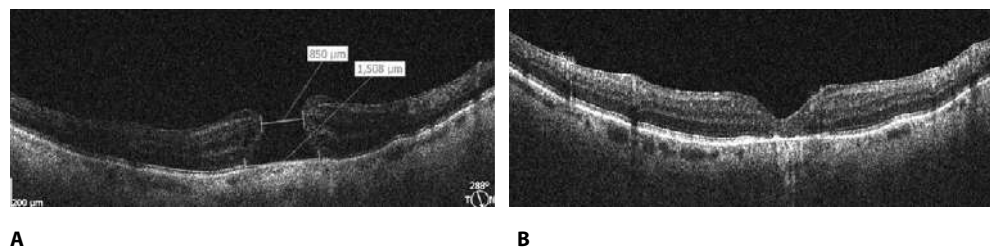


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента Б. с макулярным отверстием: А – до операции МЛД составил 850 мкм; В – через 3 месяца после операции МО закрыто
Fig. 3. Optical coherence tomography of the ocular fundus of patient B. with macular hole: А – preoperative MLD was 850 μm; В – 3 months after surgery, MO is closed

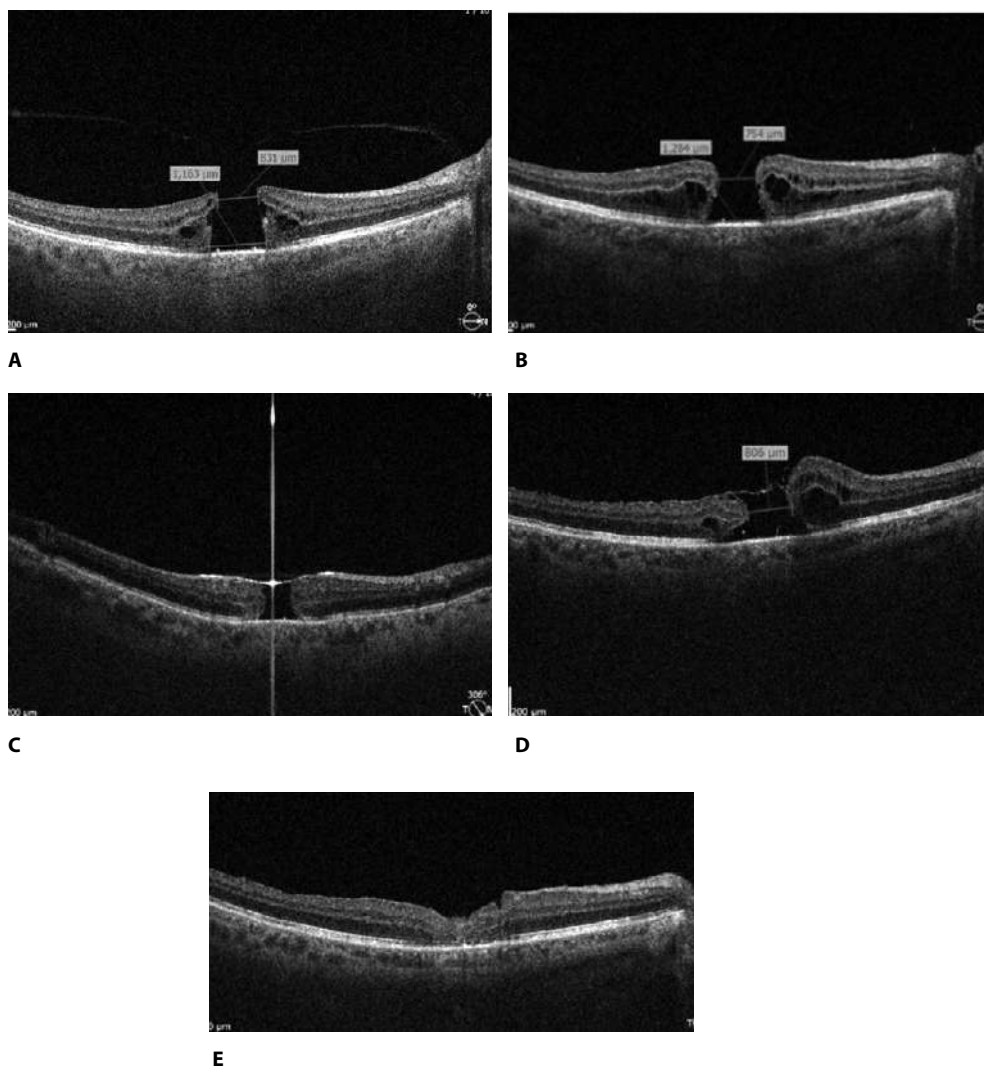


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента Ш. с макулярным отверстием:
А – до операции МЛД составил 831 мкм; **В** – через 1 месяц после операции диаметр МО уменьшился до 754 мкм, инвертированный лоскут ВПМ в области МО не визуализируется; **С** – 1 день после репозиции лоскута на газово-воздушной тампонаде, инвертированный лоскут ВПМ находится в области МО, дифференцируется гиперрефлективная «полоска», соответствующая топографии перевернутого лоскута ВПМ, остаточный диастаз наружных слоев сетчатки; **Д** – через 1 месяц после повторного оперативного лечения лоскут ВПМ находится в правильном положении, однако МО не закрыто; **Е** – через 3 месяца после репозиции лоскута структурная целостность макулярной зоны восстановлена

Fig. 4. Optical coherence tomogram of the eye fundus of patient Sh. with macular hole:
A – preoperative MLD was 831 μm; **B** – 1 month after surgery the diameter of the MH decreased to 754 μm, inverted ILM flap in the region of the MH is not visualized; **C** – 1 day after flap repositioning on gas-air tamponade inverted ILM flap in the area of the MH, hyperreflective «stripe» is differentiated, corresponding to the topography of the inverted flap, residual diastasis of the outer retinal layers; **D** – 1 month after reoperation, the ILM flap is in the correct position, but the macular hole is not closed; **E** – 3 months after flap reposition, the structural integrity of the macular zone is restored

как он был плотно фиксирован к сетчатке. Был сформирован дополнительный лоскут, но параметры его оказались недостаточными для закрытия МО. Через 1 месяц сохранился диастаз краев МО до МЛД S-параметров. В одном глазу отмечалось неполное закрытие МО по типу «песочных часов». В итоге в описанных восьми случаях острота зрения не превышала 0.08–0.1.

Минимальный линейный диаметр в группе XXL составлял 817, 830 и 850 мкм (рис. 3). Длительность наличия МО составляла от 1 до 5 лет. Все трое пациентов имели низкий визус – 0.08; 0.03; 0.05 соответственно. Тем не менее после витрэктомии в глазу с МЛД в 817 мкм острота зрения повысилась до 0.3, МО закрылось. В глазу с МЛД в 830 мкм была проведена репозиция лоскута, в результате ПМО уменьшилось, но в ранний послеоперационный период сохранился диастаз между краями отверстия (рис. 4). Через 3 месяца отверстие закрылось, острота зрения повысилась с 0.03 до 0.08. В глазу с МЛД 850 мкм МО закрылось, и острота зрения составила 0.1. Для оценки результатов лечения ПМО XXL-параметров необходимо получение для анализа большего количества клинических данных прооперированных пациентов.

В трех глазах из 45 проведена повторная операция по репозиции лоскута. После первого смещения ВПМ было принято решение вводить силикон. Такое вмешательство выполнено в четырех глазах, у всех силикон был выведен, ПМО оказались закрытыми. Однако в дальнейшем отказались от использования силиконового масла, проводилась только газовая тампонада.

В одном глазу с закрытым МО через 2 месяца после оперативного лечения развилась нижняя отслойка сетчатки с клапанным разрывом на ретинальной периферии в часовом меридиане 16.30 (рис. 5). Выполнено повторное оперативное вмешательство – витрэктомия, эндолазеркоагуляция сетчатки с тампонадой витреальной полости 14% C₃F₈. В результате удалось достигнуть анатомического прилегания сетчатки и сохранения закрытия МО, а также высокого функционального результата: острота зрения через 1 месяц составила 0.4, через 2 месяца – 0.5. Однако через 3 месяца пациент отметил появление метаморфопсий со снижением остроты зрения до 0.3. По данным ОКТ выявлена деформация макулярной зоны прилежащим инвертированным лоскутом. Через 6 месяцев острота зрения снизилась до 0.2, пациент отмечал усиление метаморфопсий. Было принято решение провести хирургическое лечение. В ходе оперативного вмешательства после окрашивания инвертированный лоскут ВПМ был удален. Также был выполнен пилинг ВПМ в верхне-носовом сегменте макулярной зоны. После 3 месяцев наблюдения пациент отметил значительное уменьшение искажений, острота зрения повысилась до 0.4, через 6 месяцев – до 0.7, отсутствуют метаморфопсии.

Всем факичным пациентам (40 глаз), кроме одного, было выполнено комбинированное вмешательство: витрэктомия с факоемульсификацией и имплантацией ИОЛ. Это было обусловлено возможностью в артифакичных глазах выполнить ОКТ на газу с первого послеоперационного дня и наблюдать за положением инвертированного лоскута и статусом МО. При наличии собственного хрусталика после введения газо-воздушной смеси в ранний послеоперационный период не представляется возможным выполнить качественные сканы.

Таким образом, не закрытыми оказались два МО, что составило 4,4%. В одном глазу произошло неполное структурное восстановление макулярного профиля по типу «песочных часов».

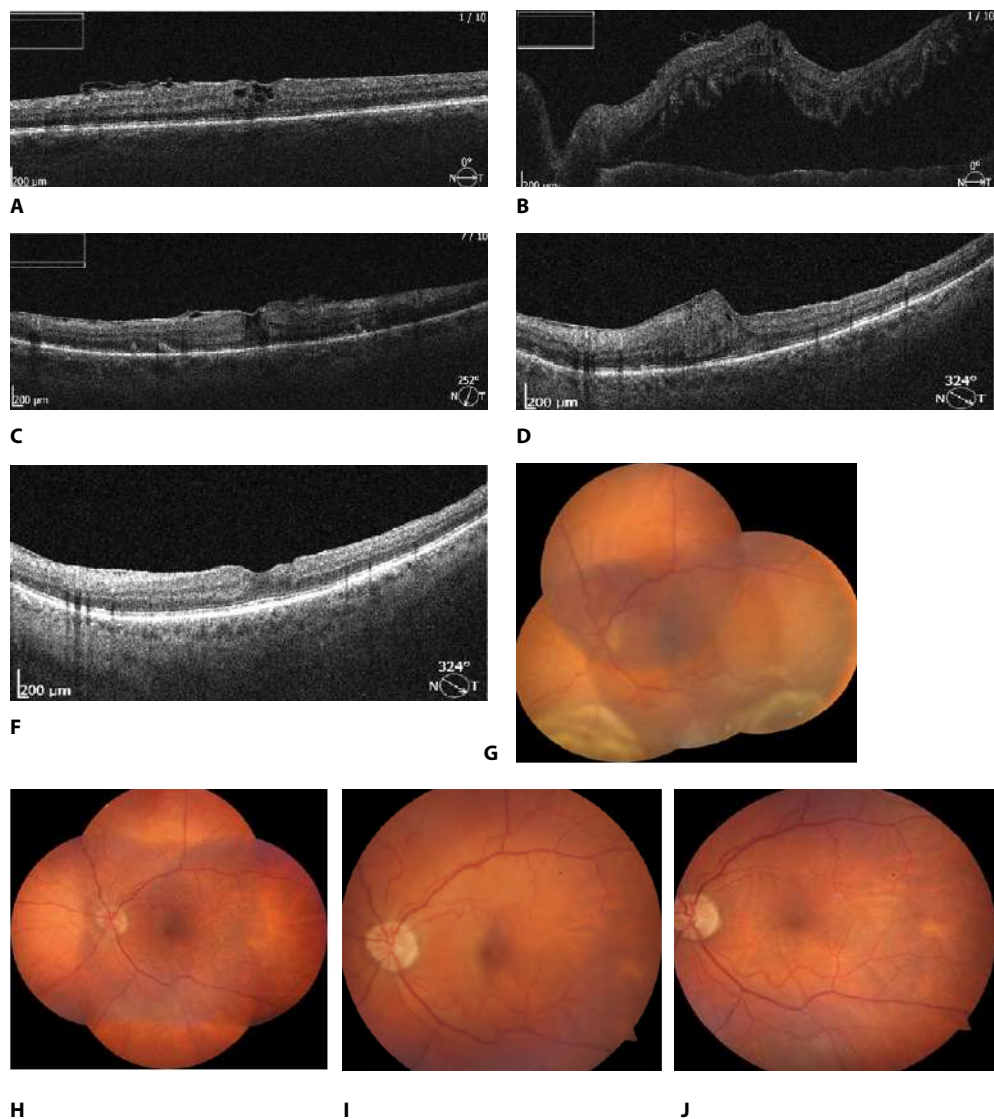


Рис. 5. Оптическая когерентная томограмма и фоторегистрация глазного дна пациента К. с макулярным отверстием: А – через 3 недели после операции визуализируется инвертированный лоскут, МО закрыто; В – через 2 месяца после операции видна отслойка сетчатки; С – через 1 месяц после хирургии отслойки сетчатки нейрорепителий сетчатки прилежит, МО закрыто; D – через 3 месяца после повторной операции диагностирована эпиретинальная мембрана (ЭРМ); F – через 1 месяц после удаления ЭРМ восстановлен фовеальный профиль; G – отслойки сетчатки в нижней полусфере через 2 месяца после хирургии МО; H – через 1 месяц после повторного оперативного вмешательства сетчатка прилежит; I – визуализируется ЭРМ; J – через 3 дня после удаления ЭРМ

Fig. 5. Optical coherence tomogram and photo of the eye fundus of patient K. with macular hole: A – inverted flap visualized 3 weeks after surgery, MH is closed; B – 2 months after surgery, retinal detachment is visible; C – 1 month after retinal detachment surgery, reattachment of the retina, macular hole is closed; D – epiretinal membrane (ERM) is diagnosed 3 months after reoperation; F – foveal profile restored 1 month after ERM removal; G – retinal detachment in the inferior hemisphere 2 months after MH surgery; H – 1 month after reoperation, reattachment of the retina; I – ERM is visualized; J – 3 days after ERM removal

Длительность наличия ПМО варьировала от четырех месяцев до пяти лет. Как видно, эта переменная не оказала влияния на анатомический успех витрэктомии с инвертированным ВПМ-лоскутом, но сказалась на функциональных результатах [4, 5].

Наилучшие анатомический и функциональный результаты были получены в группе L, среди отверстий с МЛД до 550 мкм [6, 7].

Глаза с отверстиями XXL имели самый низкий функциональный результат, так как была самая большая длительность их персистирования и низкая исходная острота зрения, а также большие параметры МО не позволяли получить структурного восстановления всех слоев сетчатки.

При частичном смещении лоскута возникают сложности с его репозицией из-за плотной фиксации к краям разрыва. В таких случаях необходимо формировать дополнительный лоскут из прилежащей ВПМ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты продемонстрировали потенциал хирургического лечения ПМО, превышающих 400 мкм в диаметре. Большинство L и XL ПМО могут быть анатомически закрыты с улучшением остроты зрения витрэктомией с темпоральным инвертированным ВПМ-лоскутом. Отверстия размеров XXL требуют дополнительного изучения. Функциональный результат при хирургии МО зависит от длительности, их размеров и исходной остроты зрения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ullrich S., Haritoglou C., Gass C. et al. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:390–393.
2. Rizzo S. et al. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina.* 2018;38:73–78. doi: 10.1097/IAE.0000000000001985
3. Rezende F. et al. Surgical classification for large macular hole: based on different surgical techniques results: the CLOSE study group. *International Journal of Retina and Vitreous.* 2023;30(1):1–16. doi: 10.1186/s40942-022-00439-4
4. Murphy D [et al.] The effect of macular hole duration on surgical outcomes. An individual participant data study of randomized controlled trials *ophthalmol.* 2023;130 (2):152–163.
5. Zou J., Zeng J. The macular microstructure repair and predictive factors of surgical outcomes after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(5):852–7
6. Essex R.W., Hunyor A.P., Moreno-Betancur M. et al. The visual outcomes of macular hole surgery: a registry-based study by the Australian and New Zealand Society of Retinal Specialists. *Ophthalmol Retin.* 2018;2(11):1143–51.
7. Petrachkov D.V., Alkharkh L., Matyushchenko A.G. et al. Comparison of early treatment outcomes for large macular hole using various surgical techniques. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(35):681–687. (In Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.021>
УДК 617.7.-007.681-053.7-08



Джумова М.Ф.¹ ✉, Марченко Л.Н.¹, Чекина А.Ю.¹, Джумова А.А.², Долгая Е.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Классификация, генетические аспекты патогенеза, лечение ювенильной глаукомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание статьи, редактирование – Джумова М.Ф.; редактирование – Марченко Л.Н.; сбор данных – Джумова М.Ф., Чекина А.Ю., Джумова А.А., Долгая Е.В.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: marina_dzhumova@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать и описать результаты хирургического лечения пациентов с юношеской глаукомой (ЮГ).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты лечения 13 пациентов (24 глаза) в возрасте от 20 до 34 лет (Me 26 [24; 30]) до и после хирургического лечения ЮГ и врожденной аномалии глазного яблока, ассоциированной с глаукомой. У всех пациентов оценивали уровень внутриглазного давления (ВГД), зрительные функции, угол передней камеры. Прооперирован 1 глаз каждого пациента (13 глаз), на остальных глазах глаукома была компенсирована медикаментозно. Уровень истинного ВГД (Po) до операции составил от 27,2 до 48,8 мм рт. ст. (Me 34,5 [31,8; 43,4]), тонометрического Pt (Маклаков) – 35 [32; 40].

Результаты. В первой группе 8 пациентам хирургическое лечение выполнено впервые: 5 глаз – синустрабекулэктомия (СТЭ) (62,5%), 3 глаза – дренирование мини-шунтом ExPRESS (37,5%). Po до операции составило 38,75 [30,6; 43,4] мм рт. ст., после операции снизилось до 9,5 [6,5; 11,5]. У 5 пациентов ВГД было компенсировано на протяжении 36 месяцев (после СТЭ) на дополнительной гипотензивной терапии (62,5%). Повторные операции в различные сроки после имплантации мини-шунта ExPRESS выполнены 3 пациентам (37,5%).

Во второй группе в анамнезе были 1–2 операции. Прооперированы 5 пациентов с уровнем ВГД (Po) до операции от 31,8 до 48,8 мм рт. ст. В 2 случаях имплантирован клапан Ахмеда, в 3 – СТЭ. ВГД было компенсировано у 3 пациентов (60%) в течение 3 лет на гипотензивной терапии. Необходимость в повторных операциях возникла у 2 пациентов.

Закключение. СТЭ и имплантация клапана Ахмеда позволяют компенсировать ВГД у большинства пациентов с ЮГ на протяжении 3 лет наблюдения на гипотензивной терапии. Необходимо разрабатывать новые комбинированные методы лечения с использованием современных технологий и большее количество наблюдений.

Ключевые слова: ювенильная глаукома, внутриглазное давление, гипотензивная терапия, синустрабекулэктомия, дренирующие устройства

Dzhumova M.¹ ✉, Marchenko L.¹, Chekina A.¹, Dzhumova A.², Dolgaya E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd Clinical Hospital named after E.V. Klumova, Minsk, Belarus

Classification, Genetic Aspects of Glaucoma Pathogenesis, Treatment of Juvenile Glaucoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article writing, editing – Dzhumova M.; editing – Marchenko L., data collection – Dzhumova M., Chekina A., Dzhumova A., Dolgaya E.

Received: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: marina_dzhumova@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze and describe the results of surgical treatment of patients with juvenile glaucoma.

Materials and methods. The results of treatment of 13 patients (24 eyes) with juvenile glaucoma and congenital eyeball abnormality associated with glaucoma before and after surgical treatment were retrospectively analyzed. The age of the patients was 20–34 years (Me 26 [24; 30]). All patients were evaluated the level of intraocular pressure (IOP), visual functions and angle of anterior chamber. One eye of each patient (13 eyes) was operated, in other eyes glaucoma was controlled with drops. The level of veritable IOP (Po) was 34,5 [31,8; 43,4] mmHg (from 27,2 to 48,8 mmHg), Pt (Maklakov) – 35 [32; 40].

Results. In the first group, surgical treatment was performed for the first time in 8 patients: 5 eyes – sinustrabeculectomy (STE) (62.5%), 3 eyes – drainage by mini-shunt ExPRESS (37.5%). Before surgery IOP (Po) was 38,75 [30,6; 43,4] mmHg, after operations – 9,5 [6,5; 11,5] mmHg. IOP was normal for 36 months in 5 patients (62.5%) with additional hypotensive therapy. Repeated operations were performed in 3 patients (37.5%) after implantation of mini-shunt ExPRESS.

In the second group, surgical treatment was repeated (previously 1–2 operations). There were 5 cases in total. Before operations Po was 31,8–48,8 mmHg. In 2 cases Ahmed valve was implanted, STE was performed in 3 cases. IOP was normal in 3 of patients for 3 years with additional hypotensive therapy. Repeated operations were performed in 2 patients.

Conclusions. STE and implantation of Ahmed valve allow to achieve compensation of IOP in most patients for 3 years with drops. It is necessary to develop new combined treatment methods using modern technologies and a greater number of observations.

Keywords: juvenile glaucoma, intraocular pressure, ocular hypotensive therapy, sinustrabeculectomy, drainage devices

■ ВВЕДЕНИЕ

Юношеские глаукомы характеризуются постоянным или периодическим повышением ВГД у лиц молодого возраста, приводящим к оптической нейропатии и характерным изменениям поля зрения (ПЗ). Юношеская глаукома – инвалидизирующее заболевание со сложным патогенезом, склонно к прогрессированию, часто имеет



генетическую предрасположенность. Возможно сочетание ЮГ с другими глазными или общими аномалиями и болезнями. Нет стандартного возраста возникновения заболевания, возраст манифестации сильно варьирует – от 3–5 до 35 лет, редко превышает 40 лет [1, 2]. В некоторых официальных руководствах истинную врожденную глаукому объединяют с инфантильной [1], а периодами манифестации ЮГ считают возраст старше 3 лет [3], в других выделяют ювенильную глаукому у детей старше 2 лет, после пубертатного возраста или в раннем юношеском возрасте [4]. Детскую глаукому подразделяют на первичную и вторичную [5]. Среди первичной детской глаукомы выделяют: врожденную (до 1 года), инфантильную (1–3 года) и ювенильную открытоугольную глаукому (ЮОУГ), развившуюся в возрасте старше 3, но младше 16 лет. Вторичную глаукому подразделяют на глаукому, ассоциированную с врожденными аномалиями глаза (дисгенез переднего отрезка); ассоциированную с системными заболеваниями (энцефалотригеминальный ангиоматоз и др.); развившуюся на фоне врожденной катаракты (после катарактальной хирургии в условиях афакии или псевдофакии); связанную с приемом стероидов, травмой глазного яблока, последствием развития увеита [5].

Согласно Руководству по диагностике и лечению глаукомы в Республике Беларусь, первичная ювенильная глаукома развивается в возрасте от 11 до 35 лет и связана в большинстве случаев с явлениями трабекулопатии или гониодисгенеза [6]. ЮОУГ имеет анатомо-морфологическое сходство с группой отсроченно манифестирующих детских глауком, для которых характерны врожденные аномалии строения дренажной системы глаза. Чем позже происходит развитие глаукомы, тем больше в структуре заболевания клинических признаков, характерных для первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [7]. Распространенность ЮОУГ, по разным данным, колеблется от 0,38 до 2 случаев на 100 тыс. населения в возрасте от 4 до 20 лет [8, 1, 2]. Средний возраст начала заболевания – $26 \pm 9,8$ года [1, 2], поэтому некоторые исследователи относят ЮОУГ к более агрессивному по течению подтипу ПОУГ, а не к детской глаукоме. Однако, учитывая патогенез заболевания, это утверждение критикуется [9].

Y. Kwun и др. (2016) проанализировали клинические характеристики 72 пациентов (125 глаз) с ЮОУГ (ретроспективно) [8]. Средняя продолжительность наблюдения составила $94,4 \pm 50,5$ месяца, среди заболевших преобладали мужчины (64%) и лица с миопической рефракцией ($-4,99 \pm 4,01$ дптр). Заболевание манифестировало резким повышением уровня ВГД ($35,6 \pm 10,8$ мм рт. ст.), в 58% случаев пациенты предъявляли жалобы на боль и снижение остроты зрения, одна треть пациентов жалоб не предъявляла. У 15 пациентов (21%) ЮГ была диагностирована в 1 глазу, у 57 (79%) – в 2 глазах, и они были значительно старше ($p=0,039$). В группе с прогрессированием ЮОУГ выявлено более высокое внутриглазное давление при последнем посещении, чем в группе без прогрессирования ($p=0,023$). Нередко заболевание носило семейный характер.

Согласно эпидемиологическому исследованию (Далласский глаукомный регистр, 2013), ЮОУГ составила 4% случаев детских глауком из 239 пациентов (376 глаз) с детской глаукомой (ретроспективное мультицентровое исследование (2005–2009 гг.)). Дети с первичной врожденной глаукомой составили 19%, 31% – дети с подозрением на глаукому, у 45% установлена вторичная глаукома. ЮОУГ была определена как идиопатическая глаукома у детей в возрасте старше 3 и до 20 лет [10]. Из 10 пациентов (19 глаз) с ЮОУГ 50% составляли европеоиды, 20% – афроамериканцы,

10% – латиноамериканцы, 10% – азиаты и 10% – дети от смешанных браков. У пациентов с ЮОУГ не было жалоб до значительного дефекта в поле зрения. Хирургическое лечение было выполнено у 37% пациентов (трабекулотомия и имплантация дренажей). Эпидемиологическое исследование подтверждает, что семейная история глаукомы повышает риск развития заболевания с 13 до 60% [10].

ЮОУГ характеризуется, как правило, аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью (80–96%) [11, 12, 8, 13]. Мутации в гене MYOC (myocilin, миоцилин) являются наиболее распространенным типом мутаций у пациентов с глаукомой, на которые приходится 10% ЮОУГ и 2–4% ПОУГ [14, 15]. Ген MYOC локализуется в локусе GLC1A, 1q23-q25, состоит из 504 аминокислот, кодирует миоцилин – протеин межклеточного матрикса [15–17]. MYOC экспрессируется внутри глаза в сетчатке (фоторецепторах), цилиарном теле, трабекулярной сети (внутриклеточно в клетках трабекулы), обнаруживается в водянистой влаге [7].

Описано 278 различных мутаций в гене MYOC, 37,77% из них способны вызвать патологические процессы. Мутации в MYOC связаны с тяжелыми формами глаукомы (более высокое ВГД, молодой возраст) и слепотой (при отсутствии лечения); большинство мутаций в MYOC имеют наследственный характер, спорадические случаи составляют около 20% мутаций [18].

Точная роль миоцилина в развитии глаукомы не определена. При мутации в гене, кодирующем белок миоцилин, меняется его функция, что приводит к трабекулярной дисфункции и нарушению оттока водянистой влаги [16, 19]. Существует несколько возможных гипотез влияния мутации в гене MYOC и продукции измененного белка миоцилина на патогенез глаукомы [7]. Одна из гипотез: патогенный мутантный миоцилин не способен складываться в правильную третичную структуру. Мутантные формы миоцилина образуют агрегаты в эндоплазматическом ретикулуме (тельца Рассела) и цитоплазме (агресомы), вызывают деполяризацию митохондриальных мембран, снижают продукцию АТФ, усиливают генерацию кислородных радикалов и активируют апоптоз, вследствие своего антиадгезивного эффекта нарушают структуру межклеточного матрикса трабекулярной сети, что приводит к обструкции пути оттока внутриглазной жидкости, внутриглазной гипертензии и глаукоме [16, 19]. Накопление мутантного MYOC может происходить в ганглиозных клетках сетчатки и в волокнах зрительного нерва, нарушая структурную целостность этих тканей и приводя к нейропатии, независимо от повышения ВГД [7].

Широко распространенная мутация Gln368Stop не вызывает тяжелых изменений [20]. Мутация Gln368Stop выявлена у европейцев, Arg46Stop – у азиатов [20, 21]. Мутация Pro370Leu способствует тяжелому проявлению глаукомы, вызывая митохондриальную дисфункцию трабекулы и развитие апоптоза ее клеток. [22]. Мутация 1348A/T (замена аспарагина-450 на тирозин) ответственна за 8% тяжелой ЮОУГ с неполной пенетрантностью и 3–4% ранней взрослой ПОУГ. У 80% носителей мутации развивается глаукома или повышенное ВГД [23]. Носителям такой мутации требуется постоянное наблюдение и интенсивная гипотензивная терапия.

Миоцилин стимулируется различными индукторами, включая дексаметазон, ретиноевую кислоту, трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ и - $\beta 2$, оптиневрин, реагирует на механическое растяжение и перекись водорода. Дексаметазон индуцирует сверхэкспрессию миоцилина, что может вызывать значительное повышение уровня ВГД [14].



Описано влияние на развитие ЮОУГ мутаций в гене CYP1B1 (относится к семейству генов В, кодирующих цитохром Р450) [24]. CYP1B1 расположен на хромосоме 2p21, кодирует белок из 543 аминокислот, который экспрессируется в переднем отрезке глаза [25]. Белок является монооксигеназой и принимает участие в метаболизме витамина А, арахидоновой кислоты и мелатонина.

Первичная ЮОУГ – редкая патология. У пациентов с ювенильной глаукомой нет жалоб до значительного дефекта в ПЗ. Заболевание характеризуется ранней манифестацией, высоким ВГД и его значительными флюктуациями без увеличения глазного яблока; ЮОУГ ассоциирована с миопической рефракцией. Алгоритм диагностики включает исследование ПЗ, ДЗН и ВГД. По сравнению с ПОУГ, гипотензивная терапия менее эффективна, требуется значительно большее количество глазных капель, снижающих ВГД (в среднем 2,5 препарата) [10]. В лечении ювенильной глаукомы применяют фильтрующие операции (СТЭ), дренажные клапанные устройства (Ahmed и др.), операции на цилиарном теле (циклофотокоагуляция). Успех фильтрационной хирургии при ЮОУГ уступает таковому при ПОУГ из-за выраженных процессов рубцевания в молодом возрасте [10]. Использование антиметаболитов в юношеском возрасте предрасполагает к риску послеоперационных осложнений (эндофтальмитам и изменениям фильтрационной подушечки), высока потребность в повторных операциях [26, 10]. У пациентов с ЮОУГ прогноз хуже по сравнению с ПОУГ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать и описать результаты хирургического лечения пациентов с юношеской глаукомой.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы результаты лечения 13 пациентов (9 женщин и 4 мужчины) в возрасте 20–34 года, Ме 26 [24; 30] до и после хирургического лечения юношеской глаукомы и врожденной аномалии глазного яблока, ассоциированной с глаукомой (всего 24 глаза). В 2 случаях диагноз ЮОУГ выставлен на 1 глазу (15,4%), в 11 – на обоих (84,6%). Срок наблюдения составил от 36 до 48 месяцев, в 3 случаях – 60, 90 и 92 месяца.

В 21 глазу (11 пациентов) выставлен диагноз первичной ЮОУГ, ассоциированной с миопией (1 глаз – миопия средней степени без глаукомы); в 1 глазу (1 пациент) – врожденная аномалия глазного яблока, ассоциированная с глаукомой (колобома радужки, оперированная глаукома, миопия высокой степени, на втором глазу – миопия слабой степени без глаукомы); у 1 пациентки – ювенильная глаукома, ассоциированная с аниридией, горизонтальный нистагм обоих глаз, афакия правого глаза, врожденная катаракта левого глаза. В 13 глазах ВГД было высокое (истинное – 34,5 [31,8; 43,4] мм рт. ст., тонометрическое – 35 [32; 40] мм рт. ст.), в 11 – компенсировано, в 2 глазах глаукома не установлена. Прооперирован 1 глаз каждого пациента (13 глаз). У всех пациентов оценивали уровень ВГД (Рт – тонометрию по Маклакову, Ро – электротонометрию), зрительные функции, визометрию, кинетическую периметрию (сферопериметр Carl Zeiss Jena, Германия), статическую периметрию (Humphrey Field Analyzer, model 745, Германия, показатели среднего отклонения и стандартное отклонение паттерна), ДЗН и толщину перипапиллярных нервных волокон (прибор Stratus OCT-3000 (Carl Zeiss)), рефрактометрию, биомикроскопию, гониоскопию,

офтальмоскопию, тонометрию на пневмотонометре AT-550 Reichert, ультразвуковую пахиметрию (Humphrey instruments Inc.). Положительным результатом считали истинное давление $P_o \leq 21$ мм рт. ст. и $P_t \leq 25$ мм рт. ст. без или на дополнительной гипотензивной терапии. Статистическую обработку результатов проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. В исследуемых группах определяли медиану и интерквартильный размах [25%; 75%] полученных показателей ВГД.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе оперативное вмешательство было выполнено впервые, во второй группе оперативное лечение проводили повторно (в анамнезе 1–2 операции).

В первой группе оперативное вмешательство выполнено 8 пациентам с ЮОУГ: 5 глаз – СТЭ (62,5%), 3 глаза – дренирование мини-шунтом ExPRESS (37,5%)) (табл. 1, рис. 1, А). До операции P_o было высокое, составило 38,75 [30,6; 43,4], P_t – 36,5 [31; 42] мм рт. ст. (интенсивность режима – 3 препарата). После операции P_o снизилось до 9,5 [6,5; 11,5] мм рт. ст.

Интраоперационная гифема зафиксирована у 1 пациента. Транзиторную потерю остроты зрения выявляли в течение первой недели после операции. К концу второй недели зрительные функции постепенно улучшались. После первичного оперативного лечения в срок наблюдения до 12 месяцев у 6 пациентов (75% случаев) достигнута компенсация ВГД без гипотензивной терапии, далее давление повысилось, в срок от 13 до 36 месяцев 5 пациентам добавлена гипотензивная терапия (1–2 препарата). Одной пациентке проведена ФЭК с имплантацией ИОЛ.

Повторные операции выполнены 3 пациентам (37,5%): 2 пациентам после имплантации мини-шунта ExPRESS – СТЭ (через 13 и 31 месяц), третьей пациентке также после имплантации ExPRESS – СТЭ и СТЭ с антиметаболитом (через 12 и 25 месяцев после первой операции), однако в связи с выраженным рубцеванием через 1,5 года дополнительно имплантирован клапан Ахмеда (44 месяца после первой операции). У этой пациентки через 4 года после последней операции на недостаточно

Таблица 1
Структура оперативных вмешательств у пациентов первой группы
Table 1
The structure of operations in patients of the first group

Пациент №	Выполненные операции				Наблюдение
1	СТЭ				36 мес.
2	СТЭ	ФЭК 12 мес.			36 мес.
3	СТЭ				36 мес.
4	СТЭ				36 мес.
5	СТЭ				36 мес.
6	ExPRESS	СТЭ 13 мес.			36 мес.
7	ExPRESS	СТЭ 31 мес.			48 мес.
8	ExPRESS	СТЭ 12 мес.	СТЭ 25 мес.	Ахмед 44 мес.	92 мес.

Примечание: мес. – месяцы.



компенсированном ВГД в период беременности (после удаления фиброзной ткани вокруг клапана Ахмеда) развилась эпителиально-эндотелиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы и терминальная глаукома (7 лет и 8 месяцев).

Таким образом, в первой группе ВГД было компенсировано после СТЭ на дополнительной гипотензивной терапии на протяжении 36 месяцев у 5 пациентов (62,5%). Повторные операции в различные сроки после имплантации мини-шунта ExPRESS выполнены 3 пациентам (37,5%). У 1 пациентки через 7 лет и 8 месяцев развилась ЭЭД роговицы и терминальная глаукома. Всем пациентам первой группы потребовалась дополнительная гипотензивная терапия.

Во второй группе были оперативные вмешательства в анамнезе (1–2 операции). Всего прооперированы 5 пациентов. До операции Р_о было от 31,8 до 48,8 мм рт. ст., Р_т – 29–45. В 2 случаях имплантирован клапан Ахмеда: пациенту № 1 ранее была выполнена СТЭ (рис. 1, В); пациенту № 2 – после 2 СТЭ.

В 3 случаях выполнена СТЭ: пациент № 3 – ранее 1 СТЭ и 1 ExPRESS, пациент № 4 – после 1 ExPRESS, пациент № 5 – после 2 имплантаций ExPRESS (табл. 2). При выписке у всех пациентов было компенсировано ВГД (Р_о от 7 до 13 мм рт. ст.). Синдром мелкой передней камеры без цилиохориоидальной отслойки диагностирован у 1 пациента в раннем послеоперационном периоде, гифема также у 1 пациента.

Во второй группе повторно были выполнены операции 2 пациентам (40%). Пациентке № 3 через 13 месяцев имплантирована силиконовая дренаж-трубочка (после 2 СТЭ и 1 ExPRESS); в последующем в период беременности трубочка сместилась, была удалена, через 1,5 года имплантирован клапан Ахмеда (рис. 2). Срок наблюдения составил 48 месяцев, ВГД компенсировано. Пациентке № 4 через 34 месяца имплантирован клапан Ахмеда (ранее Ex-PRESS и СТЭ).

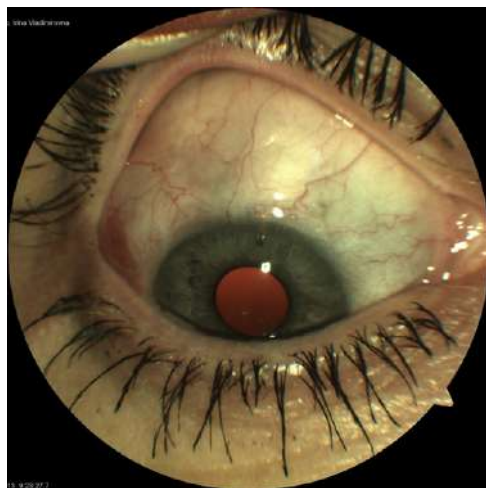
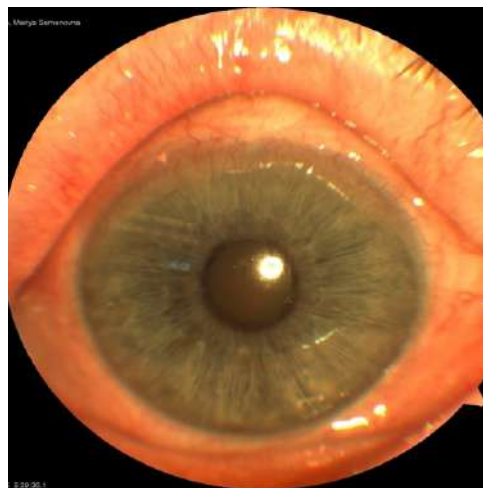
**A****B**

Рис. 1. Положение мини-шунта ExPRESS в глазу пациентки М. (№ 7) первой группы (А); положение клапана Ахмеда в глазу пациента Т. (№ 1) второй группы (В)

Fig. 1. The position of the mini-shunt ExPRESS in the eye patients M. (No 7), the first group (A); the position of the Ahmed valve in the patient's eye T. (No 1), the second group (B)

Таблица 2
Структура оперативных вмешательств у пациентов второй группы
Table 2
The structure of operations in patients of the second group

Пациент №	Оперативные вмешательства в анамнезе		Выполненные операции			Наблюдение
1	СТЭ		Ахмед			36 мес.
2	СТЭ	СТЭ	Ахмед			36 мес.
3	СТЭ	ExPRESS	СТЭ	Трубочка 13 мес.	Ахмед 31 мес.	48 мес.
4	ExPRESS		СТЭ	Ахмед 34 мес.		60 мес.
5	ExPRESS	ExPRESS	СТЭ			90 мес.

Примечание: мес. – месяцы.

Таким образом, пациентам во второй группе было выполнено от 2 до 5 операций. Пациентке № 3 с глаукомой и колобомой радужки выполнено 5 операций (срок наблюдения составил 48 месяцев, добавлена гипотензивная терапия, далее не наблюдалась). Два пациента (№ 1 и № 2) наблюдались 36 месяцев (выполнены по 2 и 3 операции), давление компенсировано (2 препарата). У пациента № 5 достигнута компенсация ВГД на гипотензивной терапии на протяжении 7,5 года с сохранением зрительных функций после 3 операций (2 ExPress и 1 СТЭ). У этого пациента заболевание было выявлено на четвертом десятилетии, в 31 год, чем, возможно, объясняется достигнутый положительный результат.

Ювенильная глаукома – редкое заболевание. За этот же период времени (2015–2019 гг.) в ОМХ № 2 3-й ГКБ г. Минска были прооперированы 869 пациентов с различными формами глаукомы, пациенты с ювенильной глаукомой составили 1,49% от всех прооперированных.

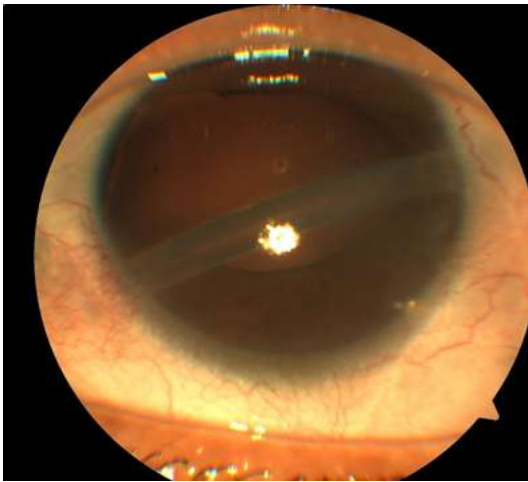


Рис. 2. Глаз пациентки П. (№ 3). Смещение силиконовой трубочки в период беременности и дренаж ExPRESS на 4 часах
Fig. 2. Eye patient P. (No 3). Displacement of the silicone tube during pregnancy and drainage at 4 o'clock



Успех составил 62,5% в первой группе и 60% во второй в течение 3 лет наблюдения на гипотензивной терапии. У 1 пациента во второй группе ВГД компенсировано на протяжении 7,5 года на гипотензивной терапии, у второй пациентки через 7 лет и 8 месяцев развилась ЭД роговицы и терминальная глаукома (недостаточная гипотензивная терапия в период беременности). При операциях проникающего типа в молодом возрасте прогноз хуже из-за выраженных процессов рубцевания. Восемью пациентам (61,5%) потребовались 2 и более операции и гипотензивная терапия (1–3 препарата). В 2 группах пациентов снижение ВГД после имплантации дренажа ExPRESS было непродолжительным. Всем пациентам в последующем была выполнена СТЭ или имплантация клапана Ахмеда. При ЮОУГ прогноз серьезный в связи с ожидаемой большой продолжительностью жизни, поэтому при отсутствии жалоб у большинства пациентов с ЮОУГ для предотвращения ухудшения зрительных функций необходимо тщательно контролировать ВГД, ПЗ и ДЗН.

Исследователи, оценивавшие результаты СТЭ при ЮОУГ, сообщают об успехе в пределах от 50 до 87% в течение 3 лет наблюдения [26]. В большинство из этих исследований были включены пациенты с ЮОУГ и с первичной и вторичной детской глаукомой, в некоторых группах применяли митомицин С, что повлияло на достоверность результатов. Операции, выполненные на четвертом десятилетии, сопровождались 100% положительным результатом [26].

По данным [27], успех трабекулэктомии был достигнут только у 44% пациентов в возрасте до 30 лет по сравнению с 83% в возрастной группе 30–49 лет. Авторы предложили использовать дренажи для улучшения результата у более молодых пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СТЭ и имплантация клапана Ахмеда позволяют достичь компенсации ВГД у большинства пациентов с ЮГ на протяжении 3 лет наблюдения на дополнительной гипотензивной терапии. В первой группе ВГД было компенсировано после СТЭ у 5 пациентов (62,5% случаев) на протяжении 3 лет, повторные операции выполнены 3 пациентам (37,5%). Во второй группе ВГД было компенсировано у 3 пациентов (60% случаев) в течение 3 лет наблюдения, повторные операции выполнены 2 пациентам.

При операциях проникающего типа в молодом возрасте прогноз хуже из-за выраженных процессов рубцевания. Восемью пациентам (61,5%) из 13 потребовались 2 и более операции. В 2 группах пациентов снижение ВГД после имплантации дренажа ExPRESS было непродолжительным. Всем пациентам в последующем была выполнена СТЭ или имплантация клапана Ахмеда. При ЮОУГ прогноз серьезный в связи с ожидаемой большой продолжительностью жизни, необходимо разрабатывать новые комбинированные методы лечения с использованием современных технологий, большего числа пациентов и более продолжительного наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mandal AK, Netland PN. *The Pediatric Glaucomas*. Edinburgh: Elsevier; 2006.
2. Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, Grig J, Freeman S. *Childhood Glaucoma*. World glaucoma Association (Consensus Series-9). Amsterdam: Kugler Publication; 2013.
3. Kansky J. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. Moscow; 2006. 744 p. (in Russian)
4. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 5th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2020. P. 99.

5. Hoguet A, Grajewski A, Hodapp E, Chang TC. A retrospective survey of childhood glaucoma prevalence according to Childhood Glaucoma Research Network classification. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(2):118–123. doi: 10.4103/0301-4738.179716
6. Marchenko LN, Batyutova AV, Lagoytskaya NYu, eds. *Guidelines for the diagnosis and treatment of glaucoma in the Republic of Belarus*. Minsk; 2012. P. 105. (in Russian)
7. Tarasenkova A.O. Classification, diagnosis and treatment of juvenile glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftal'mologii*. 2021;137(4):123–127. doi: 10.17116/oftalma2021137041123. (in Russian)
8. Kwun Y, Lee EJ, Han JC, Kee C. Clinical Characteristics of Juvenile-onset Open Angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(2):127–133. doi: 10.3341/kjo.2016.30.2.127
9. Elgin U, Sen E, Uzel M, Yilmazbas P. Comparison of Refractive Status and Anterior Segment Parameters of Juvenile Open-Angle Glaucoma and Normal Subjects. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(6):295–298. doi: 10.4274/tjo.68915
10. Fung DS, Roensch MA, Kooner KS, Cavanagh HD, Whitson JT. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1739–1746. doi: 10.2147/OPTH.S45480
11. Turalba AV, Chen TC. Clinical and genetic characteristics of primary juvenile-onset open-angle glaucoma (JOAG). *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):19–25. doi: 10.1080/08820530701745199
12. Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS, Hutchinson BT, Walton DS. Clinical features of five pedigrees genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1782–1789. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30793-2
13. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WL. Myocilin glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:547–61. PMID: 12504739
14. Wang H, Li M, Zhang Z, Xue H, Chen X, Ji Y. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshwork (Review). *Int J Mol Med*. 2019;43(2):671–681. doi: 10.3892/ijmm.2018.3992
15. Fingert JH, Heon E, Liebman JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, Kawase K, Hoh ST, Buys YM, Dickinson J, Hockey RR, Williams-Lyn D, Trope G, Kitazawa Y, Ritch R, Mackey DA, Alward WL, Sheffield VC, Stone EM. Analysis of Myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet* 1999;8:899–905. PMID: 10196380
16. Frezzotti P, Pescucci C, Papa FT, Lester M, Mittica V, Motolese I, Peruzzi S. et al. Association between primary open-angle glaucoma (POAG) and WDR36 sequence variance in Italian families affected by POAG. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:5624–626.
17. Boyko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic aspects of glaucoma pathogenesis *Russian Annals of Ophthalmology=Vestnik Oftal'mologii*. 2013;129(4):76–82. (in Russian)
18. Souzeau E, Burdon KP, Dubowsky A, et al. Higher prevalence of myocilin mutations in advanced glaucoma in comparison with less advanced disease in an Australasian disease registry. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1135–43.
19. Jia L.Y., Gong B., Pang C.P., Huang Y., Lam D.S., Wang N., Yam G.H. Correction of the disease phenotype of myocilin-causing glaucoma by a natural osmolyte. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3743–3749.
20. Nag A, Lu H, Arno M, Iglesias AI, Bonnemaier P, Broer L, Uitterlinden AG, Klaver CC, van Duijn C, Hysi PG, Hammond CJ. Evaluation of the Myocilin Mutation Gln368Stop Demonstrates Reduced Penetrance for Glaucoma in European Populations. *Ophthalmology*. 2017;124(4):547–553. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.018
21. Hewitt AW, Mackey DA, Craig JE. Myocilin allele-specific glaucoma phenotype database. *Hum Mutat*. 2008;29:207–11. PMID: 17966125
22. Campos-Mollo E, Sanchez-Sanchez F, Lopez-Garrido MP, Lopez-Sanchez E, Lopez-Martinez F, Escribano J. MYOC gene mutations in Spanish patients with autosomal dominant primary open-angle glaucoma: a founder effect in southeast Spain. *Mol Vis*. 2007;13:1666–1673
23. Zhao X., Yang C., Tong Y., Zhang X., Xu L., Li Y. Identification of a novel MYOC gene mutation in a Chinese family with juvenile-onset open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2010;16:1728–1735.
24. Acharya M, Mookherjee S, Bhattacharjee A, Bandyopadhyay AK, Daulat Thakur SK, Bhaduri G, Sen A, Ray K. Primary role of CYP1B1 in Indian juvenile-onset POAG patients. *Mol Vis*. 2006;12:399–404.
25. Souzeau E, Hayes M, Zhou T, et al. Occurrence of CYP1B1 Mutations in Juvenile Open-Angle Glaucoma With Advanced Visual Field Loss. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(7):826–33.
26. Mermoud A, Salmon JF, Murray AD. Trabeculectomy with mitomycin C for refractory glaucoma in blacks. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(1):72–78. doi: 10.1016/s00002-9394(14)71747-7
27. Gressel MG, Heuer DK., Parrish RK. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology*. 1984;91(10):1242–1246. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34179-3



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.022>



Ситник Г.В.¹ ✉, Ткачик А.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Результаты местного применения 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности при ревматических заболеваниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Ситник Г.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Ситник Г.В., Ткачик А.В.; редактирование – Ситник Г.В.

Подана: 03.05.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: sitnik_halina@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности и болезнью сухого глаза (БСГ) при ревматических заболеваниях.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 пациентов с выраженными проявлениями БСГ на фоне ревматических заболеваний. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет. Среди них было 33 женщины и 13 мужчин, стаж болезни варьировал от 2 до 22 лет. Ревматоидным артритом страдали 30 пациентов, ювенильным ревматоидным артритом – 6, болезнью Шегрена – 8, системной красной волчанкой – 2. 1-ю группу составили 22 пациента – 44 глаза (15 женщин, 7 мужчин), которые получали местную слезозаместительную терапию, репаранты, периодические короткие курсы глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Во 2-ю группу вошли 24 пациента – 48 глаз (18 женщин, 6 мужчин), в местном лечении которых дополнительно использовали катионную эмульсию циклоспорина А 0,1%. Минимальная продолжительность курса составила 3 месяца, максимальная – 1 год. Период наблюдения варьировал в группах от 8 месяцев до 5 лет.

Результаты. Индекс OSDI на старте исследования соответствовал тяжелым проявлениям БСГ: в 1-й группе – 75,5 (54–84), во 2-й – 73,2 (51–78,5). Результаты окрашивания роговицы и конъюнктивы витальными красителями выявили выраженные эпителиальные дефекты глазной поверхности: в 1-й группе в 77,3%, во 2-й группе – в 75% случаев. На фоне местного лечения с использованием 0,1% циклоспорина А через 3 месяца выраженность гиперемии конъюнктивы значительно уменьшилась во 2-й группе – легкая гиперемия выявлена в 54,2% случаев (26 глаз), тогда как в 1-й группе было только 34,1% (15 глаз) ($p < 0,05$). Наблюдалось значимое снижение выраженности окрашивания конъюнктивы в 68,8%, а также достоверное улучшение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) во 2-й группе по сравнению с исходным в 58,3% случаев – 6 (4–8) сек., тогда как в 1-й группе улучшения ВРСП наблюдались лишь в 22% случаев.

Выводы. Минимальная продолжительность местного использования 0,1% циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности на фоне ревматических заболеваний составляет 6 месяцев. Однако при выраженном улучшении состояния глаза и качества жизни целесообразно продолженное применение данного лекарственного средства.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза, циклоспорин, кератит, ревматоидный артрит, ревматические заболевания

Sitnik H.¹ ✉, Tkachik A.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Results of Topical Use of Cyclosporine A Cationic Emulsion 0.1% in Patients with Chronic Inflammation of the Ocular Surface and Rheumatic Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Sitnik H.; material collection, processing, writing text – Sitnik H., Tkachik A.; editing – Sitnik H.

Submitted: 03.05.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: sitnik_halina@mail.ru

Abstract

Purpose. To analyze the results of treatment of ocular surface chronic inflammation in patients with dry eye disease (DED) and rheumatic diseases.

Materials and methods. The study included 46 patients with severe manifestations of DED associated with rheumatic diseases. The age of patients ranged from 18 to 77 y.o. There were 33 women and 13 men. 30 patients suffered from rheumatoid arthritis, 6 – juvenile rheumatoid arthritis, Sjögren's disease – 8, SLE – 2. Group 1 consisted of 22 patients – 44 eyes (15 women, 7 men), who received artificial tear, lubricants, short courses of glucocorticosteroids. Group 2 included 24 patients – 48 eyes (18 women, 6 men). 0.1% cationic emulsion of cyclosporine A was additionally used in 2nd group. The course length varied from 3 months to 1 year. The follow-up period was from 8 months to 5 years.

Results. The OSDI index at the start of the study corresponded to severe manifestations of DED: in group 1 – 75.5 (54–84), in group 2 – 73.2 (51–78.5). The results of staining the cornea and conjunctiva with vital dyes revealed pronounced epithelial defects of the ocular surface: in the 1st group in 77.3%, in the 2nd group – in 75% of cases. With local treatment using 0.1% cyclosporine after 3 months, the severity of conjunctival hyperemia decreased significantly in group 2 – mild hyperemia was detected in 54.2% of cases (26 eyes), while in group 1 there were only 34.1% (15 eyes) ($p < 0.05$). There was a significant decrease in the severity of staining of the conjunctiva in 68.8%, as well as a significant improvement in tear breakup time in the 2nd group compared to



the baseline in 58.3% – 6 (4–8) seconds, while in the 1st group improvements in tear breakup time were observed in only 22% of cases.

Conclusions. The results of our study showed that minimal period of topical use of 0.1% cyclosporine A in patients with chronic inflammation of ocular surface and rheumatic diseases is 6 months. However, when considerable improvement in symptoms and quality of life is achieved, the long-time use of cyclosporine A 0.1% is strongly recommended.

Keywords: dry eye disease, cyclosporine, keratitis, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis

■ ВВЕДЕНИЕ

Существует более 200 различных ревматических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые влияют на здоровье, повседневную деятельность и качество жизни 20–30% взрослого населения Европы [1–3].

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний, которое характеризуется развитием полиартрита, имеет неуклонно прогрессирующий характер течения, а также отличается внесуставными проявлениями, в том числе поражениями внутренних органов и глаз [1–8].

В 80% случаев болезнь начинается в возрасте 35–50 лет. Пациенты с РА на 30% чаще нуждаются в посторонней помощи, а через 10 лет от начала заболевания инвалидность имеют около 40% заболевших. Смертность среди лиц с РА на 54% выше, чем в среднем в популяции [1–7].

В мире насчитывается 14 млн больных РА. Женщины составляют 70% пациентов. Частота встречаемости РА варьирует от 0,5 до 1,1%. Частота выявления этого заболевания составляет 20–50 случаев на 100 000 в год. Отмечается рост заболеваемости, которая в 2017 г. превысила на 8,2% данные 1990 г. [1–7].

В Республике Беларусь в структуре общей заболеваемости болезнями суставов делят с сердечно-сосудистой патологией 2–3-е место по частоте выхода на инвалидность и по временной нетрудоспособности. У пациентов, страдающих РА, риск развития инфаркта миокарда выше популяционного на 60%, инфекционных осложнений – на 25% [1, 6, 7, 9].

Европейский альянс ассоциаций ревматологов (EULAR) выполняет объединяющую роль между национальными организациями или обществами ревматологов и публикует актуальные рекомендации по оптимизации диагностики, лечения и улучшению качества жизни пациентов с ревматологическими заболеваниями. Обновленная, пятая, версия рекомендаций EULAR 2022 г. по лечению РА отражает прогресс в области ревматологии за последние десятилетия. Несмотря на непрерывный мониторинг, не подлежит сомнению необходимость регулярного анализа данных о новых препаратах, которые были одобрены для лечения РА или прошли успешные испытания фазы III клинических исследований, а также о новых проблемах, касающихся безопасности применения уже существующих антиревматических препаратов. Кроме того, требуется поиск более эффективных терапевтических стратегий для лечения как суставных, так и внесуставных проявлений ревматических болезней [4, 5, 10, 11].

Офтальмологические поражения наблюдаются в 28–67% случаев при ревматических заболеваниях, и значительный рост их частоты и тяжести поражений отмечается

с увеличением стажа болезни, а также при недостаточном или неправильном лечении. Одним из ключевых звеньев тяжелых офтальмологических проявлений является иммуноопосредствованное хроническое воспаление глазной поверхности и слезных желез, обусловленное системной патологией [4, 8, 11–15].

Болезнь сухого глаза (БСГ) при ревматоидном артрите является наиболее частым вариантом и встречается в 28–50% случаев. Возникновение кератита при БСГ является маркером тяжести процесса и всегда свидетельствует о необходимости коррекции местного лечения, а у значимой части пациентов также требуется пересмотр схемы базисного лечения [4, 11, 12].

У таких пациентов наблюдается персистирующая инфильтрация тканей глазной поверхности Т-лимфоцитами и увеличение уровня провоспалительных цитокинов в слезе, что объясняет молниеносную трансформацию кератита в язву роговицы с перфорацией в течение считанных часов или нескольких суток при отсутствии признаков микробной инфекции [16–21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности и БСГ при ревматических заболеваниях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 46 пациентов с выраженными проявлениями БСГ на фоне ревматических заболеваний. Средний возраст пациентов варьировал от 18 до 77 лет. Среди них было 33 женщины и 13 мужчин, стаж болезни с момента установления диагноза варьировал от 2 до 22 лет. Ревматоидным артритом страдали 30 пациентов, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 6, болезнью Шегрена – 8, системной красной волчанкой (СКВ) – 2.

1-ю группу составили 22 пациента – 44 глаза (15 женщин, 7 мужчин), которые получали местную слезозаместительную терапию, репаранты, периодические короткие курсы глюкокортикостероидных препаратов (ГКС).

Во 2-ю группу вошли 24 пациента – 48 глаз (18 женщин, 6 мужчин), в местном лечении которых дополнительно использовали катионную эмульсию циклоспорина А 0,1%. Минимальная продолжительность курса составила 3 месяца, максимальная – 1 год. Период наблюдения варьировал в группах от 8 месяцев до 5 лет.

Пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки степени выраженности БСГ и интенсивности синдрома хронического воспаления глазной поверхности устанавливали степень гиперемии конъюнктивы; выполняли тест Ширмера, определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП), проводили окрашивание витальными красителями роговицы и конъюнктивы. Для выявления эпителиальных дефектов роговицы и оценки их протяженности и интенсивности площадь роговицы условно делили на 5 зон: центральную и 4 периферические. В каждой зоне оценивали степень выраженности окрашивания в баллах: 0 – нет окрашивания, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное (шкала Oxford) [8, 17, 18].

В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев и в финальной точке наблюдения проводили анкетирование с использованием опросника OSDI (Ocular surface disease index), состоящего из 12 вопросов. Данный опросник является инструментом



диагностики и оценки степени тяжести проявлений БСГ по субъективным жалобам пациента.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием статистических пакетов Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016 MSO для Windows 10. При отсутствии нормального распределения признаков для обработки данных использовали методы непараметрической статистики. При сравнении количественных признаков применяли критерий Вилкоксона (Т), Манна – Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями – значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анкетирование с использованием опросника OSDI в группах пациентов в начале исследования показало, что стартовое значение индекса соответствовало тяжелым проявлениям болезни сухого глаза: в 1-й группе оно составило 75,5 (54–84), во 2-й группе – 73,2 (51–78,5) ($p > 0,05$). Симптомы глазного дискомфорта были одинаково выраженными в обеих группах.

На фоне изменения лечебного режима слезозаместительной терапии в пользу увеличения кратности инстилляций и замены препаратов на комбинацию увлажняющего средства без консервантов и гелевого препарата, улучшающего регенерацию эпителия глазной поверхности, а также после проведения местного курса дексаметазона с постепенным снижением кратности закапывания, продолжительность которого варьировала в зависимости от клинической картины и ответа на лечение (3 раза в сутки – 5–10 дней, 2 раза – 5–10 дней, 1 раз в сутки – 7–14 дней), в обеих группах наблюдалась положительная динамика в состоянии глазной поверхности.

Через 1 месяц лечения величина индекса OSDI достоверно снизилась на 11 единиц в 1-й группе и 10,8 единицы во 2-й группе по сравнению с исходными значениями. Пациенты отмечали улучшение состояния и снижение глазного дискомфорта. Однако в дальнейшем были выявлены различия в динамике индекса OSDI. Через 3 месяца лечения он снизился до 52 ($p < 0,05$) во 2-й группе на фоне местного использования циклоспорина А 0,1% и остался без достоверных изменений по сравнению с величиной через 1 месяц лечения в 1-й группе – 62, что соответствует выраженным проявлениям болезни сухого глаза.

Результаты теста Ширмера оставались без выраженной положительной динамики на протяжении всего периода наблюдения. Исходная величина составила 4,8 (2,5–7,5) мм в 1-й группе и 4,2 (2,3–8) мм во второй группе. Колебания результатов теста Ширмера были в пределах 2,3 мм в 1-й группе и 2,4 во 2-й группе, однако эти изменения не вносили существенного вклада в клиническую картину, наблюдался выраженный дефицит водной составляющей слезы, во всех случаях требовались частые инстилляции увлажняющих препаратов.

Наиболее демонстративные изменения мы наблюдали в состоянии эпителиального покрова глазной поверхности на фоне местного использования циклоспорина А 0,1% у пациентов 2-й группы. Исходные паттерны при окрашивании флюоресцеином роговицы представлены на рис. 1. При этом легкая степень кератопатии, соответствующая изображению на рис. 1А, выявлена на 8 глазах (18,2%) в 1-й группе

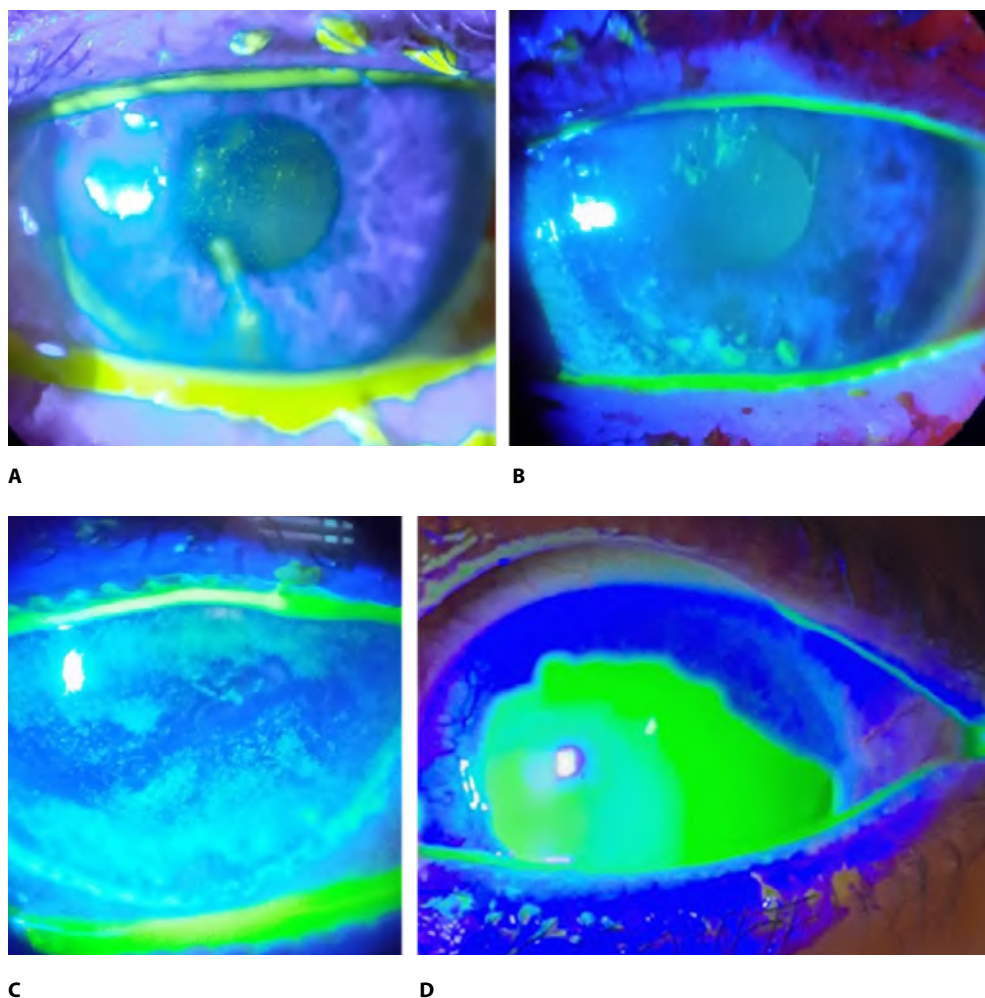


Рис. 1. Паттерны поражения роговицы при окрашивании витальным красителем флюоресцеином: А – небольшая по площади и интенсивности область окрашивания, показана стрелкой; В – умеренно выраженное окрашивание в оптической области и нижнем секторе роговицы; С – выраженное неоднородное окрашивание всей поверхности роговицы; D – 2/3 поверхности равномерно интенсивно окрашены – язва роговицы
Fig. 1. Patterns of corneal damage when stained with the vital dye fluorescein: A – small staining area in area and intensity, shown by an arrow; B – moderate staining in the optical area and lower sector of the cornea; C – pronounced heterogeneous staining of the entire surface of the cornea; D – 2/3 of the surface is uniformly intensely colored – corneal ulcer

и на 9 глазах (18,8%) во 2-й группе. Основная часть пациентов в обеих группах имели изменения роговицы, соответствующие представленным на рис. 1В и 1С: в 1-й группе таких глаз было 34 (77,3%), во 2-й группе – 36 (75%).

Изменения роговицы, аналогичные рис. 1D, представляли собой глубокий кератит / язву роговицы, для лечения которых потребовалось выполнение хирургического вмешательства: в 2 случаях (4,5%) в 1-й группе и в 3 случаях (6,25%) во 2-й группе.

Исходные результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы
Initial results of assessing the severity of conjunctival hyperemia

Степень выраженности гиперемии конъюнктивы	1-я группа, n/%	2-я группа, n/%
Отсутствует	4/9,1%	4/8,3%
Легкая	8/18,2%	10/20,8%
Средняя	24/54,5%	25/52,1%
Выраженная	8/18,2%	9/18,8%

Были выполнены пластика аутоконъюнктивальным лоскутом и покрытие амниотической мембраной. После проведения операции пациенты получали соответствующее антибактериальное и противовоспалительное лечение.

Необходимо отметить, что местное применение циклоспорина А 0,1% у таких пациентов 2-й группы было начато только после излечения глубокого кератита / язвы роговицы и улучшения эпителизации роговицы, не ранее чем через 1 месяц после операции.

Гиперемия конъюнктивы и окрашивание лиссаминовым зеленым являются важными объективными критериями эффективности проводимого лечения. Кроме того, зачастую пациенты реагируют именно на улучшение эстетического вида глаз, субъективно оценивая положительно результаты терапии. В таблице представлены исходные результаты оценки выраженности гиперемии конъюнктивы в исследуемых группах. Средняя и выраженная степени гиперемии конъюнктивы выявлены: в 1-й группе – в 72,7% случаев, во 2-й группе – в 70,9%.

Безусловно, местное использование ГКС дает относительно быстрое снижение интенсивности гиперемии конъюнктивы за счет мощного противовоспалительного эффекта, что мы и наблюдали в группах через 2 недели после начала лечения. Однако в последующем у пациентов 1-й группы имело место постоянное рецидивирование этого симптома, из-за чего короткие курсы дексаметазона назначались от 3 раз в течение 6 месяцев до непрерывного длительного использования.

Через 3 месяца лечения выраженность гиперемии конъюнктивы значительно уменьшилась во 2-й группе – легкая гиперемия выявлена в 54,2% случаев (26 глаз), тогда как в 1-й группе таких пациентов было только 34,1% (15 глаз) ($p<0,05$).

Применение циклоспорина А 0,1% дало возможность избежать назначения дексаметазона в 83,3% случаев в течение 6 месяцев во 2-й группе пациентов. Тем не менее, в дальнейшем все же пришлось прибегать к коротким курсам местного дексаметазона 2–3 раза в год. На наш взгляд, такая волнообразная симптоматика у пациентов с ревматическими заболеваниями связана в первую очередь со степенью компенсации основной патологии, а также с изменением микроклимата в помещениях во время отопительного сезона. Однако в 1-й группе эти изменения были значительно более выраженными.

Исходная степень окрашивания конъюнктивы лиссаминовым зеленым (эпителиальные дефекты) соответствовала следующим значениям в баллах: в 1-й группе – 3,9 (2–6), во 2-й группе – 3,8 (2–6) (рис. 2А и 2В). Через 3 месяца наблюдалось значимое снижение выраженности окрашивания в 68,8% случаев во 2-й группе. Через 6 месяцев лечения показатели составили: в 1-й группе – 2,1 (0–5), во 2-й группе – 0,5 (0–4) (рис. 2С и 2D).

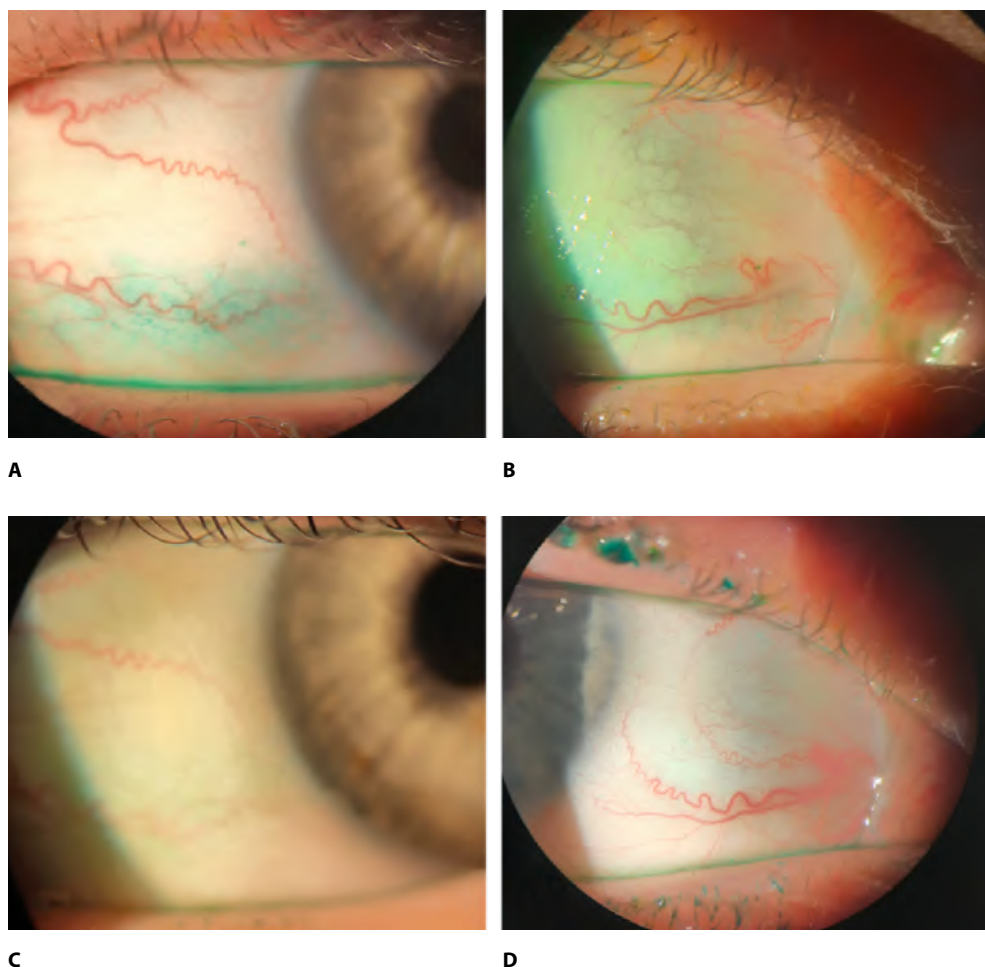


Рис. 2. Окрашивание конъюнктивы правого глаза у пациентки 2-й группы с болезнью Шегрена: А и В – состояние в начале исследования; С и D – состояние через 3 месяца местного применения циклоспорина А 0,1%

Fig. 2. Staining of the conjunctiva of the right eye in a patient of group 2 with Sjögren's disease: A and B – condition at the beginning of the study; C and D – condition after 3 months of topical use of cyclosporine А 0.1%

ВРСП – один из ключевых тестов, отражающих состояние слезной пленки, и для оценки динамики лечения он представляет наибольший интерес. Именно этот тест наряду с окрашиванием витальными красителями показал значимые изменения во 2-й группе пациентов. В начале исследования ВРСП в 1-й группе – 3,5 (1–7) сек., во 2-й группе – 3,2 (1–7).

Через 3 месяца у пациентов 2-й группы получено достоверное улучшение ВРСП по сравнению с исходным в 58,3% случаев – 6 (4–8) сек., тогда как в 1-й группе улучшения ВРСП наблюдались лишь в 22%. В дальнейшем значение ВРСП оставалось



стабильным во 2-й группе, что, безусловно, является положительным результатом, но и демонстрирует ограничения в восстановлении тканей глазной поверхности у таких пациентов: мы не наблюдали нормализации ВРСР у пациентов с исходно тяжелыми изменениями глаз на фоне ревматической патологии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Развитие и прогрессирование любой из форм БСГ происходит под воздействием разнообразных внешних и внутренних факторов, которые отрицательно влияют на стабильность слезной пленки, вызывают гиперосмолярность слезы, а также приводят к активации осмотического или механического механизма стресса и апоптоза [17, 21, 22].

При наличии системной патологии, такой как ЮРА, РА, СКВ, болезнь Шегрена, в повреждении тканей глазной поверхности ведущую роль играет хроническое иммуноопосредованное воспаление, которое приводит к раннему необратимому повреждению бокаловидных клеток и рубцеванию конъюнктивы, развитию метаплазии эпителия, что сопровождается постоянными тяжелыми симптомами сухого глаза и снижением зрения за счет повреждения роговицы [8, 17, 21, 22].

На ранних стадиях, при легкой или умеренной БСГ, компенсаторные механизмы позволяют тканям глазной поверхности адаптироваться к хроническому воспалению, а на фоне адекватной слезозаместительной терапии пациенты чувствуют себя удовлетворительно. Однако с увеличением стажа заболевания и его активности, а также при недостаточном системном лечении переход в тяжелую форму БСГ и развитие кератита происходят быстро. Кроме того, по нашим наблюдениям, у пациентов отмечается значительное снижение местного противомикробного иммунитета, что сопровождается рецидивирующими конъюнктивитами и блефаритами, вызванными условно-патогенной микрофлорой.

Важно отметить, что возникновение кератита у пациента с БСГ на фоне системного ревматического заболевания отличается высоким риском молниеносного развития иммунной язвы и прогрессирования ее вплоть до перфорации роговицы в течение нескольких часов или суток. При этом пациенты зачастую не отмечают ухудшения общего самочувствия или усиления симптоматики по поводу основного заболевания, а основными жалобами могут быть резкое снижение зрения и «необычно обильное слезотечение».

Таким образом, при выборе местного лечения у пациентов с БСГ при ревматических заболеваниях необходимо держать в фокусе внимания все варианты воздействия на проявления хронического воспаления глазной поверхности. При появлении начальных симптомов вовлечения роговицы, возникновении кератита, ассоциированного с БСГ, показано проведение дифференциальной диагностики в сжатые сроки.

Мы придерживаемся следующего алгоритма в таких случаях. Прежде всего требуется исключить активность герпетической инфекции на основании оценки данных анамнеза, особенностей клинической картины и лабораторных методов исследования: выполнения ПЦР слезной жидкости и определения уровня антител класса М и G к ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ. Показано провести также бактериологическое исследование отделяемого конъюнктивальной полости, убедиться в отсутствии носительства резистентных штаммов коагулазонегативных стафилококков и MRSA.

При получении отрицательных результатов обследований целесообразно максимально раннее включение в схему местного лечения катионной эмульсии циклоспорина А 0,1%. Оптимальным периодом для старта такого лечения является ситуация, когда пациента не удовлетворяют результаты слезозаместительной терапии, а назначение репарантов и короткого курса ГКС не дает стойкого результата и приводит к необходимости его повторения.

Циклоспорин А принадлежит к семейству ингибиторов кальциневрина. Его иммуносупрессивные свойства обуславливаются способностью на генетическом уровне ингибировать активацию Т-клеток, что непосредственно подавляет иммунновоспалительную реакцию в тканях глазной поверхности. Циклоспорин А применяется для лечения РА, тяжелых случаев псориаза, для предупреждения отторжения трансплантатов, а также при увеитах [20, 21, 24].

При использовании на глазной поверхности циклоспорин А приводит к снижению степени выраженности хронической воспалительной инфильтрации тканей, способствует снижению концентрации провоспалительных цитокинов, увеличению плотности бокаловидных клеток и снижению апоптоза эпителиальных клеток. Опосредованно циклоспорин способствует стимуляции чувствительных нервов в роговице и конъюнктиве, а также нормализации нервных сигналов, поступающих к слезным железам [20–24].

Результаты нашего исследования показали, что наиболее эффективными объективными тестами для оценки исходного состояния и последующего контроля за динамикой лечения являются ВРСП, окрашивание витальными красителями роговицы и конъюнктивы, а также анкетирование с использованием опросника OSDI, который представляет собой простой и удобный инструмент для оценки жалоб пациента. Именно эти исследования позволяют принять решение об оптимальной продолжительности курса местного использования циклоспорина А. Динамика изменений глазной поверхности при ревматических заболеваниях во многом зависит от общего состояния пациента и соблюдения им рекомендаций.

Минимальная продолжительность местного использования 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А у пациентов с хроническим воспалением глазной поверхности на фоне ревматических заболеваний составляет 6 месяцев. Однако невозможно гарантировать последующий длительный клинический эффект в отношении глазных проявлений. Необходимо быть готовым (и врачу, и пациенту) к возможному волнообразному течению проявлений болезни, несмотря на адекватное лечение.

Оптимальным представляется раннее назначение местного слезозаместительного и противовоспалительного лечения, в том числе с применением циклоспорина А, до возникновения стойкого патологического круга и появления тяжелой симптоматики.

При выраженном улучшении состояния глазной поверхности и качества жизни при использовании циклоспорина А целесообразно продолженное, более 1 года, применение данного лекарственного средства. Безопасность такого лечения подтверждена исследованиями [21, 23, 24].

Ожидаемый результат такой тактики – улучшение качества жизни и сохранение качества зрения при условии потенциально пожизненного продолжения лечения, как местного, так и системного.



Ключевым моментом для достижения комплаентности и оптимального эффекта лечения является четкое понимание пациентом его целей – лечения ревматического заболевания и обусловленной им БСГ для снижения риска необратимых изменений и осложнений. Важным представляется также осознание пациентом того факта, что от слезозаместительных препаратов и репарантов не представляется возможным отказаться ни при каких условиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alamanos Y., Drosos A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130–6. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.002
2. Myasoedova E., Davis J.M. 3rd, Crowson C.S., Gabriel S.E. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):379–85. doi: 10.1007/s11926-010-0117-y
3. Otón T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(5):101477. doi: 10.1016/j.berh.2019.101477
4. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
5. Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis in the light of updated EULAR-2022 recommendations. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2023;19(9). (in Russian)
6. Soroka N.F. Rheumatic diseases and chlamydial infection. *Medicinskie novosti.* 2023;6:3–10. (in Russian)
7. Martusevich N.A., Aksenova E.A., Gudkevich E.V. Early rheumatoid arthritis and methotrexate: is a personalized approach possible taking into account the factor of hepatotoxicity? *BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: recenzir. sb. nauch. trudov. M-vo zdrazvoohraneniya Respubliki Belarus; Bel. gos. med. un-t. redkol.: S.P. Rubnikovich, V.Ya. Hryshchanovich. Minsk: BGMU.* 2020;10:215–221. (in Russian)
8. Tkachik A.V., Sitnik G.V. Features of lesions of the anterior segment in rheumatic diseases. *Medicinskij zhurnal.* 2019;6(46):183–188. (in Russian)
9. Martusevich N.A., Dmitrieva E.A., Mit'kovskaya N.P. Clinical and immunological characteristics and arthrological status of 1st and 2nd degree relatives of patients suffering from rheumatoid arthritis (results of a pilot study). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologicheskij risk.* 2017;1(1):105–111. (in Russian)
10. Gwinnutt J.M., Wieczorek M., Rodríguez-Carrio J. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167
11. Brito-Zerón P., Retamozo S., Kostov B., Baldini C., Bootsma H., De Vita S., Dörner T., Gottenberg J.E., Kruze A.A., Mandl T., Ng W.F., Seror R., Tzioufas A.G., Vitali C., Bowman S., Mariette X., Ramos-Casals M. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019;5(2):e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064
12. Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(3):263–271.
13. Figus F.A., Piga M., Azzolin L., McConnell R., Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776
14. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
15. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S., Gabriel S.E., Matteson E.L. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722–727. doi: 10.1136/ard.62.8.722
16. Villani E., Galimberti D., Del Papa N., Nucci P., Ratiglia R. Inflammation in dry eye associated with rheumatoid arthritis: cytokine and in vivo confocal microscopy study. *Innate Immun.* 2013;19(4):420–427. doi: 10.1177/1753425912471692
17. Baudouin C., Aragona P., Van Setten G. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1168–1176. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304619
18. Sitnik G.V., Lebedeva P.A., Chekina A.Yu., Dravica L.V., Il'ina S.N., Korol'kova N.K. Efficacy of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion (Ikervis) in the Treatment of Chronic Inflammation of the Ocular Surface in Dry Eye Disease (Project SACURA). *Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa.* 2021;11(3):402–415. (in Russian)
19. Reddy A.K., Kolfenbach J.R., Palestin A.G. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2022;33(6):551–556.
20. Akpek E.K., Wirta D.L., Downing J.E., Tauber J., Sheppard J.D., Ciolino J.B., Meide A.S., Krösser S. Efficacy and Safety of a Water-Free Topical Cyclosporine, 0.1%, Solution for the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease: The ESSENCE-2 Randomized Clinical Trial. *Jama ophthalmol.* 2023;141(5):459–466.
21. Baudouin C., Figueiredo F.C., Messmer E.M. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(5):520–530. doi: 10.5301/EJO.5000952
22. Brzheshkij V.V. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Vestnik oftalmologii.* 2023;2:22–24. (in Russian)
23. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Bombardieri S. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
24. Baudouin C., de la Maza M.S., Amrane M. One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine A Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(6):678–685. doi: 10.5301/ejo.5001002



Янгиева Н.Р., Туйчибаева Д.М. ✉, Агзамова С.С., Абасханова Н.Х.
Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Оценка состояния организации офтальмологической помощи пациентам с возрастной макулярной дегенерацией в первичном звене здравоохранения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание статьи, редактирование – Туйчибаева Д.М., Янгиева Н.Р.; сбор данных – Янгиева Н.Р., Агзамова С.С., Абасханова Н.Х.

Подана: 12.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: dyly@mail.ru

Резюме

Введение. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является частой причиной необратимой слепоты и слабовидения, занимая высокую ранговую позицию в перечне инвалидизирующих заболеваний органа зрения, значительно нарушающих качество жизни населения.

Цель. Определение проблем организации раннего выявления и диспансеризации пациентов с ВМД, с которыми сталкиваются врачи при проведении профилактики ВМД.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом анонимного анкетирования с помощью специально разработанной анкеты. В опросе-анкетировании приняло участие 200 врачей (респондентов): семейные врачи (СВ) составили 53% (106), врачи-офтальмологи – 47% (94) из города Ташкента, основная часть которых – опытные медицинские кадры со стажем работы по специальности более 10 лет (70%).

Результаты и заключение. Опрос-анкетирование респондентов ПЗЗ позволило нам сформировать представление о недостатках, уровне и качестве организации раннего выявления, диспансеризации и профилактики ВМД: 43% офтальмологов и 71,7% врачей общей практики (ВОП) не определяют группы риска возникновения ВМД; отсутствует направленность на раннее выявление, так как 71% респондентов обнаруживают ВМД при самостоятельном обращении, а не в ходе диспансеризации и лишь 34% – на ранней стадии ВМД; диспансеризация населения с имеющимися факторами риска проводится лишь в 28,3% СВ и 57% офтальмологами; 83% врачей не выполняют необходимый объем исследований; не обеспечивается качественный мониторинг, только 9% врачей проводят массовую просветительскую работу; не ведется профилактика ВМД. Организационными недостатками существующей системы раннего выявления и профилактики ВМД, по нашим данным, являются: в 65% недостаток времени для полноценного обследования; в 41% отсутствие необходимого оборудования; необоснованность направления в СЗЗ в 60,8%; недостаточная компетенция врачей; отсутствие ответственности и оценки контроля эффективности диспансеризации.



Ключевые слова: ВМД, диспансеризация, профилактика, организации офтальмологической помощи

Yangieva N., Tychibaeva D. ✉, Agzamova S., Abaskhanova N.
Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Assessment of the Organization of Ophthalmological Care for Patients with Age-Related Macular Degeneration in Primary Healthcare

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article writing, editing – Tychibaeva D., Yangieva N.; data collection – Yangieva N., Agzamova S., Abaskhanova N.H

Submitted: 12.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: dyly@mail.ru

Abstract

Introduction. Age-related macular degeneration (AMD) is a common cause of irreversible blindness and low vision, occupying a high-ranking position in the list of disabling diseases of the visual organ, significantly affecting the quality of life of the population.

Purpose. To identify problems in organizing early detection and clinical examination of patients with AMD that doctors encounter when carrying out the prevention of AMD.

Materials and methods. The study was carried out using an anonymous survey method, using a specially designed questionnaire. 200 doctors (respondents) took part in the survey: family doctors (GPs) made up 53% (106), ophthalmologists – 47% (94) from the city of Tashkent, the bulk of whom were experienced medical personnel with experience working in a specialty of more than 10 years (70%).

Results and conclusion. Results and conclusion. A survey of PZZ respondents allowed us to form an idea of the shortcomings, level and quality of organization of early detection, clinical examination and prevention of AMD: 43% of ophthalmologists and 71.7% of GPs do not identify groups at risk of AMD; there is no focus on early detection, since 71% of respondents identify AMD upon self-referral, and not during clinical examination, and only 34% at an early stage of AMD; clinical examination of the population with existing risk factors is carried out only in 28.3% of medical centers and 57% by ophthalmologists; 83% of doctors do not perform the required amount of research; high-quality monitoring is not provided, only 9% of doctors carry out mass educational work; AMD is not prevented. According to our data, the organizational shortcomings of the existing system for early detection and prevention of AMD are: 65% lack of time for a full examination; 41% lack of necessary equipment; unreasonable referral to the sanitary protection zone in 60.8%; insufficient competence of doctors; lack of responsibility and assessment of monitoring the effectiveness of clinical examination.

Keywords: AMD, clinical examination, prevention, organization of ophthalmological care

■ ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) привлекает к себе внимание множества исследователей и является актуальной медико-социальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...5% слепых в мире потеряли зрение из-за возрастной макулярной дегенерации сетчатки, а к 2040 г. количество пациентов с ВМД возрастет на 40%» (2017). Это приведет к первичной инвалидности 11% лиц трудоспособного возраста и 28% лиц старше 60 лет (Wong WL et al., 2014). В связи с этим весьма актуальным является повышение качества профилактики и ранней диагностики ВМД.

Во всем мире развитие современной медицины, и в частности офтальмологии, связано с улучшением качества оказываемой медицинской помощи в первичном звене здравоохранения (ПЗЗ). ВМД является патологией, полностью оправдывающей разработку и осуществление программ раннего выявления, определения факторов и групп риска появления и развития заболевания [8, 12–14]. Значительную роль в правильной и эффективной организации медицинской помощи занимает диспансеризация. Диспансеризация направлена на компенсацию хронической патологии для профилактики ее прогресса и сохранения зрения пациента [1, 2].

Приказом Минздрава СССР от 30.05.86 № 770 (ред. от 12.09.97) «О порядке проведения диспансеризации населения» была регламентирована деятельность первичного звена здравоохранения по проведению диспансеризации. В Республике Узбекистан 28.07.1994 был издан приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 352 «О состоянии и мерах по дальнейшему совершенствованию диспансеризации населения Республики Узбекистан». В настоящее время используется форма 025-8 «Офтальмолог диспансер назорат амбулатор тиббий картаси» из приказа Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 777 от 25 декабря 2017 г. [3]. Однако реформы здравоохранения, проводимые в нашей республике, и социально-экономические изменения требуют разработки соответствующих времени и ситуации нормативно-правовых документов, посвященных вопросу диспансеризации.

Указом Президента Республики Узбекистан № 6110 от 12 ноября 2020 г. «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» определены важнейшие направления реформирования системы здравоохранения на современном этапе: внедрение усовершенствованной службы медицинской профилактики и патронажа, внедрение современного менеджмента в данную сферу [4–6].

Разработанные ассоциацией врачей-офтальмологов клинические рекомендации «Возрастная макулярная дегенерация» указывают, что профилактические мероприятия ВМД должны содержать методы выявления и устранения факторов риска данной патологии, а также выделения групп риска пациентов по развитию и прогрессированию ВМД. Также в данных рекомендациях приводится алгоритм ведения пациентов при различных формах ВМД [9, 10]. Общее углубленное офтальмологическое обследование населения 40–64 лет следует проводить каждые 2–4 года, а старше 65 лет – каждые 1–2 года с целью ранней диагностики патологий у людей групп высокого риска потери зрения [7, 11].

Таблица 1
Распределение врачей-респондентов по стажу работы
Table 1
Distribution of respondent physicians by length of service

Стаж работы врачей-респондентов	Врачи-респонденты абс. (%)	Семейные врачи (СВ) (абс.)	Врачи-офтальмологи (абс.)
от 1 года до 10 лет	60 (30)	32	28
от 11 до 20 лет	104 (52)	74	30
от 21 до 30 лет	28 (14)	–	28
более 30 лет	8 (4)	–	8
Итого	200 (100)	106	94

Таким образом, на современном этапе развития системы здравоохранения остается актуальным вопрос совершенствования последовательных организационных мероприятий по оказанию медицинской помощи при ВМД для сохранения пациентам качества жизни и независимости.

■ **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определение проблем организации раннего выявления и диспансеризации пациентов с ВМД, с которыми сталкиваются врачи при проведении профилактики ВМД.

■ **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проводилось методом анонимного анкетирования с помощью специально разработанной анкеты. В опросе-анкетировании приняло участие 200 врачей (респондентов): семейные врачи (СВ) составили 53% (106), врачи-офтальмологи – 47% (94) из города Ташкента, основная часть которых – опытные медицинские кадры со стажем работы по специальности более 10 лет (70%) (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили пакетом прикладных программ версии Statistica 10. Для оценки полученных данных использовали непараметрические методы. Для сравнения 2 зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для определения значимых различий качественных величин использовали критерий хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (F) для небольших выборок, а также методы корреляционного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то его указывали в формате $p < 0,001$.

■ **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Для решения поставленной цели исследования было проведено опрос-анкетирование врачей-офтальмологов и семейных врачей (ВОП), целью которого явилось определение проблем организации раннего выявления и диспансеризации пациентов с ВМД, с которыми сталкиваются врачи при проведении профилактики ВМД.

Прежде всего, изучалось мнение респондентов относительно эффективности имеющейся на сегодняшний день модели профилактики, раннего выявления и диспансеризации ВМД.

На вопрос «Действующая модель профилактики и раннего выявления ВМД в рамках диспансеризации населения, на Ваш взгляд, эффективна?»:

- 16 (15%) СВ и 30 (31,9%) врачей-офтальмологов (46 врачей (23%)) ответили положительно и считают, что проведение диспансеризации увеличивает процент выявления ВМД на ранней стадии;
- 38 СВ (35,8%) и 14 врачей-офтальмологов (14,9%) (52 врача (26%)) ответили отрицательно и считают, что ВМД на практике продолжает выявляться на поздних стадиях и при самостоятельной обращаемости пациентов;
- 52 (49%) СВ и 50 (53,19%) врачей-офтальмологов (102 врача (51%)) отметили, что диспансеризация формальна и практически бесполезна (рис. 1).

Таким образом, 77% респондентов оценили действующую модель раннего выявления ВМД при диспансеризации формальной и нерабочей. Кроме того, 71% респондентов – 142 (84 (59,15%) СВ и 58 (40,85%) офтальмологов) ответили, что выявляют ВМД при активном обращении контингента с жалобами на снижение зрения и 29% респондентов – при диспансеризации, хотя знают, что активная диагностика патологий – задача диспансеризации в профилактике ВМД.

Несмотря на важную роль офтальмологов, решение основных проблем раннего выявления ВМД во многом зависит от СВ в ПЗЗ, где возможен детальный контроль за населением. Именно работа СВ позволяет максимально приблизить медицинскую помощь к населению, проводить профилактическую работу со всеми членами семьи, повысить медицинскую грамотность населения и, снизив нагрузку на врача-специалиста, осуществлять более качественный мониторинг населения.

Респондентам было предложено расположить в порядке значимости организационные недостатки системы раннего выявления и диспансеризации ВМД. Данные анкетирования представлены в табл. 2.

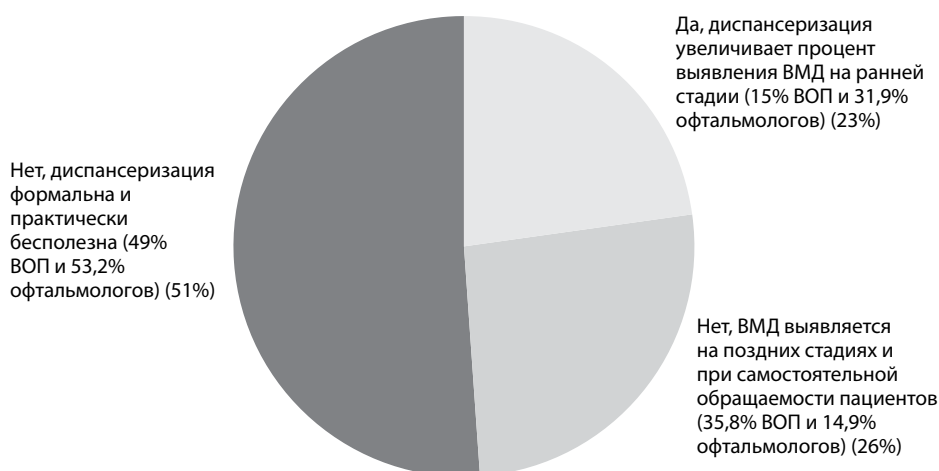


Рис. 1. Данные анкетирования респондентов при ответе на вопрос «Действующая модель профилактики и раннего выявления ВМД в рамках диспансеризации населения, на Ваш взгляд, эффективна?»

Fig. 1. Data of respondents' questioning to the question "In your opinion, is the current model of prevention and early detection of TMD within the framework of population health check-up effective?"

На открытый вопрос «Предложите мероприятия, необходимые для повышения эффективности выявления ВМД на ранней стадии и качества динамического наблюдения пациента с ВМД» респонденты отвечали сами, без предложенных вариантов (табл. 3).

Таблица 2
Данные опроса-анкетирования респондентов о недостатках диспансеризации ВМД
Table 2

Questionnaire-answer data on the shortcomings of TMD dispensaryisation

№	Недостатки диспансеризации ВМД, по мнению респондентов
1	Формальность системы диспансеризации в первичном звене здравоохранения
2	Дефицит врачей в государственных учреждениях первичного звена здравоохранения и их недостаточная квалификация
3	Недостаточное оборудование, необходимое для постановки диагноза ВМД и динамического наблюдения заболевания в первичном звене здравоохранения
4	Недостаточное время для полноценного обследования пациентов во время диспансеризации
5	Неэффективность скрининга ВМД всего населения после 40 лет
6	Отсутствие ответственности и прямой (материальной) заинтересованности в результатах раннего выявления и профилактики ВМД
7	Некачественное проведение этапов диспансеризации (углубленное обследование, динамическое наблюдение и т. д.)
8	Отсутствие оценки контроля эффективности диспансеризации и оценки этапных результатов со стороны руководства учреждений первичного звена здравоохранения

Примечание: 1 – самый значимый, 8 – наименее значимый недостаток.

Таблица 3
Предложения респондентов по повышению эффективности выявления ВМД на ранней стадии и качества динамического наблюдения пациента с ВМД
Table 3

Respondents' suggestions to improve the efficiency of early detection of TMD and the quality of dynamic follow-up of patients with TMD

№	Мероприятия, необходимые для повышения эффективности выявления ВМД на ранней стадии и качества динамического наблюдения пациента с ВМД
1	Осуществление качественной целевой и этапной диспансеризации
2	Увеличение времени, отведенного на прием лиц, у которых подозревается ВМД Увеличение времени для приема пациентов, состоящих на диспансерном учете по ВМД
3	Снижение нагрузки на врача по прикрепленному к нему объему населения Обеспечение достаточного количества врачей в ПЗЗ
4	Активное участие СВ и других врачей смежных специальностей в мероприятиях по раннему выявлению и профилактике ВМД Проведение теста Амслера населению на прикрепленных участках Рекомендации со стороны СВ лицам старше 40 лет обязательного посещения офтальмолога минимум 1 раз в год
5	Создание удобной формы с указанием в ней факторов риска каждого лица/пациента Скрининг пациентов из групп риска
6	Активное проведение просветительской работы среди населения и пациентов с ВМД, в том числе путем широкого освещения в средствах массовой информации
7	Разработка и внедрение порядка поощрения врачей с хорошими показателями по раннему выявлению, диспансеризации и профилактике ВМД
8	Специализация врачей по ВМД Наличие специализированного врача по ВМД, хотя бы в специализированных центрах
9	Обеспечение возможности мониторинга по периметрии и ОКТ Обеспечение необходимым и высокотехнологичным оборудованием
10	Совершенствование системы вызова на прием неявившихся пациентов Разработка кратности осмотра пациентов с ВМД в зависимости от стадии, компенсации и т. д.

Таким образом, ответы респондентов указывают, что в настоящее время сама диспансеризация необходима, но главными недостатками признают формальность и отсутствие условий для адекватного обследования пациентов с ВМД в государственных учреждениях ПЗЗ, поэтому и преобладает диагностика при активном обращении пациентов, т. е. пассивно.

Для детального изучения вопроса нами оценены недостатки диспансеризации и отношение респондентов к возможной коррекции диспансеризации.

Анализ ответов на вопрос «Какую стадию ВМД Вы чаще всего выявляете (впервые)?» показал, что 68 врачей (34%) диагностируют раннюю стадию (15 (14,5%) СВ и 53 (56,4%) офтальмолога); 120 врачей (60%) – промежуточную стадию (87 (82%) СВ и 33 (35,1%) офтальмолога); а 12 врачей (6%) – позднюю стадию (4 (3,5%) СВ и 8 (8,5%) офтальмологов) (рис. 2).

Преимущественное обнаружение ВМД на промежуточной стадии (60%) свидетельствует о низком качестве выявления и недостаточном охвате взрослого населения диспансеризацией.

В предложениях по улучшению мероприятий, необходимых для повышения эффективности выявления ВМД на ранней стадии и диспансеризации на уровне ПЗЗ, респонденты отмечают необходимость создания удобной формы с учетом факторов риска ВМД при диспансеризации. Однако на вопрос «Раннее выявление ВМД необходимо проводить у всего населения старше 40 лет?»:

- 132 врача (66%) ответили «да» (88 (83%) СВ и 44 (46,8%) офтальмолога);
- 68 врачей (34%) ответили «нет» (18 (17%) СВ и 50 (53,2%) офтальмологов), так как эффективнее проводить выявление в группах повышенного риска развития ВМД (рис. 3).

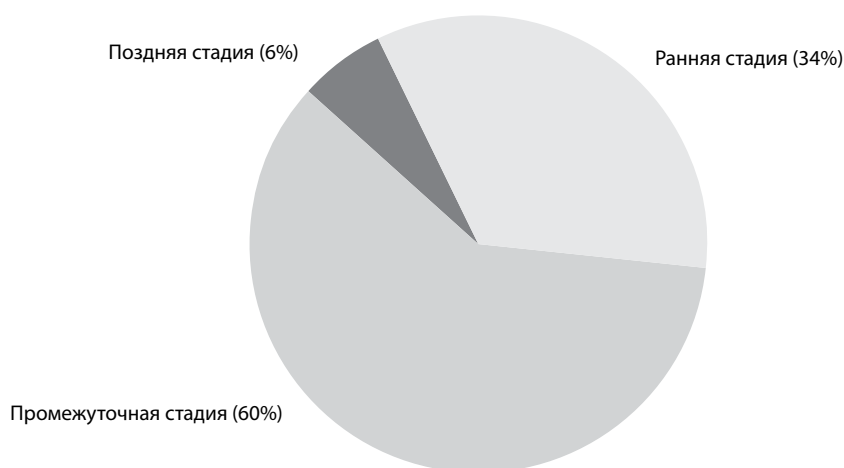


Рис. 2. Данные анкетирования респондентов на вопрос «Какую стадию ВМД Вы чаще всего выявляете (впервые)?»

Fig. 2. Data of respondents' questionnaire on the question "What stage of TMD do you most often detect (for the first time)?"

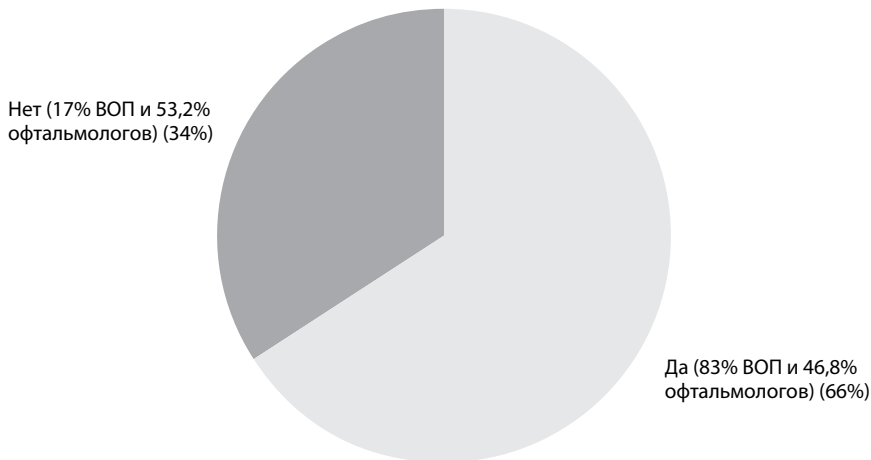


Рис. 3. Данные анкетирования респондентов при ответе на вопрос «Ранее выявление ВМД необходимо проводить у всего населения старше 40 лет?»

Fig. 3. Questionnaire data on the question "Should TMD be detected earlier in the entire population over 40 years of age?"

К сожалению, на вопрос «Вы обследуете лиц с имеющимися факторами риска ВМД в рамках диспансеризации населения старше 40 лет?» 30 СВ (28,3%) и 54 офтальмолога (57%) ответили «да», а остальные ответили «нет». Данные указывают, что 71,7% СВ и 43% офтальмологов не выявляют факторы риска ВМД и не проводят диспансеризацию в группах риска ВМД. Хотя, согласно директивным документам нашей республики, ключевым моментом совершенствования раннего диагностирования ВМД является переход от массового обнаружения к целевому, т. е. выявлять целесообразно в группах риска возникновения ВМД. Основная роль СВ на данном этапе – определить группы риска возникновения ВМД, осмотреть в объеме своих квалификационных требований и вовремя отправить к офтальмологу для более глубокого обследования. Напомним, что при ответе на вопрос о причине неэффективности диспансеризации главным недостатком почти все респонденты считали нехватку времени для адекватного осмотра пациентов с ВМД. На вопрос «Время, выделенное для осмотра пациентов с ВМД на приеме, является достаточным?» положительно ответили лишь 35% респондентов (70 человек: 29 (41,43%) СВ и 41 (58,57%) офтальмолог).

Учитывая значимость этого для офтальмологов ПЗЗ, развернутые вопросы позволили констатировать, что среднее реальное время приема – 15 минут (10–20 минут), хотя для адекватного обследования человека с подозрением на ВМД или пациента с ВМД 45 врачам (22,5%) требуется 30 минут, 133 врачам (66,5%) – 45 минут и 22 врачам (11%) – 1 час.

Анализ ответов на вопрос «Что Вы делаете при нехватке времени для полноценного осмотра?» позволил констатировать, что 166 врачей (83%) (104 СВ (62,65%) и 62 офтальмолога (37,35%)) не исполняют все необходимые манипуляции стандартного протокола обследования, а проводят только те, на которые хватает времени. Остальные 17% направляют в специализированное учреждение или обследуют пациентов за несколько посещений.

Результаты анкетирования также показали, что на углубленное обследование в специализированные учреждения в 38% (76) отправляют респондентов при затруднениях с установкой диагноза или пациентов с впервые выявленной ВМД, в 31% (62) – при недостаточном оборудовании для постановки диагноза, в 24% (48) – при недостатке навыков обследования, в остальных – при недостатке времени для полноценного осмотра.

Учитывая, что целевое выявление ВМД позволяет использовать дополнительные объективные и современные исследования у лиц с факторами риска развития, нами было изучено отношение респондентов к оптической когерентной томографии (ОКТ). Как видно из представленных ответов на вопрос «Внедрение проведения ОКТ при диспансеризации взрослого населения позволило бы увеличить выявление ВМД на ранней стадии?», 72 врача (36,0%) ответили положительно, 59 врачей (29,0%) ответили, что ВМД можно было бы выявить чаще, но больше на поздних стадиях, и 69 врачей (34,0%) ответили отрицательно – ОКТ не позволит увеличить выявляемость ранней стадии ВМД.

Неутешительным является то, что 64% респондентов считают ОКТ малоэффективным и неэффективным методом для выявления ВМД на ранней стадии. Хотя доказано, что данный метод достоверно определяет начальные изменения в области макулы. Это дает возможность предположить, что не все врачи ПЗЗ информированы о диагностических возможностях ОКТ, возможно, в связи отсутствием данного оборудования и опыта работы на нем.

Таким образом, один из важнейших этапов системы профилактики, раннего выявления и диспансеризации в ПЗЗ выполняется не на должном уровне. Поэтому необходимо совершенствование этапа выявления ВМД с алгоритмом действий и методов обследования, которые обеспечат максимальную чувствительность и могут применяться на уровне ПЗЗ.

Оценка технического оснащения учреждений ПЗЗ, в которых работают респонденты, показала, что учреждения ПЗЗ для полноценного обследования пациента с ВМД оснащены недостаточно. Однако в анкете только 82 врача (41%) считают оборудование недостаточным, а 118 врачей (59%) считают, что оборудование достаточное (табл. 4).

Таблица 4
Данные анкетирования респондентов по техническому оснащению их рабочего места
Table 4

Data of respondents' questionnaire on technical equipment of their workplace

Наименование метода / оборудования	Наличие оборудования на рабочем месте	Отсутствие оборудования на рабочем месте
Определение остроты зрения	200 (100%)	
Тонометр (Маклакова)	184 (92%)	16 (8%)
Пневмотонометр	60 (30%)	140 (70%)
Периметр	90 (45%)	110 (55%)
Компьютерный периметр	11 (5,5%)	189 (94,5%)
Щелевая лампа	89 (44,5%)	111 (55,5%)
Прямой офтальмоскоп	178 (89%)	22 (11%)
Линза для непрямой офтальмоскопии (60 дптр, 78 дптр, 90 дптр)	52 (26%)	148 (74%)
Тест Амслера	200 (100%)	

Таблица 5
Мнение респондентов о причинах несоблюдения пациентами с ВМД предписанных им рекомендаций
Table 5
Respondents’ opinion about the reasons why TMD patients do not follow the prescribed recommendations

№	Причины несоблюдения пациентами с ВМД предписанных рекомендаций
1	Недостаточная информированность пациентов о возможности потери зрения от данного заболевания
2	Халатность в отношении к своему здоровью
3	Необходимость в непрерывном наблюдении и дискомфорт в связи с необходимостью постоянно посещать врача, сидеть в очереди, обследоваться, получать процедуры и т. д.
4	Отсутствие улучшения зрительных функций на фоне лечения
5	Высокая стоимость лечения
6	Сложности с самостоятельным соблюдением режима рекомендаций (нарушения памяти, тремор, соматическое состояние и т. д.)
7	Сложности (задержки) с получением льгот на обследование, госпитализацию и лечение
8	Сложности с консультацией офтальмолога, особенно в регионах

Примечание: 1 – самая важная (частая) причина, 8 – наименее важная причина.

Вышеуказанное наводит на мысли о том, что более глубоких исследований они все равно не проводят, но техническое оснащение необходимо для адекватного обследования пациентов с ВМД. Таким образом, не все пациенты получают полноценное обследование на уровне ПЗЗ ввиду отсутствия либо необходимого оборудования, либо навыков его проведения и интерпретации.

Важным этапом стабилизации и компенсации состояния при ВМД является этап мониторинга. Учитывая, что специфического лечения ВМД не существует, данный аспект действительно важен. Некачественное динамическое наблюдение и несоблюдение пациентом предписанных ему рекомендаций сводят к минимуму все предыдущие этапы диспансеризации и результаты лечения. Данные опроса-анкетирования показывают, что врачи ПЗЗ не справляются с данной функцией ввиду ряда причин.

Респонденты посчитали главной причиной несоблюдения пациентами с ВМД предписаний врача недостаточную информированность о тяжести патологии и ее последствиях (табл. 5).

На вопрос «Вы проводите беседы с пациентом о необходимости строгого соблюдения динамического наблюдения и режима лечения, назначенного врачом?» 100% врачей ответили утвердительно. Большинство – 156 (78%) специалистов рассказывали всю информацию устно, 33 врача (16,5%) – с демонстрацией буклетов фармацевтических компаний и 14 врачей (7%) опирались на самостоятельно подобранные материалы (рис. 4).

При ответе на вопрос «Как Вы считаете, проведение просветительской работы в средствах массовой информации полезно пациентам с ВМД?» большинство (81%) считало ее необходимой, обосновывая это недостаточностью или отсутствием времени для просветительной беседы с пациентом:

- 104 врача (52%) отметили, что необходимо, так как на приеме невозможно рассказать обо всех аспектах ВМД (54 СВ (51,92%) и 50 офтальмологов (48,08%));

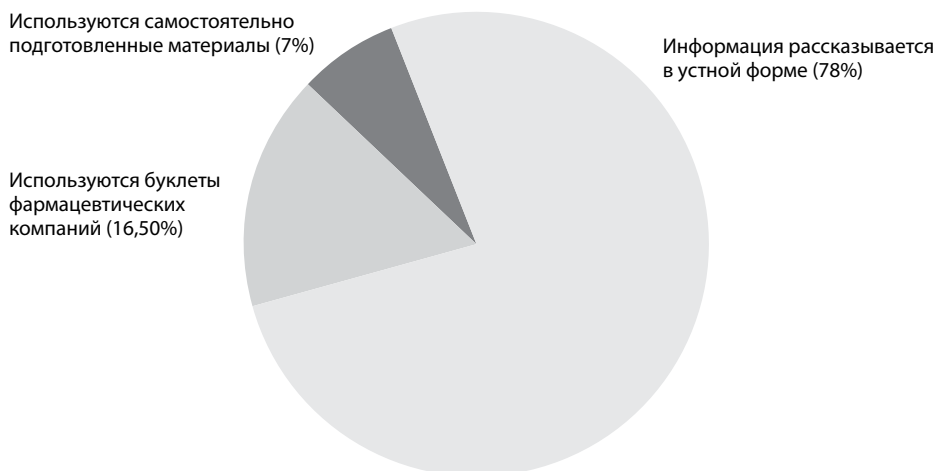


Рис. 4. Данные анкетирования респондентов при ответе на вопрос «Вы проводите беседы с пациентом о необходимости строгого соблюдения динамического наблюдения и режима лечения, назначенного врачом?»

Fig. 4. Data of respondents' questionnaires to the question "Do you hold discussions with the patient about the necessity of strict compliance with dynamic monitoring and treatment regime prescribed by the doctor?"

- 58 врачей (29%) ответили, что необходимо, так как на приеме отсутствует время для рассказа о ВМД (28 СВ (65,52%) и 38 офтальмологов (34,48%));
- 38 врачей (19%) считают, что нет необходимости, так как достаточно информации, получаемой пациентами на приеме (24 СВ (78,95%) и 6 офтальмологов (21,05%)).

Респонденты подтвердили необходимость проведения разъяснительной работы средствами массовой информации, но данные опроса-анкетирования выявили лишь 18 (9%) врачей из 200, заявивших о проведении просветительской работы: 14 (77,77%) врачей проводят при поддержке фармацевтических компаний и 4 (22,23%) врача – по собственной инициативе.

На вопрос «В случаях, когда Вы столкнулись с пациентом, потерявшим зрение в результате ВМД, это результат...» респонденты ответили так: халатности врачей – 21% (42), невыполнение пациентом рекомендаций врача – 48% (96), отсутствие необходимых материальных ресурсов на лечение – 17% (34), отсутствие необходимого оборудования по месту проживания – 14% (28). Ответственность за потерю зрения, по мнению 63,2% (67) СВ, лежит на самом пациенте ввиду невыполнения им рекомендаций врача. Несколько иной взгляд на проблему у офтальмологов, большая часть которых (43 (45,74%)) одной из причин потери зрения считают халатность врачей ПЗЗ.

Тогда как результаты анализа показали, что менее половины СВ (45 (42,45%)) считают, что отправлять лиц старше 40 лет на офтальмологическое обследование нужно только при появлении у них жалоб на зрение. Офтальмологи (84 (89,36%)) считают, что все лица старше 40 лет должны 1 раз в год проходить базовое офтальмологическое обследование, особенно лица в группах риска.



Кроме того, мы выявили, что, по мнению СВ, пациент с ранней стадией ВМД должен обследоваться у офтальмолога 1 раз в год – 35% (37), 1 раз в 6 месяцев – 30% (32), 1 раз в 3 месяца – 13% (14) и лишь 22% (23) респондентов ответили, что частота обследований у офтальмолога зависит от течения заболевания. Офтальмологи ответили иначе: 43% (40) – 1 раз в год, 12% (11) – 1 раз в 6 месяцев, 6% (6) – 1 раз в 3 месяца и лишь 39% (37) респондентов ответили, что частота обследований устанавливается офтальмологом.

Респонденты считают, что рост информированности населения и пациентов о ВМД необходим вследствие недооценки последствий ВМД и бессимптомного течения ранних стадий у большинства пациентов. Раннее диагностирование и адекватное лечение не будут эффективными при невыполнении пациентами предписаний специалиста.

Просветительные мероприятия необходимы, не подразумевают значительных затрат, но их практически нет, поэтому важным шагом в профилактике ВМД является проведение разъяснительной работы СМИ для повышения информированности населения о ВМД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге отметим, что опрос-анкетирование респондентов ПЗЗ позволил нам сформировать представление о недостатках, уровне и качестве организации раннего выявления, диспансеризации и профилактики ВМД: 43% офтальмологов и 71,7% ВОП не выявляют группы риска возникновения ВМД; отсутствует направленность на раннее выявление, так как 71% респондентов определяют ВМД при самостоятельном обращении, а не в ходе диспансеризации и лишь 34% на ранней стадии ВМД; диспансеризация населения с имеющимися факторами риска проводится лишь в 28,3% СВ и 57% офтальмологами; 83% врачей не выполняют необходимый объем исследований; не обеспечивается качественный мониторинг, только 9% врачей проводят массовую просветительскую работу; не проводится профилактика ВМД.

Организационными недостатками существующей системы раннего выявления и профилактики ВМД, по нашим данным, являются: в 65% недостаток времени для полноценного обследования; в 41% отсутствие необходимого оборудования; необоснованность направления в СЗЗ в 60,8%; недостаточная компетенция врачей; отсутствие ответственности и оценки контроля эффективности диспансеризации. В результате были сформулированы предложения по совершенствованию системы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gndoyan I.A., Petrayevsky A.V., Kuznetsova N.A., Dyatchina A.I. Monitoring of functional parameters in the patients with early stage of age-related macular degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):260–267. doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-260-267. (in Russian)
2. Ismailova S.K., Balmuhanova A.V. Current state of the problem of age-related macular dystrophy (literature review). *Vestnik KazNMI*. 2018;4:286–290.
3. Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Order №777 dated 25 December 2017 of the Minister of Health of the Republic of Uzbekistan. Form of medical document No. 294. № 294. Available at: <https://www.collegesidekick.com/study-docs/4149402>.
4. On measures to introduce fundamentally new mechanisms in the activities of primary health care institutions and further increase the effectiveness of reforms carried out in the health care system. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. UP-6110. 12.11.2020. Available at: <https://lex.uz/ru/docs/5100679>.
5. On measures to improve the organisation of the activities of primary health care institutions of the Republic of Uzbekistan. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. ПП-2857. - 29.03.2017. Available at: <https://lex.uz/docs/3177802>.

6. On comprehensive measures to radically improve the health care system of the Republic of Uzbekistan. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. УП-5590. - 7.12.2018. Available at: <https://lex.uz/ru/docs/4096199>.
7. Recommendations clinical. Age-related macular degeneration. 2019. 39 p. Available at: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-vozrastnaja-makuljarnaja-degeneratsija-utv-minzdravom-rossii/>.
8. Tuychibaeva D.M. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022;12.2:195–204. doi: 10.34883/PI.2022.12.2.027. (in Russian)
9. Zhu W., et al. Fish Consumption and Age-Related Macular Degeneration Incidence: A Meta-Analysis and Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2016;8(11):743.
10. Gheorghe A., Mahdi L., Musat O. Age-related macular degeneration. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2015;59(2):74–77.
11. Rudnicka A., et al. Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Metaanalysis. *Am. J. Ophthalmol*. 2015;160:85–93.
12. Tuychibaeva D. Epidemiological and clinical-functional aspects of the combined course of age-related macular degeneration and primary glaucoma. *Ophthalmology Journal*. 2023;(3):3–8. doi: 10.31288/oftalmolzh2023338
13. Tuychibaeva D.M. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022;12(2):195–204. doi: 10.34883/PI.2022.12.2.027
14. Tuychibaeva DM. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2022;4:12–17. doi: 10.31288/oftalmolzh202241217



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.024>



Созуракова Е.А.^{1,2}, Третьяк Е.А.³, Николаева А.А.¹ ✉, Голиков А.Р.²,
Василевич А.М.^{1,2}, Симакова И.О.^{1,2}

¹ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, Кемерово, Россия

² Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

³ Глазная клиника «Био Абсолют», Ковров, Россия

Результаты лечения открытой травмы глаза типа С за 2019–2022 гг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Созуракова Е.А., Третьяк Е.А. – научное редактирование; Николаева А.А., Василевич А.М. – анализ литературных данных, написание текста статьи; Голиков А.Р., Василевич А.М., Симакова И.О. – сбор клинического материала, систематизация и статистическая обработка данных.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 04.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: edel_86@mail.ru, alesya.nikolaeva@mail.ru

Резюме

Повреждения органа зрения и их последствия в настоящее время являются одной из главных причин инвалидности по зрению. Наибольшую значимость представляют открытые травмы глаза. По данным ретроспективного анализа архива ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» за 2019–2022 годы, из 40 человек с открытой травмой глаза (ОТГ) типа С локализация повреждения зоны I была у 25 (62,5%). Преимущественная локализация внутриглазного инородного тела (ВГИТ) ОТГ типа С была в стекловидном теле. Повреждения хрусталика отмечали почти у каждого пациента (87,5%). Ранние осложнения в виде острой реакции на травму наблюдались у 6 пациентов (15%). Из 40 пациентов с ОТГ типа С у 25 пациентов (62,5%) удаление ВГИТ проводилось трансквитреально и только у 9 пациентов (22,5%) удаление ВГИТ проводилось диасклерально. Изучение проблемы травматического повреждения органа зрения, разработка системы мероприятий по ранней диагностике осложнений и своевременному проведению лечения остается актуальной задачей в офтальмологии.

Ключевые слова: открытая травма глаза, внутриглазное инородное тело, диасклеральный метод, трансквитреальный метод, открытая травма глаза тип С, травматическая катаракта, отслойка сетчатки, гифема, гемофтальм, увеит, эндофтальмит, проникающее ранение, субатрофия глазного яблока, передняя пролиферативная витреоретинопатия

Evgenia A. Sozurakova^{1,2}, Elisaveta A. Tretyak³, Alesya A. Nikolaeva¹ ✉,
Anatoliy R. Golikov², Alina M. Vasilevich^{1,2}, Inna O. Simakova^{1,2}

¹ S.V. Belyaev's Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

³ Ophthalmology Clinic "Bio Absolut", Kovrov, Russia

Results of Treatment of Open Eye Injuries Type C for 2019–2022

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sozurakova E., Tretyak E. – scientific editing; Nikolaeva A., Vasilevich A. – analysis of literature data, writing the text of the article; Golikov A., Vasilevich A., Simakova I. – collection of clinical material, systematization and statistical processing of data.

Funding: The study had no sponsorship.

Submitted: 04.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: edel_86@mail.ru, alesya.nikolaeva@mail.ru

Abstract

Ocular trauma and its consequences are currently one of the main causes of vision loss and visual disability. The most common traumas are open eye injuries. According to a retrospective analysis of the archive of the S.V. Belyaev's Kuzbass Regional Clinical Hospital for 2019–2022, the localization of the damage zone "I" was present among 25 (62.5%) of the 40 people with OEI. The predominant localization of intraocular foreign body (IFB) OEI type C was located in the vitreous body. 87.5% of patients had lens damage. Early complications in the form of an acute reaction to injury were observed among 6 of patients (15%). The removal of IFB was performed transvitreal among 25 of 40 patients (62.5%), and diascleral type of IFB removal among 9 of patients (22.5%). Studying the problem of ocular trauma, developing a system of measures for early diagnosis of complications and timely treatment remains an important task in ophthalmology.

Keywords: open eye injuries, intraocular foreign body, diascleral method, transvitreal method, open eye injuries type C, traumatic cataract, retinal disinsertion, hyphema, hemophthalmos, uveitis, endophthalmitis, penetrating injury, subatrophy of the eyeball, anterior proliferative vitreoretinopathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Повреждения органа зрения и их последствия приводят к серьезным последствиям, таким как снижение качества жизни, самочувствия, характера труда, изменение социального статуса. В настоящее время глазной травматизм является одной из главных причин инвалидности по зрению [1–3]. Травмам органа зрения подвержена экономически активная трудоспособная часть населения, что составляет в возрастном аспекте лиц до 40 лет 87,5% [4–6]. Среди всех травм органа зрения наибольшую значимость представляют ОТГ [7–9].

При открытых травмах глаза с наличием ВГИТ важно в клиническом и прогностическом отношении определение его локализации. Для этого применяют определенные методы исследования, такие как: клиническое обследование пациента



(фокальное освещение, биомикроскопия, офтальмоскопия), рентгенологический метод (обзорная рентгенография орбиты в двух проекциях для определения наличия инородного тела (ИТ) при проникающем ранении глазного яблока, рентгенографическая локализация ИТ по Комбергу – Балтину), компьютерная томография (в сложных случаях локализации), ультразвуковой метод (для уточнения локализации и топографии ИТ, а также для уточнения сопутствующей глазной патологии) [10–14]. В заднем отрезке глаза при помощи офтальмоскопии удастся обнаружить 10–16% ВГИТ [15–18]. Преимущества компьютерной томографии перед рентгенологическим исследованием заключаются в более дифференцированном изображении различных тканей и сред организма вследствие высокой чувствительности детекторов излучения [19–23].

Травмы с наличием ВГИТ сопровождаются рядом осложнений. Согласно исследованию Laila T. Ababneh, целью которого являлась оценка воздействия травм глаза, повреждения роговицы встречались в 21,4%, склеры в 10,7%, субконъюнктивальное кровоизлияние в 34% случаев, гифема в 10,7%, катаракта в 9%. Кроме того, гемофтальм отмечался в 9% случаев, а отслойка сетчатки в 3,6% [24].

Bourke L. в своем исследовании приводит данные о частоте послеоперационной отслойки сетчатки (17%), что указывает на высокую частоту развития передней пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), приводящую к вторичным осложнениям [25].

По данным литературы, при ОТГ раневой процесс в 14–28% случаев осложняется вялотекущим увеитом, а в 12–18% развитием внутриглазной инфекции [26–28]. Частота гифема составляет 30–40%, а кровоизлияние в стекловидное тело при тяжелых ранениях – до 78% [29].

Наиболее тяжелым осложнением ОТГ является развитие травматической отслойки сетчатки, частота которой в зависимости от типа травмы колеблется от 6,8 до 36,8%. Важную роль в патогенезе патологических изменений играет не только механическое травмирующее воздействие, но и пролиферативный процесс, развивающийся через 10–14 дней после травмы, что приводит к развитию ПВР [30, 31]. В результате этого рекомендуют проведение витрэктомии в период не раньше 7 дней и не позже 10 дней после травмы [32].

Посттравматические помутнения роговицы являются одной из социальных проблем, но успешно решаются реконструкцией переднего отдела с трансплантацией роговицы глазного яблока [33]. Травматическая катаракта вследствие повреждений органа зрения при проникающих ранениях глаза встречается в 23–49% [34]. Распространенность посттравматической глаукомы в структуре вторичной глаукомы отмечается в 25–57% случаев [35].

Распространенность симпатической офтальмии является спорной, поскольку заболевание считается редким. В более поздних исследованиях сообщалось, что после травмы частота симпатической офтальмии составляет от 0,2% до 0,5% и 0,01% после внутриглазной хирургии [36].

Посттравматическая субатрофия в структуре посттравматических осложнений встречается в 10–32,9% [37].

Основными способами удаления ВГИТ являются: прямой, когда инородное тело удаляется непосредственно через рану в ходе первичной хирургической обработки, диасклеральный – удаление инородного тела через дополнительный разрез с

использованием магнита или пинцета; трансквитреальный – когда инородные тела удаляют с применением витреоретинальных технологий. Результаты витреальных операций выявили их существенные преимущества: расширились возможности удаления ИТ, расположенных ближе к экватору, уменьшился риск прямого интраоперационного повреждения сетчатки и хориоидеи, поэтому данный метод операции по извлечению осколков стали считать более перспективным по сравнению с диасклеральным [38–41]. По данным отечественных исследователей, повышение зрительных функций после удаления ВГИТ диасклеральным методом было выявлено у 3 из 10 пациентов и составило 30%, когда при трансквитреальном методе удаления ВГИТ – у 6 из 12, что составило 50% [42]. При удалении ВГИТ учитывается риск развития кровотечения или отслойки сетчатки [43, 44].

Несмотря на преимущества трансквитреального метода удаления ВГИТ, активно разрабатываются другие щадящие техники. Таким образом, тактика удаления ВГИТ требует индивидуального подхода и зависит от расположения осколка и сопутствующих осложнений. Усовершенствованные технологии, применение магнитов позволяют безопасно удалить ВГИТ из труднодоступной зоны, добиться высоких зрительных функций после оперативного лечения [44, 45].

Во всех случаях ОТГ проводится бактериологическое исследование, включающее посев с конъюнктивы и ВГИТ на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, проводится местная и системная антибактериальная, а также противовоспалительная терапия.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проанализировать случаи открытой травмы глаза типа С за 2019–2022 гг. по данным стационара ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева».

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены 40 историй болезни пациентов из архива ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» за 2019–2022 гг. с открытой травмой глаза типа С, что составило 15% от всех стационарных пациентов с травмой органа зрения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ проведен по данным архива ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева». Всего за 2019–2022 годы в стационар был госпитализирован 261 пациент с различными травмами органа зрения, из них 142 случая (54%) составили пациенты с ОТГ. ОТГ типа С была у 40 пациентов, что составило 15% от всех случаев травм за 4 года.

Из 40 пациентов было 40 мужчин и 0 женщин, возраст которых составил: >18 лет – 5%, 18–25 лет – 10%, 26–40 лет – 45%, 41–60 лет – 32,5%, старше 60 лет – 7,5%. Все случаи травм глаз были односторонними.

Время поступления пациентов от момента травмы в стационар >1 суток – 16 человек (40%), в 1-е сутки – 11 человек (27,5%), 2–3-и сутки – 6 человек (15%), 4–7-е сутки – 3 человека (7,5%), более 7 дней – 4 человека (10%). В 85% случаев травмы носили бытовой характер, в 15% – производственный.

Повреждения зоны I были у 25 человек (62,5%), II – 3 человека (7,5%), III – 12 человек (30%) среди пациентов с ОТГ типа С.

Самым часто встречающимся (90%) травмирующим агентом поверхности повреждения был металлический предмет, а именно: работа с металлом (86,11%), выстрел из газового оружия (2,77%), выстрел из пневматического оружия (2,77%), взрывная травма (5,55%), «отлетел осколок от триммера» (2,77%). Повреждения предметами быта встречались реже (10%), деревом, а именно травма веткой – 25%, рубка дров – 75%.

Из 40 человек с ОТГ локализация повреждения зоны I была у 25 (62,5%), II – 3 (7,5%), III – 12 (30%). Среди ОТГ типа С повреждения были: в пределах стенки глаза – у 34 (85%), до передней камеры – у 6 (15%), до стекловидного тела и внутренних оболочек – у 34 (85%) из 40 пациентов. Почти у каждого пациента отмечали повреждения хрусталика (87,5%). Отслойка сетчатки наблюдалась у 8 пациентов (20%). Осложнения, связанные с травмой сосудов, выявили у 17 (42,5%) пациентов: гифе-му – у 4, гемофтальм – у 13, наружное кровотечение – у 4 пациентов (табл. 1).

Осложнения в виде острой реакции на травму выявили у 6 пациентов (15%), из которых в виде увеита – 4, эндофтальмита – 2. Случаи увеита и эндофтальмита наблюдались у пациентов, госпитализированных от 2 до 5 суток от момента получения

Таблица 1
Характер повреждения структур глаза при ОТГ типа С
Table 1
Nature of damage to ocular structures in type C OEI

Локализация повреждения		Тип С, n=40 (100%)
Поверхность		
I – зона роговицы		25 (62,5%)
II – зона лимба		3 (7,5%)
III – склера		12 (30%)
В глубину		
В пределах стенки глаза		34 (85%)
До передней камеры		6 (15%)
До задней камеры		0
До стекловидного тела и внутренних оболочек		34 (85%)
Из них травмы		
Иридохрусталиковой диафрагмы, угла ПК		35 (87,5%)
СТ		34 (85%)
ЗН		0
Сосудов	Геморрагическая отслойка хориоидеи	0
	Гифема	4 (10%)
	Наружное кровотечение	4 (10%)
Острая реакция	Увеит	4 (10%)
	Эндофтальмит	2 (5%)
	Нагноение	0
	Гипер-/гипотензия	0
Отслойка сетчатки		8 (20%)
Гемофтальм		13 (32,5%)

Таблица 2
Осложнения при ОТГ типа С при различных зонах повреждения глазного яблока
Table 2
Complications of type C OEI with different areas of damage to the eyeball

	I – зона роговицы n=25	II – зона лимба n=3	III – склера n=12
Иридохрусталиковой диафрагмы, угла ПК n=35	24 (96%)	3 (100%)	8 (66,6%)
СТ n=34	19 (76%)	3 (100%)	12 (100%)
Гифема n=4	2 (8%)	1 (33,3%)	1 (8,3%)
Гемофтальм n=13	5 (20%)	3 (100%)	5 (41%)
Наружное кровотечение n=4	1 (4%)	2 (66,6%)	1 (8,3%)
Отслойка сетчатки n=8	5 (20%)	1 (33,3%)	2 (16,6%)
Увеит n=4	3 (12%)	0	1 (8,3%)
Эндофтальмит n=2	1 (4%)	0	1 (8,3%)

травмы. Все случаи осложненных инфекцией травм были у пациентов трудоспособного возраста (от 32 до 58 лет). У 5 пациентов из 6 травма была получена ударом тупым предметом по металлу. Размеры ВГИТ были 3 мм и более, и во всех случаях локализация ВГИТ наблюдалась в заднем отрезке глаза. Всем пациентам удаление ВГИТ выполнялось трансквитреальным доступом (табл. 1).

Взаимосвязи между тяжестью, характером травмы и локализацией повреждений зон глазного яблока не наблюдалось (табл. 2).

При ОТГ типа С в зоне I травматическая катаракта была у 2 пациентов из 25 (96%). Гифема и гемофтальм у данной группы наблюдались у 3/4 от всех роговичных ранений. Отслойка сетчатки у 5 пациентов (20%). Самое большое количество инфекционных осложнений пришлось на ОТГ типа С локализации зоны I – у 4 пациентов (16%): увеит – у 3 пациентов, эндофтальмит у 1 пациента. При ОТГ типа С в зоне II осложнения, связанные с травмой хрусталика и угла ПК, травмой сосудов (гемофтальм и гифема), наблюдались у 3 пациентов (100%). Отслойка сетчатки была лишь у 1 пациента (33,3%).

При ОТГ типа С в зоне III наблюдалась травматическая катаракта у 8 пациентов (66,6%). Отслойка сетчатки была у 2 пациентов (16,6%). Острая реакция на травму была у 2 пациентов (16%): увеит – у 1 пациента, эндофтальмит у 1 пациента.

Преимущественно локализация ВГИТ была в стекловидном теле. В 2/3 случаев это были ОТГ типа С локализации зоны I (см. рисунок).

По тяжести нарушения зрительных функций случаи ОТГ типа С получили следующее распределение: 1-я степень ($\text{visus} > 0,5$) – у 5 (12,5%), 2-я степень ($\text{visus} 0,4–0,2$) – у 10 (25%), 3-я степень ($\text{visus} 0,1–0,03$) – у 7 (17,5%), 4-я степень ($\text{visus} 0,02$ – правильная светопроекция) у 13 (32,5%), 5-я степень (visus – неправильная светопроекция) у 5 (12,5%) (табл. 3).



Локализация ВГИТ при ОТГ типа С
Localisation of IFB in OEI type C

Таблица 3
Острота зрения при поступлении и выписке у пациентов с ОТГ типа С
Table 3
Visual acuity on admission and at discharge in patients with type C OEI

Степень тяжести	VIS при поступлении	Кол-во при поступлении	Кол-во при выписке
1-я степень	>0,5	5 (12,5%)	14 (3%)
2-я степень	0,4–0,2	10 (25%)	9 (22,5%)
3-я степень	0,1–0,03	7 (17,5%)	6 (15%)
4-я степень	0,02–1/∞ pr. l. certa	13 (32,5%)	8 (20%)
5-я степень	1/∞ pr. l. incerta	5 (12,5%)	3 (7,5%)

Из 40 пациентов с ОТГ типа С у 25 пациентов (62,5 %) удаление ВГИТ проводилось трансквитреально и только у 9 пациентов (22,5%) удаление ВГИТ проводилось диасклерально. Среди 19 (76%) пациентов, у которых проводилось трансквитреальное удаление ВГИТ, был благоприятный исход у 17 пациентов. Среди пациентов, у которых проводилось диасклеральное удаление ВГИТ, благоприятный исход был у 8 пациентов (88,9%).

Группа пациентов (23 человека), которая обратилась за медицинской помощью и получила ее в первые сутки после травмы, имела более благоприятный исход (Vis 0,1 и выше). В группе пациентов, которая обратилась в течение 2–3 дней после травмы, было лишь 5 пациентов (12,5%) с функциональным результатом остроты зрения выше 0,1. И лишь в 2 случаях из 14 при обращении от 4-х и более суток от момента травмы получены результаты, интерпретируемые как благоприятный исход.

Таким образом, профилактика травматического поражения глаз, своевременно оказанное хирургическое и консервативное лечение открытой травмы глаза являются одними из главных составляющих для достижения благоприятного исхода.

■ ВЫВОДЫ

1. Случаи с открытой травмой глаза типа С составили 15% от всех травм за 4 года (2019–2022 гг.). Из 40 человек с открытой травмой глаза типа С локализация повреждения зоны I была у 25 человек (62,5%), II – 3 человека (7,5%), III – 12 человек (30%).
2. Преимущественная локализация ВГИТ ОТГ типа С была в стекловидном теле. В 2/3 случаев это были ОТГ типа С локализация зоны I.
3. Удаление ВГИТ трансквитреальным методом в более ранние сроки от момента травмы (1–2-е сутки) позволяет достичь более высокого функционального результата.
4. Риск развития инфекционных осложнений, таких как увеит, эндофтальмит, связан напрямую со сроками оказания высококвалифицированной медицинской помощи, локализацией и размером ВГИТ, а также способом удаления ВГИТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M., Mankibaeva R. Penetrating injury of the eye with an intraocular foreign body localized in the lens. *Orenburg Medical Bulletin*. 2006;VIII, 2 (30).
2. Volkov V. *Open eye injury*. St. Petersburg: VMedA. 2016; 280 p.
3. Sharma S., Thapa R., Bajimaya S. et al. Clinical characteristics and visual outcome, prognostic factor, visual acuity and globe survival in posterior segment intraocular foreign body at Tilganga Institute of Ophthalmology. *Nepal J. Ophthalmol.* 2018;10(19):66–72.
4. Libman E., Shakhova E. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. *Bulletin of Ophthalmology*. 2006;122(1):5.
5. Sobyenin N., Arshina Yu., Petropavlovskaya L. Analysis of the structure and outcomes of injuries to the organ of vision in patients of working age. *7 Euro Asian Conference on Ophthalmic Surgery*. Ekaterinburg. 2015, p. 148.
6. Gundorova R., Moshetova L., Maksimov I. *Abstracts of the VII Congress of Ophthalmologists of Russia*. Moscow. 2000:55–60.
7. Gundorova R., Neroev V., Kashnikov V. *Eye injuries*. M.: GEOTAR-Media. 2014. 560 p.
8. Hoskin A.K., Mackey D.A., Keay L. et al. Eye Injuries across history and the evolution of eye protection. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(6):637–643.
9. Micieli J.A., Easterbrook M. Eye and Orbital Injuries in Sports. *Clin. Sports Med.* 2017;36(2):299–314.
10. Volkov V. Modern combat eye trauma and principles of providing specialized ophthalmological care to victims. *Vestn. ophthalmology*. 2006;1:16–22.
11. Kuhn F. *Traumatology of the eyeball*. M.: Logosfera, 2011, 556 p.
12. Chentsova E., Alekseeva I., Kulikov A. *Clinical recommendations. Open eye injury: clinical picture, diagnosis, treatment. ICD-10 code/s: S 05.2, S 05.3, S 05.5, S 05.6, S 05.7. Approved at the Meeting of the Presidium of the All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists". FSBI "Moscow Scientific Research Institute of GB named after. Helmholtz" of the Russian Ministry of Health*. M. 2017. 32 p.
13. Kataeva M. *Radiation methods for diagnosing intraocular foreign bodies located in the posterior segment of the eyeball*. 2018, p. 26.
14. Gundorova R., Stepanov A., Kurbanova N. *Modern ophthalmotraumatology*. M.: Publishing house "Medicine". 2007. 256 p.
15. Anokhin A. *Diagnosis of post-traumatic foreign bodies* (PhD Thesis). M. 2005. 151 p.
16. Gundorova R., Neroev V., Kashnikov V. *Eye injuries*. M.: GEOTAR-Media. 2014. 560 p.
17. Baltin M. *X-ray diagnostics and radiotherapy in ophthalmology*. M.: Medgiz. 1958. 388 p.
18. Polyak B. *Military field ophthalmology (combat injuries organ of vision)*. 2nd ed., add. L.: Medgiz. 1957. 388 p.
19. Polyak B. *Damage to the organ of vision*. L.: Medicine. 1972. 415 p.
20. Anokhin A. *Diagnosis of post-traumatic foreign bodies* (PhD Thesis). M. 2005. 151 p.
21. Verigo E. et al. *Computed tomography in the diagnosis of wounds of the posterior pole of the eye. Treatment of post-traumatic pathology of the posterior part of the eye in victims of extreme situations: abstract. report scientific-practical conf.* M. 2004:40–42.
22. Dolmatova I., Grushin Yu., Mustafina Zh. *Computer and magnetic resonance tomography of the orbits*. Almaty. 2001. 63 p.
23. Slobodin K. *Radiation diagnostics of eye injuries: A guide for doctors*. St. Petersburg: SPbMAPO. 2007. 137 p.
24. Laila T., Ababneh, Hasan Mohidat, Heba Abdelnabi, Mohammed F. Kana'an, Nour A. Tashtush, Omar S. El-Mulki & Abdelwahab J. Aleshawi. Hospital-Based Ocular Trauma: Factors, Treatment, And Impact Outcome. *Clinical Ophthalmology*. 2019;2119–2126. doi: 10.2147/OPHT.S223379.
25. Bourke L., Bourke E., Cullinane A. et al. Clinical outcomes and epidemiology of intraocular foreign body injuries in Cork University Hospital, Ireland: an 11-year review. *Ir J Med Sci*. 2021;190:1225–1230.
26. Arkhipova L. The role of immunological studies in eye trauma and its inflammatory complications. Immune mechanisms of wound process in the eye. *Ophthalmology. Results and prospects. Materials of scientific-practical conference*. 2007:43–51.
27. Arkhipova L., Gundorova R., Kuznetsova I. *Pathogenetic treatment of post-traumatic uveitis. A manual for doctors*. M. 2002. 17 p.
28. Volik E., Arkhipova L. Features of the clinical course of the wound process in the eye. *Vesti oftalmol.* 2000;2:11–13.
29. Bolkvadze E.R. *Hemaza in the treatment of intraocular traumatic hemorrhages*. 2002. P. 3.
30. Bonnet M., Fleury J. Management of retinal detachment after penetrating eye injury. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991;229(6):539–542.
31. Stolyarenko G., Sdobnikova S., Mazurina N. *The role of vitrectomy as a basis for early prevention of retinal detachment and subatrophy of the eyeball at its severe penetrating wounds. Eroshevskie readings: abstract. All-Russian scientific and practical conference*. Samara. 1997:313–315.
32. William F. Mieler, Robert A.M. The Role and Timing of Pars Plana Vitrectomy in Penetrating Ocular Trauma. *Arch. Ophthalmol.* 1997;115(9):1191–1192.



33. Gundorova R., Neroev V., Kashnikova V. *Eye Injuries*. M.: GEOTAR-Media. 2009. 236 p.
34. Kaur A., Agrawal A. Paediatric ocular trauma. *Curr. Sci.* 2005;89(1):43–46.
35. Chaika O., Babushkin A., Khusnitdinov I. et al. Clinical case of successful surgical treatment of secondary glaucoma in patients after implantation of an artificial iridolenticular diaphragm and endothelial keratoplasty. *Point of view. East – West*. 2018;3:106–109.
36. Mackley T.A. Jr, Azar A. Sympathetic ophthalmia. Long-term follow-up. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(2):257–262.
37. Gundorova R., Neroev V., Kashnikova V. *Eye injuries*. M.: GEOTAR-Media. 2009. 361 p.
38. Dmitriev S. Vitreoretinal approach to the removal of foreign bodies from the posterior part of the eye. *Ophthalmological Journal*. 2000;2:39–45.
39. Neroev V., Gundorova R., Andreev A. Algorithm for the treatment of patients with intraocular foreign bodies localized in the vitreous. *Russian Ophthalmological Journal*. 2010;2:16–19.
40. Camacho H., Mejia L.F. Extraction of intraocular foreign bodies by pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica*. 1991;202:173–179. doi: 10.1159/000310189.
41. Garg A. *Clinical Diagnosis and Management of Ocular Trauma*. USA: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2009. 376 p.
42. Nam V., Tomenko A., Zyuzina A. Modern methods of removal of intraocular foreign bodies (IFB). *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;9(8):330.
43. Andreev A. *Development of stages and scope of surgical treatment of patients with intraocular foreign bodies in the pre- and post-equatorial zones* (PhD Thesis). M. 2012.
44. Neroev V. et al. Reactive changes in the retina and vitreous body during shrapnel trauma of the eyeball: studied by optical coherence tomography. *Ophthalmosurgery*. 2006;2.
45. Bikbov M., Serezhin I., Surkova V., Altynbaev U. Gentle methods of vitreoretinal surgery in the treatment of open shrapnel injuries of the posterior part of the eye. *Bulletin of Orenburg State University*. 2007.



Юсупов А.Ф.¹, Билалов Э.Н.²✉, Каримова М.Х.¹, Зиевиддинов М.К.¹, Орипов О.И.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Первые результаты клинического испытания разработанного диагностического комплекса «Macula vision test VR» для ранней диагностики возрастной макулярной дегенерации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн и организация исследования – Билалов Э.Н., Юсупов А.Ф.; разработка устройства – Зиевиддинов М.К.; сбор клинического материала – Орипов О.И.; статистическая обработка, работа с таблицами и графиками – Орипов О.И., Зиевиддинов М.К.; работа с текстом – Каримова М.Х.

Подана: 26.02.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: dr.ben58@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Описание первых результатов практического использования разработанного диагностического комплекса «Macula vision test VR» для раннего выявления возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Материалы и методы. Был разработан диагностический комплекс «Macula vision test VR» для ранней диагностики ВМД, который включал в себя VR-очки, джойстик и специально разработанное мобильное приложение для смартфонов. Всего было отобрано 270 пациентов с ВМД моно- или билатерального характера. Из 270 пациентов, 465 глаз с ВМД, на 285 глазах имели раннюю стадию ВМД (категория 2 по AREDS) и 180 глаз – промежуточную стадию ВМД (категория 3 по AREDS). Определение клинической информативности разработанной диагностической медицинской технологии проводилось путем сравнения ее с тестом «золотого стандарта» диагностики (в данном случае результатом ОКТ), а также традиционными методами определения контрастной чувствительности (тест Пелли – Робсона) и тестом Амслера в качестве методов сравнения.

Результаты. Результаты показали, что исследование контрастной чувствительности и наличия метаморфопсий при помощи 3D-теста Амслера на диагностическом комплексе «Macula vision test VR» имело приблизительно сходные показатели информативности, что и при использовании традиционных методов. При сравнении их эффективности по отношению к результатам ОКТ было определено, что показатели чувствительности и специфичности диагностического комплекса «Macula vision test VR» в выявлении нарушений контрастной чувствительности у пациентов с ВМД составили 90,3% и 86,7%, а показатель точности – 89,8%. Показатели 3D-теста Амслера – 88,4%, 81,3% и 87,4% соответственно.

Вывод. Диагностический комплекс «Macula vision test VR» был разработан для раннего выявления субклинических проявлений ВМД путем оценки контрастной



чувствительности и 3D-теста Амслера. Предварительные результаты указывают на перспективность этой системы в предоставлении диагностической информации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ранняя диагностика, контрастная чувствительность, тест Амслера

Yusupov A.¹, Bilalov E.² ✉, Karimova M.¹, Zieviddinov M.¹, Oripov O.²

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

The Initial Results of the Clinical Trial of the Developed Diagnostic Complex "Macula Vision Test VR" for Early Diagnosis of Age-Related Macular Degeneration

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: design and organization of the study – Bilalov E., Yusupov A.; development of the device – Zieviddinov M.; collection of clinical material – Oripov O.; statistical processing, work with tables and graphs – Oripov O., Zieviddinov M.; working with text – Karimova M.

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: dr.ben58@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To describe the initial results of the practical application of the developed diagnostic complex "Macula Vision Test VR" for early detection of age-related macular degeneration (AMD).

Materials and methods. A diagnostic complex "Macula Vision Test VR" was developed for early AMD diagnosis, consisting of VR-glasses, a joystick, and a specially designed mobile application for smartphones. A total of 270 patients with mono- or bilateral AMD were selected. Out of 270 patients, 465 eyes had early-stage AMD (category 2 according to AREDS) and 180 eyes had intermediate-stage AMD (category 3 according to AREDS). The clinical informativeness of the developed diagnostic medical technology was determined by comparing it with the "gold standard" diagnostic test (in this case, OCT results), as well as traditional methods of contrast sensitivity determination (Pelli-Robson test) and Amsler grid test as comparison methods.

Results. The results showed that the examination of contrast sensitivity and the presence of metamorphopsia using the 3D Amsler grid test on the "Macula Vision Test VR" diagnostic complex had approximately similar informativeness indicators as when using traditional methods. When comparing their effectiveness with OCT results, it was determined that the sensitivity and specificity indicators of the "Macula Vision Test VR" diagnostic complex in detecting contrast sensitivity disturbances in AMD patients were 90.3% and 86.7%, respectively, with an accuracy rate of 89.8%. The indicators of the 3D Amsler grid test were 88.4%, 81.3%, and 87.4%, respectively.

Conclusion. The "Macula Vision Test VR" diagnostic complex was developed for early detection of subclinical manifestations of AMD by assessing contrast sensitivity and the

3D Amsler grid test. Preliminary results indicate the potential of this system in providing diagnostic information.

Keywords: age-related macular degeneration, early diagnosis, contrast sensitivity, Amsler grid

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимой потери зрения у многих пациентов с заболеваниями заднего сегмента глаза. ВМД является серьезной проблемой не только для индивидуумов, но и для общества в целом, поскольку снижение зрения из-за ВМД может стать причиной негативных последствий, таких как снижение качества жизни у населения старших возрастных групп и повышение необходимости в уходе за ними [1–3]. Более того, общее старение населения означает, что количество случаев ВМД экспоненциально растет в течение последних лет. Ожидается, что число пациентов, страдающих от ВМД, увеличится глобально примерно с 200 миллионов в 2020 году почти до 300 миллионов в 2040 году [4].

По данным Янгиевой Н.Р. (2023) [5], общая заболеваемость ВМД в Узбекистане за период 2010–2019 гг. выросла в 1,8 раза и в 2019 году составила 24,45 на 100 тыс. населения, в то время как инвалидность вследствие ВМД в Узбекистане за период 2010–2019 гг. также имеет тенденцию к росту и на 2019 год составляет 3,44 на 100 тыс. населения.

Осознание значимости бремени ВМД для общества заставляет искать новые пути совершенствования методов раннего выявления данной патологии с целью рациональной и своевременной коррекции и профилактики прогрессирования заболевания.

В связи с этим, учитывая бурное развитие цифровых технологий, на сегодняшний день чрезвычайно актуальны вопросы внедрения компьютерных и мобильных технологий в виде специальных приложений, программ и интегрированных с ними портативных устройств, которые могут быть значительно более доступными для обычного населения [4, 6]. Также имеет значение то, что портативные модели специальных диагностических устройств и методов исследования могут быть доступны не только на территории специализированных медицинских учреждений (такие как оптические когерентные томографы для диагностики ВМД), но и в условиях семейных поликлиник или общественных организаций для быстрого, массового, технологического простого и, что немаловажно, экономичного скрининга ВМД.

В связи с вышеизложенным был разработан специальный диагностический комплекс для раннего выявления ВМД, основанный на наиболее распространенных функциональных исследованиях. В данной статье представлены характеристика разработанной диагностической системы и первые результаты ее испытаний на широкой выборке пациентов с ВМД.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание первых результатов практического использования разработанного диагностического комплекса «Macula vision test VR» для раннего выявления возрастной макулярной дегенерации.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза (г. Ташкент) в период с 2020 по 2023 год. Клинические испытания выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 40 лет;
- признаки начальной и промежуточной стадии ВМД (категория 2 и 3 по AREDS) на одном или обоих глазах;
- максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) выше 0,6;
- начальные помутнения хрусталика (начальная катаракта или отсутствие помутнения хрусталика).

Критерии исключения:

- признаки поздней стадии ВМД;
- ранний послеоперационный период после офтальмохирургических вмешательств;
- незрелая, зрелая, перезрелая или осложненная катаракта, глаукома, окклюзии ретинальных сосудов, воспалительные заболевания глаз, другая глазная патология, являющаяся причиной снижения зрения;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет;
- глаукома.

Наличие ВМД было подтверждено на основании результатов ОКТ. Градация ВМД основывалась на классификации AREDS (Age-Related Eye Disease Study).

Всего было отобрано 270 пациентов с ВМД моно- или билатерального характера. Распределение по полу: 79 (29,26%) мужчин и 191 (70,74%) женщина. Возраст пациентов составлял от 41 года до 75 лет (средний возраст $64,5 \pm 4,35$ года).

Из 270 пациентов, 465 глаз с ВМД, 285 глаз имели раннюю стадию ВМД (категория 2 по AREDS) и 180 глаз – промежуточную стадию ВМД (категория 3 по AREDS).

Определение клинической информативности разработанной диагностической медицинской технологии проводилось путем сравнения ее с тестом «золотого стандарта» диагностики (в данном случае результатом ОКТ), а также традиционными методами определения контрастной чувствительности (тест Пелли – Робсона) и тестом Амслера в качестве методов сравнения.

Метод статистического анализа. Статистический анализ был проведен с использованием пакета стандартных офисных программ Microsoft Office Excel 2019. В ходе анализа информативности исследований результаты диагностического теста представлялись дихотомическими («положительный» и «отрицательный» результат) в виде таблицы 2×2, на основе чего проводилось вычисление основных характеристик, которые включали чувствительность (Sensitivity), специфичность (Specificity), вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии заболевания (True negative rate), предсказательную ценность положительного результата (Positive predictive value), предсказательную ценность отрицательного результата (Negative predictive value), отношение правдоподобия положительного результата теста (Positive likelihood ratio), отношение между вероятностью положительного результата теста при наличии заболевания (TPR) и вероятностью положительного

результата теста при отсутствии заболевания, отношение правдоподобия отрицательного результата теста (Negative likelihood ratio), отношение вероятности отрицательного результата теста при наличии заболевания (False negative rate) и вероятности отрицательного результата теста при отсутствии заболевания, а также диагностическую эффективность теста или точность (Accuracy).

Характеристика разработанного диагностического комплекса для ранней диагностики сухой формы ВМД. Нами был разработан диагностический комплекс для раннего выявления ВМД, который представлял собой систему, состоящую из VR-очков, джойстика и специального мобильного приложения. Специальный джойстик может быть интегрирован к системе при помощи Bluetooth.

Диагностический комплекс получил название «Macula vision test VR» и позволяет проводить 3 вида исследований:

- оценку некорригированной остроты зрения вдаль;
 - оценку контрастной чувствительности;
 - оценку патологических изменений макулы с помощью цветной сетки Амслера.
- Внешний вид и конструкция VR-очков представлены на рис. 1.

Результаты исследований автоматически сохраняются в памяти смартфона в отдельной папке. Имеется возможность проводить динамическое сравнение результатов и обсуждать их. Вначале до проведения исследования осуществляется ввод основных паспортных данных пациента.

Для удобства пациентов после заполнения «паспортной части» автоматически проигрывается анимация, в которой объясняются ход процедуры и ряд правил для пациента.



Рис. 1. Внешний вид (слева) и конструкция устройства
Fig. 1. Appearance (left) and design of the device

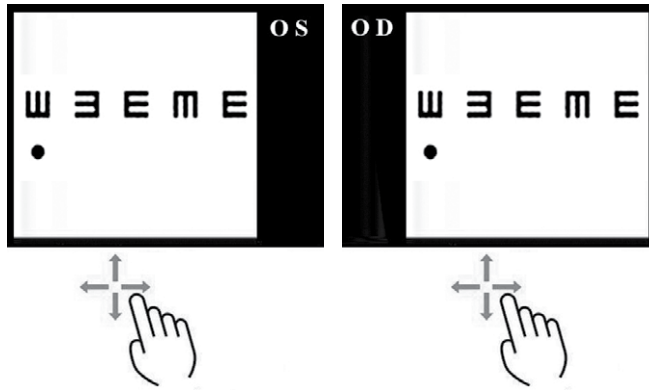


Рис. 2. Схема теста по оценке остроты зрения
Fig. 2. Schematic diagram of the test to assess visual acuity



Рис. 3. Схема теста для оценки контрастной чувствительности
Fig. 3. Schematic of the test to assess contrast sensitivity

На рис. 2, 3 показаны изображения тестов для оценки некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и определения контрастной чувствительности. При проверке программа автоматически транслирует на экране каждого глаза изображения отдельно поочередно. При оценке НКОЗ используются одинаковые оптоотипы в виде буквы «Е» и задачей обследуемого является определение направления оптоотипа и нажатие соответствующей кнопки. В конце исследования выводится заключение о НКОЗ в виде показателя в международных единицах остроты зрения.

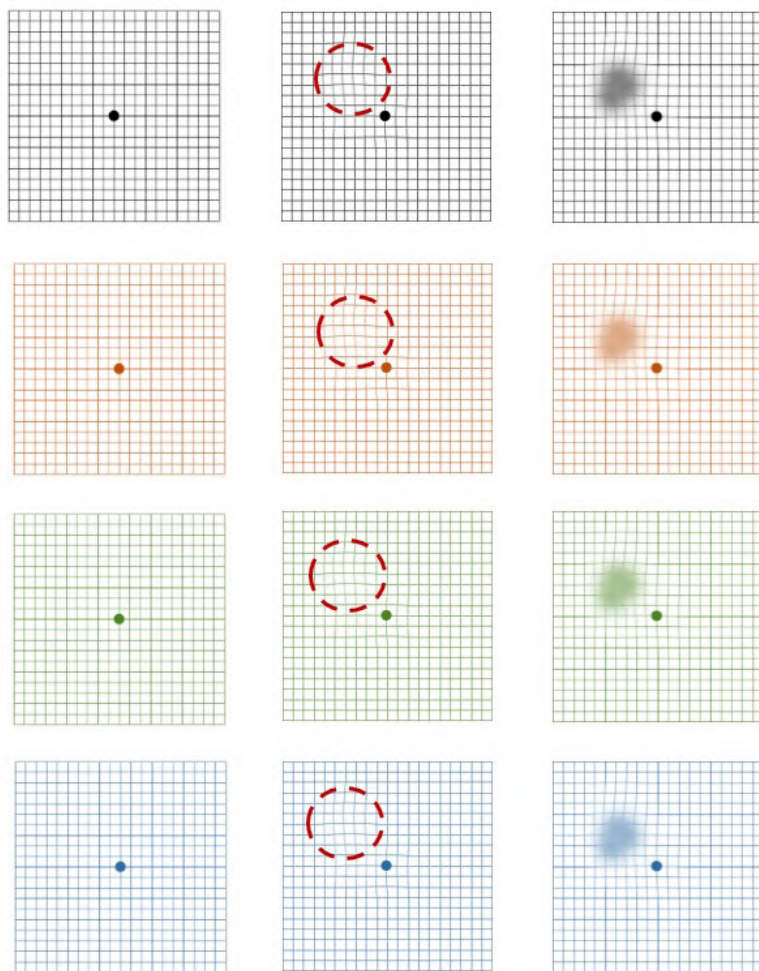


Рис. 4. Изображение сетки Амслера на «Macula vision test VR» (изображения в норме и патологии)
Fig. 4. Image of the Amsler grid on the "Macula vision test VR" (normal and pathological images)

При оценке контрастной чувствительности пациентам предоставляются оптоотипы с различной контрастностью от 0 до 100% и обследуемый с помощью джойстика выбирает один из предоставляемых вариантов.

При проведении теста Амслера на системе «Macula vision test VR» обследуемому на экране выводится 3D-сетка Амслера с разноцветными решетками: черными, красными, зелеными и синими. Сетки демонстрируются отдельно для каждого глаза. При отсутствии функциональных нарушений макулы обследуемый не будет видеть никаких изменений в структуре решеток, в случае ранних функциональных нарушений пациент будет ощущать метаморфопсии. При ощущении метаморфопсий пациент будет нажимать на соответствующую кнопку джойстика (рис. 4).

На разработанный диагностический комплекс было получено авторское свидетельство (№ DC-103/24-01, "DECO" World copyright depositary). Диагностический комплекс был одобрен и зарегистрирован этическим комитетом при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (номер регистрации № 8/8-1818).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании результатов ОКТ во всех случаях были верифицированы наличие ВМД и ее категория по классификации AREDS. Наличие основного метода, дающего возможность верифицировать наличие или отсутствие патологии, позволило провести определение количества истинно положительных (TP), истинно отрицательных (TN), ложноположительных (FP) и ложноотрицательных (FN) результатов, получаемых при исследовании пациентов при помощи диагностического комплекса «Macula vision test VR». Результаты представлены в таблице. При сравнении полученных результатов было выявлено, что они приблизительно равны результатам, полученным при использовании традиционного метода оценки контрастной чувствительности и традиционной методики теста Амслера.

На основе полученных результатов с использованием соответствующих формул был произведен расчет показателей информативности исследования в виде показателей чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного и отрицательного результатов, а также показателя точности. Результаты показали, что исследование контрастной чувствительности и наличия метаморфопсий при помощи 3D-теста Амслера на системе «Macula vision test VR» имело приблизительно сходные показатели информативности, что и при использовании традиционных методов. При сравнении их эффективности по отношению к результатам ОКТ было определено, что показатели чувствительности и специфичности системы «Macula vision test VR» в выявлении нарушений контрастной чувствительности у пациентов с ВМД составили 90,3% и 86,7%, а показатель точности – 89,8%. Показатели 3D-теста Амслера – 88,4%, 81,3% и 87,4% соответственно (рис. 5, 6).

При определении показателя отношения правдоподобия положительного результата теста было установлено, что значения результатов при использовании «Macula vision test VR» для оценки контрастной чувствительности и 3D-теста Амслера составили 6,8 и 4,7 соответственно, тогда как при использовании традиционных методов – 9,7 и 6,1. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста составило для всех исследований 0,1.

Соотношение положительных результатов проведения исследований с помощью разработанного комплекса и традиционных методик

Correlation of positive results of the studies with the help of the developed complex and traditional methods

Диагностический показатель	TP	TN	FP	FN
Нарушение контрастной чувствительности на «Macula vision test VR»	420	65	10	45
Признаки патологии при тесте Амслера на «Macula vision test VR»	411	61	14	54
Нарушение контрастной чувствительности (тест Пелли – Робсона)	423	68	7	42
Признаки патологии (тест Амслера)	413	64	11	52

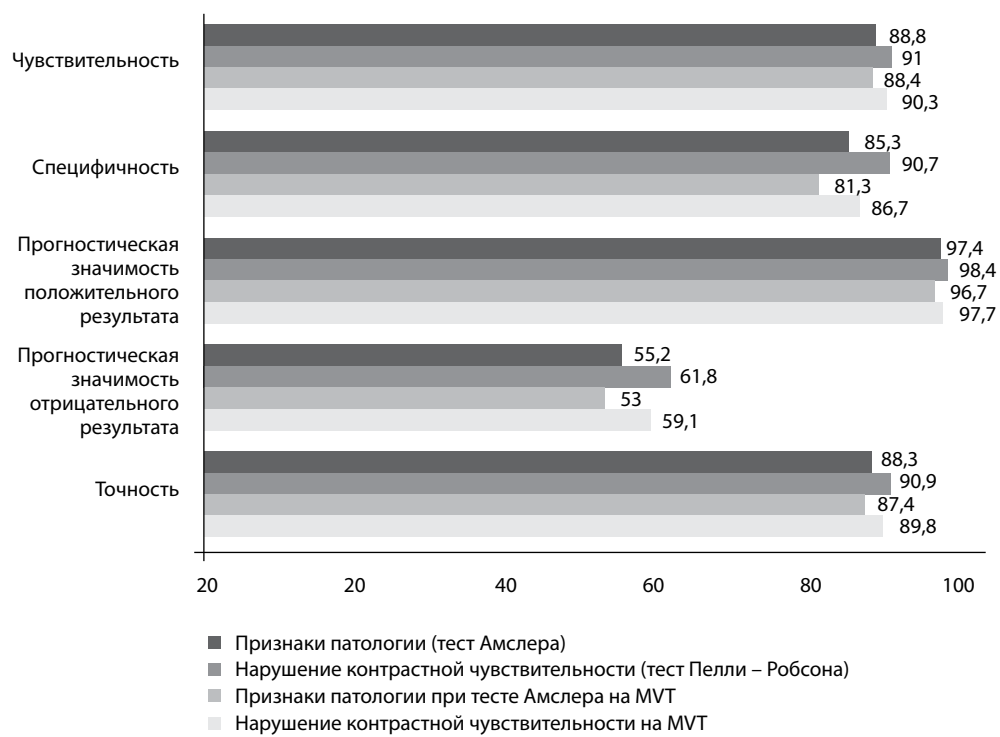


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей диагностической эффективности
Fig. 5. Comparative analysis of diagnostic efficiency indicators

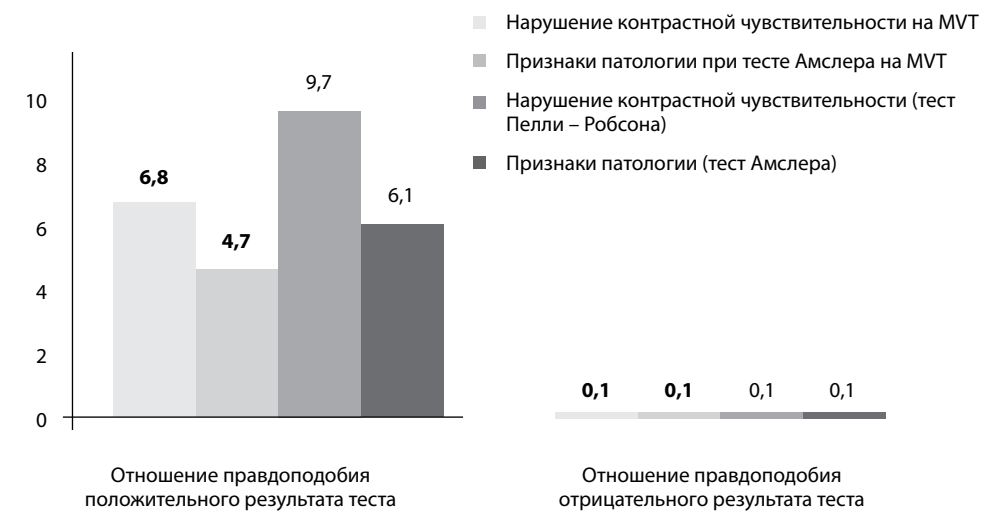


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей диагностической эффективности
Fig. 6. Comparative analysis of diagnostic efficiency indicators



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ряда исследований убедительно доказали, что оценка контрастной чувствительности и ее нарушений служит достаточно надежным функциональным методом выявления ВМД, в особенности на ранней стадии, когда обнаружение характерных морфологических изменений в области макулы в виде формирования друз возможно только при помощи специальных методов исследования [2, 3].

Использование цифровой методики 3D-теста Амслера также достаточно давно было внедрено в практику, и данная система получила достаточное признание. В частности, хорошо известна программа для проведения 3D-теста Амслера, разработанная Fink W., которая размещена в онлайн-доступе [8, 9]. В литературе удастся найти ряд исследований по разработке схожих систем для диагностики ВМД, основанных как на мобильных технологиях, так и на использовании искусственного интеллекта. В частности, в работе Sayadia S.B. (2022) [6] описано мобильное приложение для раннего выявления ВМД, которое базируется на автоматическом анализе фотографий глазного дна и обнаружения друз на макуле. В работе Yu H.J. (2021) [7] также описано устройство для мониторинга ВМД, которое может использоваться в виде мобильного приложения самостоятельно пациентами. Принцип работы связан с определением процесса неоваскуляризации на макуле. В обоих случаях приложения анализируют морфологические изменения на фотографиях глазного дна. Представленный нами диагностический комплекс базируется на функциональных исследованиях с целью выявления более ранних признаков ВМД.

Результаты нашего исследования показали, что диагностическая эффективность системы «Macula vision test VR» сходна с эффективностью традиционных методов оценки контрастной чувствительности и теста Амслера в выявлении патологии у пациентов с ранними стадиями ВМД.

Если же говорить о преимуществах предложенной методики, то нужно отметить следующее. Использование специально разработанных VR-очков нивелирует потенциальные ошибки теста, которые могут быть связаны с освещением помещения или неверным выбором дистанции. Вместе с тем VR-очки не искажают результаты теста на оценку контрастной чувствительности, что возможно при использовании определенных видов экранов. Также выполнять исследование при помощи «Macula vision test VR» может не только специалист в офтальмологии или оптометрист, но и врач другой специальности, средний медицинский персонал или даже простой обыватель, так как протокол исследования прост, дается в виде алгоритма и даже имеет специальный анимационный ролик с инструкцией выполнения. В связи с этим устройство может использовать даже сам пациент в домашних условиях. Наконец, следует также отметить то, что использование «Macula vision test VR» позволяет документировать результаты и создавать базы данных пациентов. Предложенная методика потенциально может обеспечить быстрый, массовый, технологически относительно простой, экономически доступный и качественный скрининг ВМД на ранней стадии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный диагностический комплекс «Macula vision test VR», предназначенный для раннего выявления ВМД на основе оценки контрастной чувствительности и 3D-теста Амслера, продемонстрировал достаточно многообещающие результаты

в плане диагностической информативности, что выражалось в том, что показатели чувствительности, специфичности и точности лишь незначительно уступали аналогичным показателям при традиционном выполнении указанных исследований и оказались на уровне более 85% в среднем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pameijer E.M., Heus P., Damen J.A.A., Spijker R., Hooft L., Ringens P.J., Imhof S.M., van Leeuwen R. What did we learn in 35 years of research on nutrition and supplements for age-related macular degeneration: a systematic review. *Acta ophthalmologica*. 2022;100(8):1541–1552. Available at: <https://doi.org/10.1111/aos.15191>
2. Ridder W.H., Comer G., Oquindo C., Yoshinaga P., Engles M., Burke J. Contrast Sensitivity in Early to Intermediate Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Current eye research*. 2022;47(2):287–296. Available at: <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1966478>
3. Hoffmann L., Rossouw P., Guichard M.M., Hatz K. Strongest Correlation Between Contrast Sensitivity and Morphological Characteristics in Bilateral nAMD. *Frontiers in medicine*. 2021;7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.622877>
4. Jiang B., Jiang C., Li J., Lu P. Trends and disparities in disease burden of age-related macular degeneration from 1990 to 2019: Results from the global burden of disease study 2019. *Frontiers in public health*. 2023;11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1138428>
5. Yangieva N.R. Retrospective analysis of indicators morbidity and disability due to age-related macular degeneration in the Republic of Uzbekistan over a 10-year period. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2023;13(1):46–53. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.13.1.016>. (in Russian)
6. Sayadia S.B., Elloumi Y., Kachouri R., Akil M., Abdallah A.B., Bedoui M.H. Automated method for real-time AMD screening of fundus images dedicated for mobile devices. *Medical & biological engineering & computing*. 2022;60(5):1449–1479. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02546-8>
7. Yu H.J., Kiernan D.F., Eichenbaum D., Sheth V.S., Wykoff C.C. Home Monitoring of Age-Related Macular Degeneration: Utility of the ForeseeHome Device for Detection of Neovascularization. *Ophthalmology. Retina*. 2021;5(4):348–356. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.08.003>
8. Robison C.D., Jivrajka R.V., Bababegy S.R., Fink W., Sadun A.A., Sebag J. Distinguishing wet from dry age-related macular degeneration using three-dimensional computer-automated threshold Amsler grid testing. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(10):1419–1423. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.194886>
9. Fink W., Sadun A.A. Three-dimensional computer-automated threshold Amsler grid test. *Journal of biomedical optics*. 2004;9(1):149–153. Available at: <https://doi.org/10.1117/1.1625952>

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.026>



Захарова О.А. ✉, Напалкова С.Е.
ООО «Алкон Фармацевтика», Москва, Россия

Водоградиентные контактные линзы: научные и клинические данные, лежащие в основе инновационных технологий контактной коррекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 24.04.2024

Принята: 13.05.2024

Контакты: olga.zakharova@alcon.com

Резюме

В последние десятилетия исследования и разработки Alcon фокусируются на достижении максимально бережного взаимодействия контактных линз и поверхности глаза. В результате появляются материалы, повторяющие структуру и свойства структур глазной поверхности. Чтобы добиться этого, Alcon отходит от традиционных технологий гидрогелевых и силикон-гидрогелевых материалов, соединяя в контактной линзе материалы с разными характеристиками: силикон-гидрогелевую основу и поверхность из высокогидрофильного гидрогеля. Данный подход лежит в основе создания новой категории материалов – водоградиентных контактных линз. В данном обзоре рассматриваются научные и клинические данные, лежащие в основе этих революционных инноваций.

Ключевые слова: контактные линзы, водоградиентные линзы

Olga A. Zakharova ✉, Svetlana J. Napalkova
Alcon Vision Care, Moscow, Russia

Water Gradient Contact Lenses: Scientific and Clinical Evidence Behind Breakthrough Contact Lens Technology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 13.05.2024

Contacts: olga.zakharova@alcon.com

Abstract

In recent decades, Alcon's research and development has been focused on achieving the most gentle interaction between contact lenses and the ocular surface. The result is the

development of materials that replicate the structure and properties of ocular surface structures. To accomplish this, Alcon is stepping away from traditional hydrogel and silicone hydrogel technologies by combining materials with different characteristics in one contact lens: a silicone hydrogel core and a highly hydrophilic hydrogel surface. This approach is the basis for the development of a new category of materials – water-gradient contact lenses. This review examines the scientific and clinical evidence behind these revolutionary innovations

Keywords: contact lenses, water gradient lenses

■ ВВЕДЕНИЕ

Основная идея, которая лежит в основе исследований и разработок Alcon в последнее десятилетие, – создание контактных линз, способных обеспечить максимально бережное отношение к глазной поверхности. Это невозможно без понимания того, как именно влияют мягкие контактные линзы (МКЛ) на клетки и ткани глазной поверхности.

Структура и функция слезной пленки в зоне контакта роговицы, века и контактной линзы

Слезная пленка представляет собой гелеобразную сеть муцинов, покрытую тонким слоем липидов на границе с воздухом. Микроворсинки эпителия роговицы увеличивают площадь поверхности и служат местами прикрепления связанных трансмембранных муцинов, которые, в свою очередь, соединяются с секреторными и растворимыми муцинами, образуя вязкий, скользкий гель, называемый гликокаликсом (рис. 1) [1].

Гликокаликс необходим для защиты эпителия роговицы и конъюнктивы от механических повреждений во время моргания. Человек моргает около 10–20 тысяч раз в день, создавая значительное контактное давление на эпителий. Слезная пленка должна обеспечивать надежный барьер между тканями века и роговицы, уменьшая давление и трение.

При моргании водно-муциновый гель (гликокаликс), покрывающий конъюнктиву века, скользит по гликокаликсу, покрывающему роговицу. При увеличении давления эти 2 геля могут сжиматься, увеличивая площадь контакта, что приводит к снижению давления на клетки эпителия [2]. Таким образом ткани поверхности века и роговицы надежно защищены от нежелательного контакта (рис. 2).

Введение контактной линзы в эту сложную систему способно разрушить этот хрупкий баланс: во-первых, контактные линзы (КЛ) примерно в 20–50 раз толще самой слезной пленки, во-вторых, КЛ создает на поверхности глаза 2 совершенно разные границы раздела: веко / контактная линза и контактная линза / роговица. При этом свойства поверхности линзы очень сильно отличаются от вязкого и скользкого гликокаликса (рис. 3). При прямом контакте клетка эпителия соприкасается не с мягким, податливым гликокаликсом, а с относительно жесткой поверхностью контактной линзы, что создает высокий уровень давления и приводит к раздражению чувствительных нервных окончаний и дискомфорту [2].

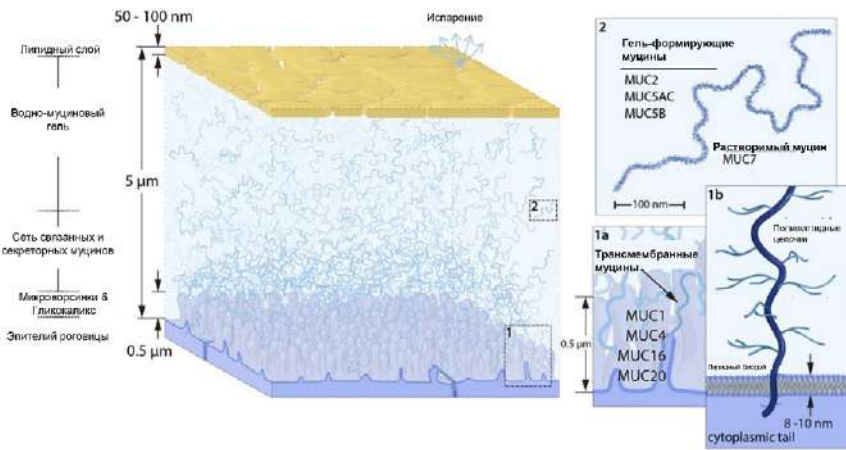


Рис. 1. Структура слезной пленки. Изображение @W.G.Sawyer
Fig. 1. Structure of the tear film. Image by @W.G.Sawyer

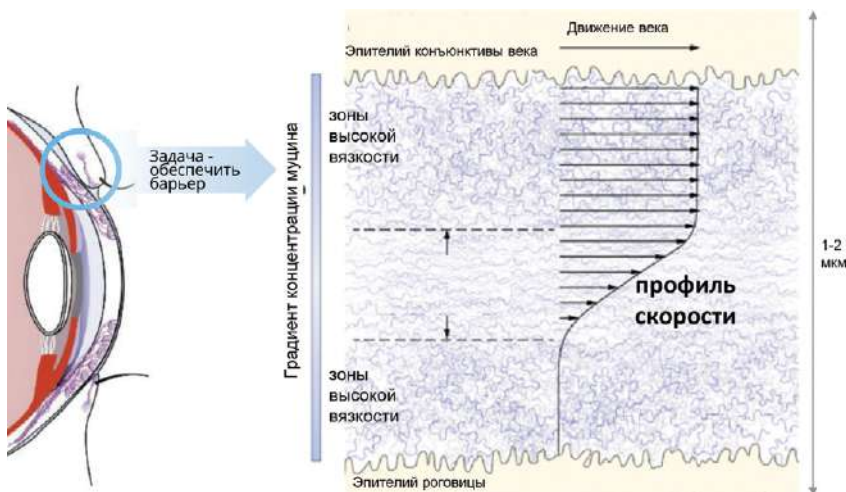


Рис. 2. Зона контакта «роговица – веко»: барьерная функция гликокаликса
Fig. 2. Contact zone "cornea – eyelid": barrier function of the glycocalyx

Реакция клеток на механическое воздействие и контактные линзы

Существует ряд клинических признаков, ассоциированных с механическим воздействием контактных линз (рис. 4). Данные осложнения связывают не только с неподходящим дизайном или посадкой контактной линзы, но и с более высоким модулем упругости полимера. Муциновые шарики, верхнее дугообразное эпителиальное прокрашивание, эрозии роговицы и папиллярный конъюнктивит являются некоторыми примерами осложнений, ассоциируемых с механическим воздействием КЛ [5]. Механическое воздействие не всегда сопровождается яркой клинической картиной, но при этом напрямую влияет на комфорт при ношении контактных линз.

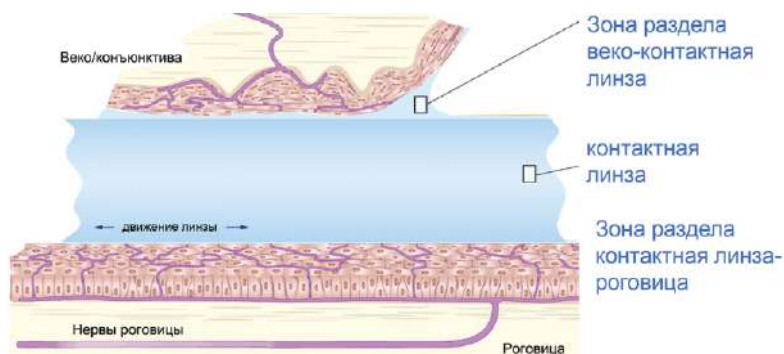
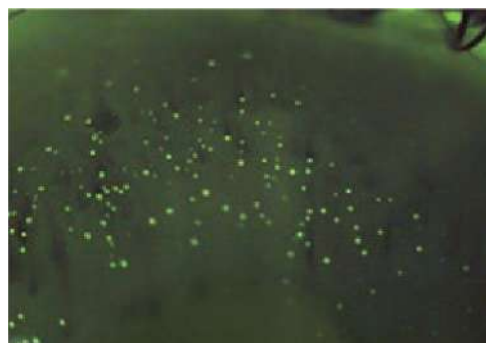
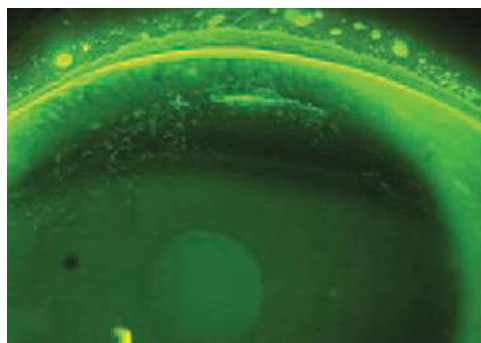


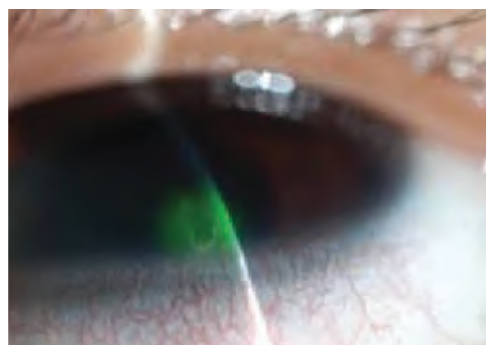
Рис. 3. МКЛ и зоны контакта с тканями глаза
Fig. 3. SCL and areas of contact with eye tissues



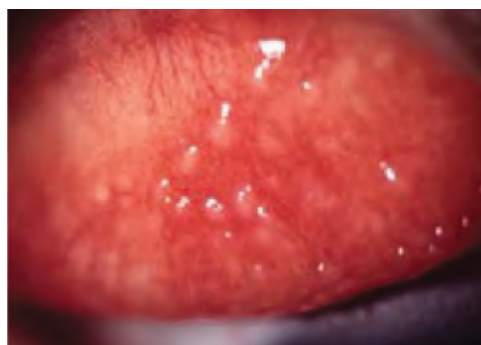
A



B



C



D

Рис. 4. Примеры осложнений, ассоциируемых с механическим воздействием КЛ: А – муциновые шарики: «отпечатки» на эпителии роговицы, заполненные флуоресцеином; В – верхнее дугообразное окрашивание эпителия (SEAL); С – эпителиальная эрозия роговицы, связанная с ношением КЛ; D – папиллярный конъюнктивит, связанный с ношением контактных линз. Подробнее читайте на сайте moiglaza.ru/hcp/

Fig. 4. Examples of complications associated with the mechanical impact of CL: A – mucin balls: "imprints" on the corneal epithelium filled with fluorescein; B – superior arcuate staining of the epithelium (SEAL); C – epithelial erosion of the cornea associated with wearing CL; D – papillary conjunctivitis associated with wearing contact lenses. Read more at moiglaza.ru/hcp/



Алкон в сотрудничестве с Университетом Флориды провели серию исследований с использованием модели клеток роговицы, благодаря которой можно в реальном времени оценивать последствия механического воздействия на клетки [1–4]. Исследования показали, что клетки способны выдержать достаточно большое прямое давление, но, если к давлению добавляется трение, клетки реагируют мгновенным повышением уровня маркеров воспаления и увеличением скорости апоптоза. При таком «скользящем» воздействии на клетки действует напряжение сдвига, или касательное напряжение. Напряжение сдвига тем выше, чем больше трение и чем сильнее давление. Данные исследования позволили сделать вывод: залог сохранности клеток глазной поверхности – уменьшение напряжения сдвига в зоне контакта линзы и тканей глаза [1–4].

Технологии производства МКЛ, нацеленные на уменьшение механического воздействия

Очевидно, что для уменьшения напряжения сдвига, вызываемого контактными линзами, необходимо приблизить характеристики поверхности линзы к свойствам гликокаликса. Увеличение влагосодержания и размера ячейки полимерной сети позволит сделать полимер более мягким, поможет снизить контактное давление и коэффициент трения. Хотя влагосодержание полимера может быть увеличено, это, как правило, делает линзы хрупкими, нестабильными и сложными в обращении.

Возникает вопрос: как увеличить влагосодержание до 80% и более, сохранив прочность материала? Развивая эту идею, компания Alcon создает новую категорию полимеров – водоградиентные контактные линзы. Они представляют собой двухфазные контактные линзы, на поверхности которых находится ультрамягкий гель с влагосодержанием 80–99%, а внутри – силикон-гидрогелевый полимер (рис. 5). Благодаря такому подходу сердцевина линзы обеспечивает прочность, удобство надевания и высокую кислородопроницаемость. А ее поверхность, которая соприкасается с веком и роговицей, по влагосодержанию, степени скользкости и мягкости близка к гликокаликсу роговицы.

Контактные линзы Dailies Total 1 (делефилкон А) имеют влагосодержание, возрастающее от 33% в сердцевине линзы до 99,6% на поверхности, а Precision 1 (верофилкон А) – от 51 до 87%. Это обеспечивает исключительно мягкое взаимодействие с тканями глаза (низкий модуль упругости поверхности) и высокую легкость скольжения (низкий коэффициент трения) [6, 7].

Оценка повреждения клеток глазной поверхности в исследовании

Для воспроизведения максимально приближенного к реальности процесса трения линзы и роговицы ученые Университета Флориды использовали биотрибометрию – измерение воздействия напряжения сдвига на монослой эпителиальных клеток *in vitro* в контролируемых условиях. Линзы помещали на покрытый мембраной зонд, который совершал 1000 циклов скольжения по эпителиальным клеткам роговицы с применением давления, имитирующего типичное нажатие века на глазную поверхность (рис. 6).

Поврежденные клетки идентифицируются при помощи красного флуоресцентного красителя – так мы можем увидеть последствия контакта поверхности КЛ и живых клеток на всем пути скольжения (рис. 6, D).

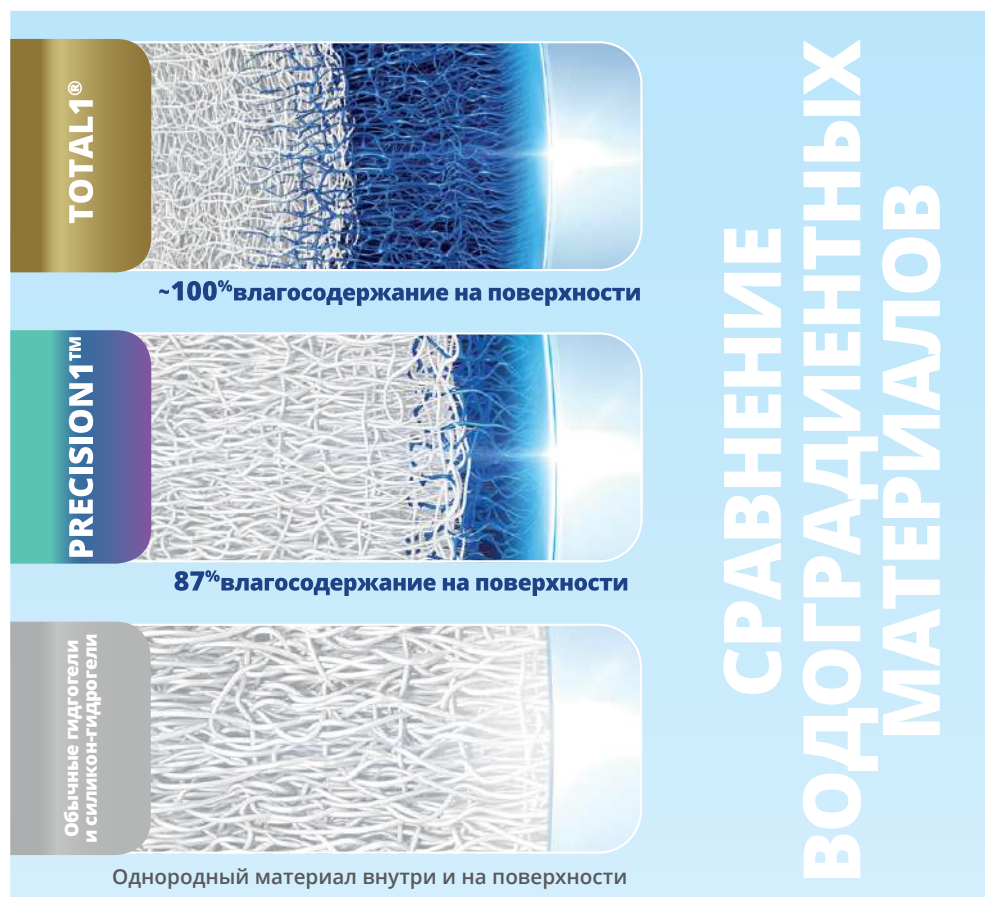


Рис. 5. Водоградиентные материалы имеют двухфазную структуру: силикон-гидрогелевая сердцевина и поверхности из высокогидрофильного геля. Обычные гидрогели и силикон-гидрогели имеют однородную структуру: полимер внутри и на поверхности имеет одинаковые свойства

Fig. 5. Water-gradient materials have a two-phase structure: a silicone hydrogel core and highly hydrophilic gel surfaces. Conventional hydrogels and silicone hydrogels have a homogeneous structure: the polymer inside and on the surface has the same properties

В исследовании оценивались 2 водоградиентных полимера: делефилкон А (Dailies Total 1) и верофилкон А (Precision 1), 2 обычных силикон-гидрогеля: сомофилкон А (Clariti 1 Day), стенфилкон А (MyDay) и гидрогелевый полимер этафилкон А (1-Day Acuvue Moist). Водоградиентные МКЛ (Dailies Total 1 и Precision 1) показали значительно меньшее количество повреждений эпителиальных клеток по сравнению с другими протестированными линзами ($p < 0,001$) (рис. 7). Фактически повреждение клеток было сопоставимо с контрольным образцом, не подвергавшимся воздействию [2].

Данные исследования также показывают, что водоградиентные МКЛ сохраняют свои свойства с течением времени и обеспечивают защиту эпителиальных клеток дольше по сравнению с линзами из гомогенных полимеров [2].

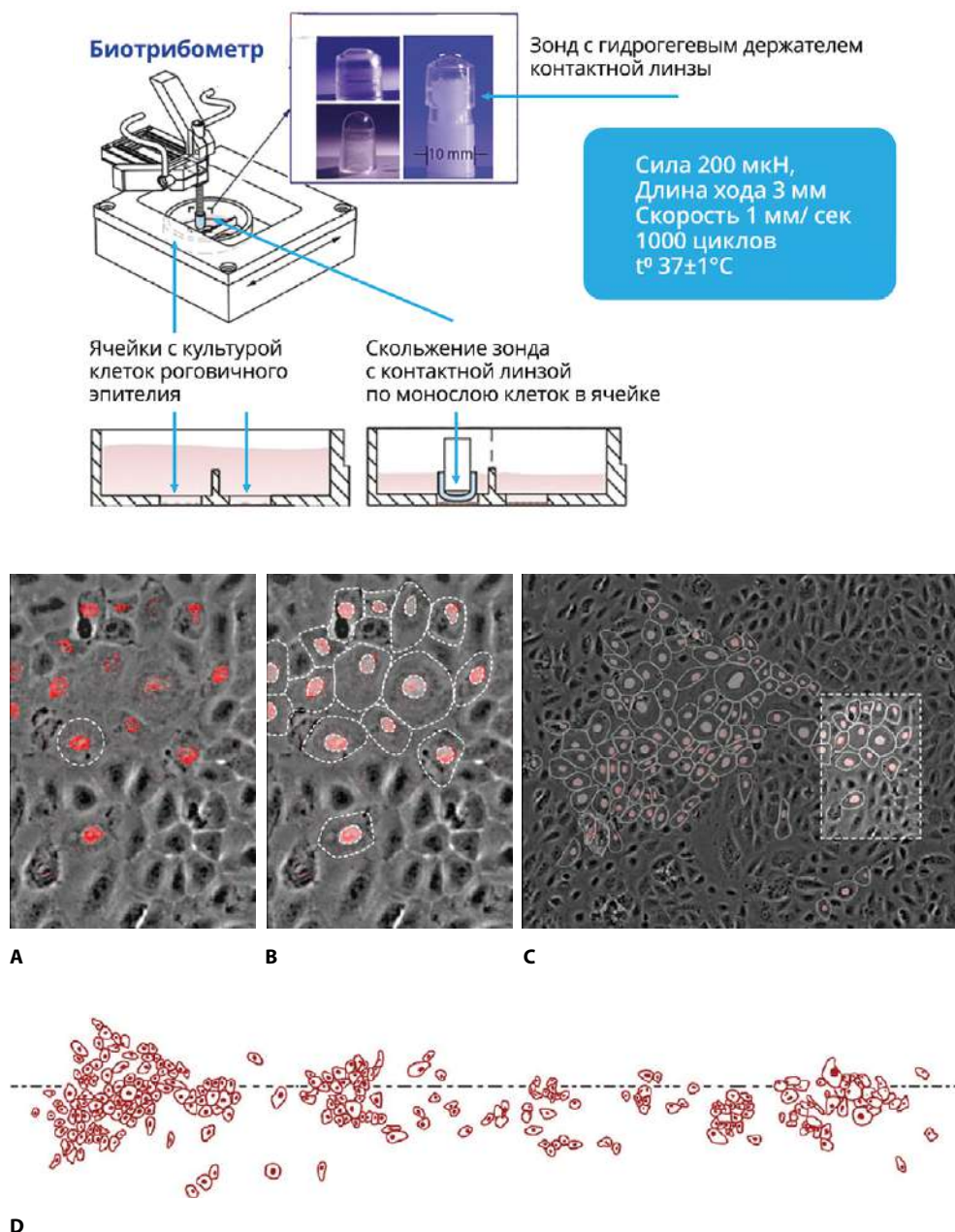


Рис. 6. Биотрибومتر: оценка механического воздействия на клетки роговичного эпителия. Идентификация поврежденных клеток в исследовании при помощи красителя пропидия йодида: А – окрашивание клеток красителем; В – их обводка; С – подсчет; D – анализ пути скольжения
Fig. 6. Biotribeometer: assessment of mechanical effects on corneal epithelial cells. Identification of damaged cells in a study using propidium iodide dye: A – staining of cells with a dye; B – their outline; C – counting; D – sliding path analysis

Клинические преимущества водоградиентных материалов

Новая технология позволила создать контактные линзы с выдающимися клиническими характеристиками. Помимо уровня комфорта, который специалист может определить самостоятельно по отзывам пациентов, исследования помогают объективно оценить ряд важнейших клинических параметров.

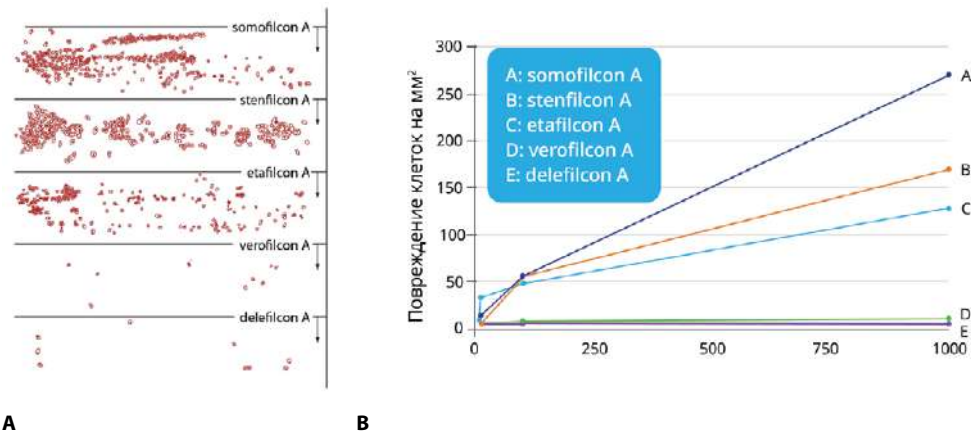


Рис. 7. Флуоресцентная микроскопия (А) и количественный анализ поврежденных клеток на квадратный миллиметр после 1000 циклов скольжения (каждый тип материала линз был протестирован трижды) (В). Зависимость количества поврежденных клеток на квадратный миллиметр контактной площади от количества циклов скольжения
Fig. 7. Fluorescence microscopy (A) and quantification of damaged cells per square millimeter after 1000 sliding cycles (each type of lens material was tested three times) (B). Dependence of the number of damaged cells per square millimeter of contact area on the number of sliding cycles

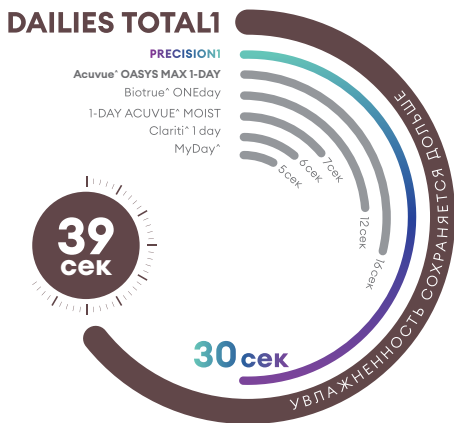


Рис. 8. In vitro среднее время разрыва слоя влаги на поверхности линзы, измеренное методом ID Drop. Водоградиентные линзы (Dailies Total 1, Precision 1) в 2–7 раз дольше сохраняют влагу на поверхности по сравнению с другими линзами (p<0,05 для всех)
Fig. 8. In vitro average time to break the moisture layer on the lens surface, measured by the ID Drop method. Water-gradient lenses (Dailies Total 1, Precision 1) retain moisture on the surface 2–7 times longer compared to other lenses (p<0.05 for all)

Водоградиентные материалы способны удерживать влагу на поверхности в среднем в 2–3 раза дольше, чем обычные гидрогели и силикон-гидрогели. Это позволяет дольше удерживать слезу на поверхности, препятствуя дегидратации линзы (рис. 8) [6–8]. Для современных пользователей, проводящих много времени с цифровыми устройствами, данное свойство может оказаться полезным: известно, что уменьшение частоты морганий при работе с мониторами является ключевой причиной дискомфорта в линзах.

Пользователи контактных линз нуждаются в инновациях:

- 50% пользователей контактных линз испытывают дискомфорт, что представляет огромный потенциал для улучшения комфортности ношения;
- 80% пациентов готовы обсудить со своим специалистом возможность улучшения характеристик контактных линз, чтобы повысить комфорт при ношении;
- 76% пользователей контактных линз готовы платить больше за инновации, которые обеспечат им лучший опыт ношения контактных линз.

Высокий уровень комфорта, который обеспечивают водоградиентные линзы, позволит увеличить удовлетворенность пациентов и уменьшить количество отказов от ношения контактных линз.

Получите больше профессиональной информации о водоградиентных контактных линзах, перейдя на сайт Клуба ПРОфессионалов МоиГлаза: moiglaza.ru/hcp/ или отсканировав QR-код.



На сайте можно найти:

- описание и технические характеристики контактных линз;
- рекомендации по подбору и таблицы пересчета;
- данные исследований и научные статьи;
- калькуляторы для диагностики дискомфорта и расчета контактных линз.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uruña, Juan & Hart, Samuel & Hood, Derek & McGhee, Eric & Niemi, Sean & Schulze, Kyle & Levings, Padraic & Pitenis, Angela. Considerations for Biotribometers: Cells, Gels, and Tissues. *Tribology Letters*. 2018;66. doi: 10.1007/s11249-018-1094-y
2. Hart, S.M., McGhee, E.O., Uruña, J.M. et al. Surface Gel Layers Reduce Shear Stress and Damage of Corneal Epithelial Cells. *Tribol Lett*. 2020;68(106). doi: 10.1007/s11249-020-01344-3
3. Pitenis AA, et al. Corneal cell friction: Survival, lubricity, tear films, and mucin production over extended duration in vitro studies. *Biotribology*. 2017.
4. Uruña JM, et al. Normal Load Scaling of Friction in Gemini Hydrogels. *Biotribology*. 2018.
5. Lin MC, Yeh TN. Mechanical complications induced by silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2013 Jan;39(1):115–24. doi: 10.1097/ICL.0b013e31827c77fd. PMID: 23271473
6. Thekveli S, et al. Structure-property relationship of deflefilcon A lenses. *Cont Lens Ant Eye*. 2012;35(suppl 1):e14.
7. Angelini T, et al. Viscoelasticity and mesh-size at the surface of hydrogels characterized with microrheology. *IOVS*. 2013;54:EAabstract 500.
8. Tucker B., et al. Characterization of the Surface Properties of a Novel Daily Disposable Silicone Hydrogel Contact Lens Poster presented at the American Academy of Optometry Annual Conference, 2019. Orlando, Florida.
9. Charlie Shi, David Cantu-Crouch, Vinay Sharma, James Wu. Characterization of a novel surface modified silicone hydrogel contact lens in fully hydrated environments. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019;60(9):6349.



Корелина В.Е.¹, Газизова И.Р.¹, Рожко Ю.И.²✉, Гончарук Е.П.¹

¹ Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Маркеры нейровоспаления у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 26.02.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: doktorchik@mail.ru

Резюме

В статье обсуждаются возможности диагностики глаукомы с помощью глиальных биомаркеров. Клетки нейроглии играют ключевую роль в развитии нейровоспаления при глаукоме. Определение активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Среди биохимических маркеров нейровоспаления активно исследуют нейроспецифические белки. Авторы анализируют имеющиеся данные о глиальных белках, используемых в лабораторной диагностике.

Протеин S100 – наиболее изученный и уже используемый в лабораторной диагностике глиальный биомаркер. При глаукоме отмечаются значительные изменения S100 β , в начале заболевания он достоверно увеличивается. Полученные данные позволяют рассматривать глиальный белок S100 β как потенциальный маркер глаукомного процесса. Нейронспецифическая энолаза при ишемии нервной ткани дает возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов. Основной миелиновый белок – маркер повреждения глиальных клеток, участвующих в миелинизации аксонов, показывает степень демиелинизации волокон. Доказанные изменения миелиновой оболочки волокон зрительного нерва при экспериментальной глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого биомаркера в доклинической диагностике глаукомного процесса. При первичной открытоугольной глаукоме также выявляют существенное снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга. Цилиарный нейротрофический фактор относится к семейству цитокинов, экспрессируется глиальными клетками, при экспериментальной глаукоме регистрируется его повышенный синтез в клетках Мюллера. Фактор некроза опухоли продуцируется астроцитами, микроглией и способствует гибели ганглиозных клеток сетчатки. При глаукоме определяют дисбаланс фактора некроза опухоли и рецепторов к нему, что позволяет предлагать этот фактор как потенциальный биомаркер глаукомного процесса. Высокая активность клеток микроглии при глаукоме сопровождается экспрессией интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10. Авторы обращают внимание на то, что цитокины и нейротрофины могут служить биомаркерами глаукомы,

но их значение для диагностики и прогнозирования заболевания должно уточняться. Сенсорный белок NLRP3 участвует в иммуннопатогенезе нейровоспаления и усилении нейродегенеративных процессов при первичной открытоугольной глаукоме, может использоваться в ранней диагностике. Современные лабораторные технологии могут позволить выйти на новый молекулярный уровень диагностики глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, нейровоспаление, биомаркеры, ганглиозные клетки сетчатки, глия, нейродегенерация, нейротрофический фактор, фактор некроза опухоли, интерлейкины

Victoria E. Korelina¹, Ilmira R. Gazizova¹, Yuliya I. Razhko² ✉, Evgeniy P. Goncharuk¹

¹ Institute of the Human Brain Named after N.P. Bekhtereva, St. Petersburg, Russia

² Republican Scientific Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Markers of Neuroinflammation in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma: Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the writing of the article.

Submitted: 26.02.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: doktorchik@mail.ru

Abstract

The article discusses the possibilities of diagnosing glaucoma using glial biomarkers. Neuroglial cells play a key role in the development of neuroinflammation in glaucoma. Determining the activity of retinal glial cells will help identify specific biomarkers of the incipient glaucomatous process. Among the biochemical markers of neuroinflammation, neurospecific proteins are being actively studied. The authors analyze the available data on some of them.

Protein S100 is the most studied glial biomarker and is already used in laboratory diagnostics. In glaucoma, significant changes in S100 β are observed. It significantly increases at beginning of disease. With a long-term glaucomatous process, the number of astrocytes decreases and S100 β decreases. Neuron-specific enolase during ischemia of nervous tissue makes it possible to judge the severity of neuronal damage. Myelin basic protein, a marker of damage to glial cells involved in axonal myelination, indicates the degree of demyelination of fibers. Proven changes in the myelin of optic nerve fibers in experimental glaucoma suggest the possibility of using this biomarker in the preclinical diagnosis of the glaucomatous process. In primary open-angle glaucoma, a significant decrease in the level of brain-derived neurotrophic factor is also detected. Ciliary neurotrophic factor belongs to family of cytokines, expressed by glial cells. In experimental glaucoma, increased synthesis of ciliary neurotrophic factor in Müller cells is recorded. Tumor necrosis factor produced by astrocytes, microglia and promotes the death of retinal ganglion cells. In glaucoma, an imbalance of tumor necrosis factor and

its receptors is determined, which allows to propose this factor as potential biomarker of the glaucomatous process. High activity of microglial cells in glaucoma is accompanied by the expression of interleukins (IL): IL-1, IL-6, IL-12, IL-10. The sensor protein NLRP3 is involved in the immunopathogenesis of neuroinflammation and the enhancement of neurodegenerative processes in primary open-angle glaucoma. Modern laboratory technologies can allow us to reach new molecular level for diagnosing glaucoma.

Keywords: glaucoma, neuroinflammation, biomarkers, retinal ganglion cells, glia, neurodegeneration, neurotrophic factor, tumor necrosis factor, interleukins

■ ВВЕДЕНИЕ

Инвалидизирующее заболевание первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) имеет огромное социальное и экономическое значение [1]. Потеря зрительных функций при глаукоме связана с прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), истончением слоя нервных волокон сетчатки и последующей атрофией зрительного нерва [2]. Распространенность глаукомы стремительно возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения планеты [3–5]. Отсутствие ярких клинических проявлений и вследствие этого поздняя диагностика заболевания в большом проценте случаев приводит к слабовидению и инвалидности по зрению [6].

Глаукома – нейродегенеративное заболевание. Экспериментальные и клинические исследования обнаруживают дегенеративные процессы при глаукоме в сетчатке, зрительном нерве и на всем протяжении зрительного пути [7–10]. Структурные изменения головного мозга при ПОУГ аналогичны таковым при ряде нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Альцгеймера и Паркинсона [11, 12]. Эти изменения коррелируют с клиническими характеристиками и тяжестью глаукомы.

Развитие нейродегенеративных процессов в настоящее время связывают с нейровоспалением. Многочисленные исследования последних лет подтверждают ключевую роль нейровоспаления в прогрессировании большинства дегенеративных процессов нервной ткани. Разнообразные патогенные факторы (метаболические, токсические, инфекционные, травматические, в том числе и хронический стресс) вызывают воспаление как защитный механизм. Иммунный ответ приводит к активации провоспалительных цитокинов, запускающих неконтролируемый процесс гибели нейронов и глии. Таким образом, нейровоспаление – многоуровневый клеточный механизм, обеспечивающий компенсаторную реакцию нервной ткани, но приводящий в последующем к нейродегенерации [13]. В развитии нейровоспаления ключевую роль играют клетки нейроглии. При нарушении гомеостаза микроглия активируется и помогает предотвратить повреждения в сетчатке, вызванные глутаматной эксайтотоксичностью. Сохраняя активность, макрофаги выбрасывают в межклеточное пространство цитокины и синтезируют матриксные металлопротеиназы, в результате чего происходит усиленный распад коллагеновых волокон решетчатой пластинки склеры и формирование глаукомной оптиконейропатии. В иммунорегуляции сетчатки также участвуют клетки макроглии (астроциты и клетки Мюллера). Астроциты вырабатывают нейротрофический фактор мозга, который способствует выживанию поврежденных нейронов. В то же время они секретируют фибриллярные белки,



восстанавливающие внеклеточный матрикс, но формирующие глиальный рубец. Это блокирует аксональный транспорт, ограничивает возможность восстановления поврежденного аксона. Активация микро- и макроглии при глаукоме предшествует потере ганглиозных клеток сетчатки.

Определение уровня активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Ранняя диагностика ПОУГ позволит противостоять необратимым последствиям. В современной литературе активно обсуждается возможность регулировать активность глии: стимулировать выброс нейротрофических факторов и подавлять ее гиперактивность [14].

Потенциальные маркеры нейровоспаления при глаукоме

Среди биохимических маркеров нейровоспаления активно исследуют уровень нейроспецифических белков. Основная часть из них является аутоантигенами, попадая в кровоток, они могут вызывать появление аутоантител.

Протеин S100 – наиболее изученный и уже используемый в лабораторной диагностике глиальный биомаркер. Его обнаруживают в цитоплазме астроцитов, шванновских клеток, адипоцитов, хондроцитов, меланоцитов. Это семейство белков считается маркером генерализованного повреждения гематоэнцефалического и гематоофтальмического барьеров, а не изолированного повреждения глии [15]. В низких концентрациях S100 β проявляет нейропротективные свойства, блокируя NMDA-рецепторы и действуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии. А при высокой концентрации он запускает синтез провоспалительных цитокинов и приводит к апоптозу нейронов [16]. Эти белки участвуют в регуляции основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с восприятием и интеграцией поступающей в нервную систему информации, влияют на связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина, серотонина, участвуют в процессах сборки цитоскелета, митозе и интерфазе клеточного цикла [17]. Также они стимулируют рост, пролиферацию, миграцию клеток, ингибируют в физиологических условиях апоптоз, активируют астроциты при повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях, что играет важную роль в репаративных процессах, стимулируя рост аксонов, дендритов, мезэнцефальных серотонинергических нейронов [18]. Таким образом, S100 – паракринный нейротрофный фактор в центральной нервной системе, влияющий на формирование мозга, пролиферацию глиальных клеток и созревание нейронов, способствует выживанию клеток в стрессовых условиях и противодействует эффектам нейротоксинов. Белок S100 наиболее изучен и часто используется в качестве маркера повреждения головного мозга в различных исследованиях. Так, его повышение отмечается при инсультах, черепно-мозговых травмах, сахарном диабете, опухолях головного мозга [15–21]. При нарушениях мозгового кровообращения повышение S100 обусловлено активацией микроглии. В ранней фазе микроглиальные клетки экспрессируют S100 и активно пролиферируют не более трех дней от момента сосудистой катастрофы. Активация микроглии и повышение S100 может считаться ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использовано как маркер ранних повреждений [22].

При болезни Альцгеймера члены семейства белков S100 были обнаружены в β -амилоиде, астроцитах и клетках микроглии. Избыток ионов Zn^{+2} приводит к

нейротоксическому эффекту, возможно, способствуя отложению β -амилоида, что способствует образованию бляшек и характерным для мозга с болезнью Альцгеймера признакам. Было обнаружено, что белки S100A6 и S100 β астроцитарного происхождения активно регулируют Zn^{+2} и препятствуют образованию бляшек (агрегации β -амилоида), хелатируя ионы цинка для ингибирования [23–25].

В диске зрительного нерва самые распространенные клетки – астроглия. S100 β в основном экспрессируется астроцитами. При глаукоме происходят значительные изменения и отложения внеклеточного матрикса, астроциты перестраивают свой цитоскелет, что совпадает с активностью астроцитов. Поэтому при глаукоме отмечаются значительные изменения S100 β , в начале заболевания он достоверно увеличивается. При длительно существующем повышении уровня внутриглазного давления количество астроцитов уменьшается, и S100 β снижается [26]. Эти данные позволяют рассматривать глиальный белок S100 β как потенциальный маркер глаукомного процесса.

Нейронспецифическая энолаза – гликолитический фермент, участвует в последнем этапе гликолиза. Определение уровня нейронспецифической энолазы при ишемическом повреждении центральной нервной системы дает возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции гематоэнцефалического барьера [27]. В настоящее время этот маркер используется для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний. Доказана его значимость при различных патологиях нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, сенильная деменция, болезнь Альцгеймера [28, 29]. Схожие изменения в нервной ткани при глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого фермента в ее диагностике.

Основной миелиновый белок – маркер повреждения олигодендроцитов, которые представляют собой группу глиальных клеток, локализующихся в центральной нервной системе и участвующих в миелинизации аксонов центральной нервной системы. Олигодендроцит наматывает свою мембрану вокруг нескольких аксонов нервных клеток, обеспечивает их изоляцию, образуя многослойную миелиновую оболочку, и возможность быстрого проведения нервного импульса. Именно при разрушении этой оболочки возрастает в сыворотке крови и спинномозговой жидкости концентрация основного миелинового белка [16]. Эксперименты на животных показали, что блокирование этого белка антителами и октапептидом вызывает воспалительный процесс в мозге и демиелинизацию [30]. Доказанные ранее в работах Корелиной В.Е. (1999), Газизовой И.Р. (2014) изменения миелиновой оболочки волокон зрительного нерва при экспериментальной глаукоме позволяют предполагать возможность использования этого биомаркера в доклинической диагностике глаукомного процесса [8, 9].

Семейство нейротропинов: фактор роста нервов, нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофины NT3 и NT4/5. Они поддерживают различные популяции нейронов в центральной нервной системе, подавая клеткам сигналы на выживание, дифференцировку или рост. Нейротропины предотвращают инициацию апоптоза в нейроне и играют важную роль в функционировании нервной системы, регенерации поврежденных нейрональных структур, увеличивают выживаемость нейронов. Нейротропины обладают трофными (обеспечивающими выживание) и



тропными (способствующими росту аксонов) свойствами, в связи с чем могут использоваться в лечении различных нейродегенеративных заболеваний и периферических нейропатий различного генеза [31, 32].

Нейротрофический фактор головного мозга – один из наиболее изученных нейротрофических факторов подсемейства нейротрофинов [33]. Источником нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке являются тромбоциты, которые связывают, депонируют и в ответ на внешние стимулы высвобождают нейротрофин [34–37]. Исследования показывают, что нейротрофический фактор мозга принимает участие в патогенезе любого поражения центральной нервной системы (нейродегенеративного, ишемического, травматического), а также в развитии психических заболеваний (шизофрении, аффективных расстройств, тревоги и депрессии) [38]. Особый интерес вызывает участие нейротрофического фактора мозга в патогенезе депрессий [39–42]. Выявлено снижение содержания этого нейротрофина у людей, страдающих депрессией, и возвращение к норме после лечения антидепрессантами [43, 44]. Такие же результаты были получены в экспериментах на животных [45]. Получение этих данных объясняется с точки зрения нейропластической теории, согласно которой депрессивные состояния обусловлены нарушением нейропластичности гиппокампа, что приводит к снижению адаптивных способностей мозга. Это доказывают и посмертные исследования у людей, страдающих депрессией, показывающие снижение объема гиппокампа и угнетение гиппокампального нейрогенеза, в котором принимает участие нейротрофический фактор мозга. Кроме того, хронический стресс приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нейротрансмиттерной серотонинергической системы и глаукоме [42]. Сведения об использовании нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера повреждения мозговой ткани противоречивы. Например, при рассеянном склерозе в одних исследованиях констатируют снижение содержания этого белка у больных по сравнению со здоровыми, а в других – повышение [46].

При болезни Альцгеймера в развернутой стадии заболевания уровень нейротрофического фактора головного мозга снижен в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости без существенных различий концентрации в этих биологических жидкостях. Степень снижения коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания. Однако на ранних стадиях определяется повышение этого нейротрофина в сыворотке крови [47]. Исследование уровня мозгового фактора у пациентов с болезнью Паркинсона выявило связь этого нейротрофина с продолжительностью заболевания и тяжестью его моторных проявлений [48].

У пациентов с хронической ишемией мозга и снижением когнитивных функций, возникающих в условиях обедненного кровотока, выявляют недостаток мозгового нейротрофического фактора в крови [49]. Примечательно, что у молодых людей снижение когнитивных функций коррелирует с повышением уровня нейротрофического фактора головного мозга, тогда как в группе представителей среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных сосудов – понижение уровня этого нейротрофина [45].

При ПОУГ выявляют существенное снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови и слезной жидкости. В начальной стадии заболевания снижение более выраженное, чем в продвинутых. При динамическом наблюдении отмечено более выраженное и быстрое прогрессирование

глаукомного процесса у пациентов с низким содержанием нейротрофина в слезной жидкости. Низкий уровень нейротрофического фактора головного мозга в слезе и сыворотке пациентов с глаукомой нормального давления может помочь в ранней диагностике глаукомы. Еще в 2011 году исследователи пришли к выводу, что определение этого показателя в сыворотке крови является надежным, быстрым и экономически выгодным методом диагностики ранней стадии ПОУГ [50].

Цилиарный нейротрофический фактор относится к семейству цитокинов, экспрессируется глиальными клетками центральной и периферической нервной системы [51]. Он проявляет свойства ростового фактора и способствует дифференцировке развивающихся нейронов и глиальных клеток, обеспечивает трофику и принимает участие в защите поврежденных нейронов [52]. Молекулы цилиарного нейротрофического фактора локализованы внутри клетки и при ее разрушении оказываются во внеклеточной среде, в результате чего концентрация этого цитокина может играть роль маркера степени деструкции нервной ткани. При экспериментальной глаукоме регистрируется повышенный синтез цилиарного нейротрофического фактора в клетках Мюллера. На фоне хронического повышения внутриглазного давления цитокин обнаруживается не только в ганглиозных клетках, но и во внутренних и наружных ядерных слоях сетчатки. Его уровень достигает пика к 7–14-му дню от начала эксперимента, а далее начинает снижаться [53]. Похожее исследование также показывает, что на поздних стадиях глаукомы количество цилиарного нейротрофического фактора снижено в значительной мере [54].

Нейротрофические факторы реализуют свои эффекты благодаря связи с рецепторами семейства тирокиназ. Самым известным и универсальным из них является фактор некроза опухоли (ФНО) [55]. Это модулятор нейровоспаления, для которого имеются убедительные доказательства участия в развитии глаукомы. ФНО α продуцируется астроцитами, микроглией и способствует гибели ганглиозных клеток сетчатки [56]. Использование специфических блокаторов ФНО α защищает от потери ганглиозные клетки сетчатки в экспериментальной модели глаукомы [57, 58]. При глаукоме определяют дисбаланс ФНО и рецепторов к нему, что позволяет предлагать этот фактор как потенциальный биомаркер глаукомного процесса [59–61]. Так, исследователи обнаружили фактор некроза опухоли в 95,4% образцов слезной жидкости пациентов с ПОУГ. ФНО был статистически значимо увеличен, и это коррелировало с уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки [62–64].

Цитокины. Основная функция цитокинов – инициировать защитные иммунные реакции и регулировать воспалительный процесс. Основные провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-1 и ИЛ-6, основной хемокин воспаления ИЛ-8. Цитокины семейства ИЛ-1 секретируются в виде белков-предшественников и активируются ферментом каспазой-1 или матриксными металлопротеиназами. ИЛ-1 считают медиатором острого и хронического воспаления. Он один из первых выделяется при повреждении нервной ткани. ФНО является синергистом цитокинов семейства ИЛ-1. Естественным антагонистом этого семейства является противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Высокая активность клеток микроглии при ПОУГ сопровождается экспрессией интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-10, которые обладают нейротоксичностью [65].

Исследователи из Китая изучали связь между циркулирующими воспалительными цитокинами и такими заболеваниями глаз, как глаукома, катаракта и возрастная



макулярная дегенерация. Выполнили двунаправленное менделевское рандомизированное исследование, в котором анализировали возможное влияние 41 воспалительного цитокина на эти самые распространенные возрастные болезни глаз. Анализ выявил шесть циркулирующих воспалительных цитокинов, связанных с риском прогрессирования глаукомы: монокин, индуцируемый гамма-интерфероном, антагонист рецептора интерлейкина-1, ИЛ-6, ИЛ-10 [66]. Цитокины и нейротрофины могут служить биомаркерами глаукомы, но их значение для диагностики и прогнозирования заболевания должно уточняться.

Роль гена NLRP3 в иммунопатогенезе нейровоспаления глаз при глаукоме изучили Балацкая Н.В. и соавт. (2023). Это мРНК-рецепторный сенсорный белок, участвующий в распознавании лигандов патогенов и эндогенных сигналов повреждения. После активации NLRP3 образует инфламмасому – комплекс, который запускает процессинг незрелых форм цитокинов про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18 и активирует пироптоз. Имеются данные, доказывающие, что формирование инфламмасом NLRP1, NLRP3 играет решающую роль в патогенезе глаукомы. Исследования показывают, что гибель ганглиозных клеток сетчатки связана с NLRP3. Эту связь обнаружили при экспериментальной глаукоме на мышах, при экспериментальной дегенерации сетчатки, сформированной у кроликов и у пациентов с ПОУГ. Высокая экспрессионная активность NLRP3 указывает на большую роль этого гена в иммунопатогенезе нейровоспаления и усилении нейродегенеративных процессов при ПОУГ и дает надежду на использование этого показателя в ранней диагностике этого заболевания [68].

Таким образом, современные лабораторные диагностические технологии позволили выйти на новый молекулярный уровень диагностики многих заболеваний. Иммунологические исследования с применением широкого спектра маркеров отражают масштаб разрушений высокодифференцированной нервной ткани – сетчатки и зрительного нерва – при глаукоме. Возможность применения глиальных биомаркеров в диагностике глаукомы нуждается в дополнительном изучении, но вселяет надежду на использование этих показателей в ранней диагностике этого тяжелого инвалидизирующего нейродегенеративного заболевания. Изменения, происходящие при любых нейродегенерациях, необратимы, поэтому раннее их выявление и профилактика становятся залогом эффективного влияния на патологический процесс.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

О сигналах, запускающих и поддерживающих процесс гибели ганглиозных клеток сетчатки при ПОУГ, нам пока известно достаточно мало. Апоптоз может быть инициирован сигнальными путями в теле и аксонах ганглиозных клеток или во внеклеточной среде. В последнее время накапливается все больше данных об участии макро- и микроглии в процессе активации и поддержания апоптоза, потому что микроглия при глаукоме оказывает сначала нейропротекторное, а затем нейротоксическое действие.

Знания нейрохимических механизмов развития нейродегенерации при глаукоме позволяют получать информацию о начале патологического процесса на доклиническом этапе. Умение оценивать уровень активности глиальных клеток сетчатки поможет выявлять специфические биомаркеры начинающегося глаукомного процесса. Ранняя диагностика глаукомы создает больше шансов попасть в

терапевтическое окно и противостоять необратимым последствиям. Возможность применения глиальных биомаркеров в диагностике глаукомы нуждается в дополнительном изучении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Egorov E., Erichev V. (eds) *National guidelines for glaucoma practitioners. Ed. 4th, revised*. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 384 p. (in Russian)
2. Brezhnev A., Egorov E., Erichev V. et al. Glaucoma «landscape» in Russia, CIS and Eastern European countries: what has changed over 15 years? *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2023;23(2):73–79. (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-2-73-79
3. European glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(1):1–169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
4. Zubasheva S., Gazizova I., Seleznev A. et al. Gender differences in glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):120–123. (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123
5. Razhko Yu., Glushnev I., Rebenok N. et al. Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases). *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2021;2(26):165–174. (in Russian)
6. Egorov E., Kuroedov A. (eds) *Primary open-angle glaucoma. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 1032 p. (in Russian)
7. Rolle T., Rossi G.C.M., Brusini P. Editorial: Glaucoma and brain: Impact of neurodegeneration on visual abilities and related biomarkers. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:919775. doi: 10.3389/fnagi.2022.919775
8. Korelina V., Gazizova I., Kuroyedov A. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(3):147–152 (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152
9. Gazizova I. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Clinical ophthalmology*. 2014;3:123–127. (in Russian)
10. Anichkov N., Korzhovsky D., Zakhraypin M. et al. The brain and open-angle glaucoma. *Practical medicine*. 2012;4(59):157–161. (in Russian)
11. Cerquera-Jaramillo M.A., Nava-Mesa M.O., González-Reyes R.E. et al. Visual features in Alzheimer's disease: from basic mechanisms to clinical overview. *Neural Plasticity*. 2018;14:2941783. doi: 10.1155/2018/2941783
12. Rozhko A. Capabilities of neuroimaging in determining the role of metabolic pathway of neurodegeneration in the pathophysiology of glaucoma. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2023;13(4):386–399. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2023.13.4.035
13. Voet S., Prinz M., van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. *Trends in Molecular Medicine*. 2019;25(2):112–123. doi: 10.1016/j.molmed.2018.11.005
14. Egorov E., Korelina V., Cherednichenko D. et al. Role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):116–121. (in Russian). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-116-121
15. Khrapov Y., Poroisky S. The role of biomarkers of brain damage in diagnosis, assessment of treatment effectiveness and prediction of outcomes of severe traumatic brain injury. *Volgograd Journal of Medical Scientific Research*. 2013;2:10–20. (in Russian)
16. Markelova E., Zenina A., Kadyrov R. Neuropeptides as markers of brain damage. *Modern problems of science and education*. 2018;5:205–215. (in Russian)
17. Krasnov A. Astrocytic proteins of the brain: structure, functions, clinical significance. *Neurological Journal*. 2012;1:37–42. (in Russian)
18. Derbeneva O. Clinical significance of protein S100 as a marker of acute cerebral injury. *Siberian Medical Journal*. 2013;2:27–31. (in Russian)
19. Lyubimova N., Toms M.G., Fu R.G. et al. Clinical significance of determining neurospecific proteins in the blood serum of patients with brain tumors. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013;10:40–42. (in Russian)
20. Novoselova M., Samoilova Y., Zhukova N. Content of neurospecific proteins in cognitive impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2014;8:46–49. (in Russian)
21. Tyrtshnaya A., Zozulya A. Effect of peripherally induced neuroinflammation on cognitive function in young and old mice. *Pacific Medical Journal*. 2014;2(56):23–26. (in Russian)
22. Singh P., Ali S.A. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: an update. *Cells*. 2022;11(15):2274. doi: 10.3390/cells11152274
23. Tian Z.Y., Wang C.Y., Wang T. et al. Glial S100A6 degrades β -amyloid aggregation through targeting competition with zinc ions. *Aging and Disease*. 2019;10(4):756–769. doi: 10.14336/AD.2018.0912
24. Hagmeyer S., Cristóvão J.S., Mulvihill J.J.E. et al. Zinc binding to S100B affords regulation of trace metal homeostasis and excitotoxicity in the brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;10:456. doi: 10.3389/fnmol.2017.00456
25. Hagmeyer S., Romão M.A., Cristóvão J.S. et al. Distribution and relative abundance of S100 proteins in the brain of the APP23 Alzheimer's disease model mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019;13:640. doi: 10.3389/fnmol.2019.00640
26. Reinehr S., Girbig R.M., Schulte K.K. et al. Enhanced glaucomatous damage accompanied by glial response in a new multifactorial mouse model. *Frontiers in Immunology*. 2023;13:1017076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1017076
27. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Experimental Eye Research*. 2017;157:20–27. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.014
28. Zhukova A., Alifirova V., Zhukova N. Neurospecific enolase as a specific marker of the neurodegenerative process. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;2:15–21. (in Russian)
29. Rossetti L., Digiuni M., Montesano G. et al. Blindness and glaucoma: a multicenter data review from 7 academic eye clinics. *PLOS ONE*. 2015;10:e0136632. doi: 10.1371/journal.pone.0136632
30. Pang I.H., Clark A.F. Inducible rodent models of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020;75:100799. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100799
31. Noristani R., Kuehn S., Stute G. et al. Retinal and optic nerve damage is associated with early glial responses in an experimental autoimmune glaucoma model. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2016;58(4):470–482. doi: 10.1007/s12031-015-0707-2
32. Sterling J.K., Adetunji M.O., Guttha S. et al. GLP-1 receptor agonist NLY01 reduces retinal inflammation and neuron death secondary to ocular hypertension. *Cell Reports*. 2020;33(5):108271. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108271
33. Shpak A., Gekht A.B., Druzhkova T. et al. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataracts. Message 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Ophthalmosurgery*. 2018;4:46–51. (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2018-4-46-51



34. Alessio P., Giuliana M., Ruggiero F. et al. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Scientific Reports*. 2019;5:17989.
35. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*. 2017;10:1089–1093. doi: 10.1038/nn1971
36. Boudewijn A.A., Indira T., Barbara F. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor: Determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle aged and elderly people. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022;13:39–47. doi: 10.3109/15622975.2010.545187
37. Alekseev V., Korelina V., Shasha Ch. Neuroprotection with the new antioxidant Rexod in experimental glaucoma. *Clinical ophthalmology*. 2008;15(3):82–83. (in Russian)
38. Shpak A., Guekht B.T., Druzhkova A. et al. The ratio of neurotrophic factors in the lacrimal fluid and aqueous humor in patients with cataract. *Ophthalmosurgery*. 2017;1:16–20. (in Russian)
39. Troshina A., Shpak A., Gekht A.B. et al. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataracts. Message 3. Glial neurotrophic factor. *Ophthalmosurgery*. 2022;4:45–50. (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-45-50
40. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Mattiuzzi C. et al. Estimating worldwide impact of low physical activity on risk of developing ischemic heart disease-related disability: an updated search in the 2019 global health data exchange (GHDx). *Medicine (Basel)*. 2022;9(11):55. doi: 10.3390/medicine9110055
41. Lee J.Y., Kim J.M., Kim S.H. et al. Epidemiologic survey committee of the Korean ophthalmological society. Associations among pregnancy, parturition, and open-angle glaucoma: Korea national health and nutrition examination survey 2010 to 2011. *Journal of Glaucoma*. 2019;28(1):14–19. doi: 10.1097/IJG.0000000000001101
42. Korelina V., Gazizova I. Age-related aspects of adherence to glaucoma therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(37):34–39. (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-37-34-39
43. Ostrovskaya R., Yagubova S., Gudasheva T. A low-molecular NGF mimetic corrects cognitive deficits and depressive symptoms in experimental diabetes. *Acta Naturae*. 2017;2(33):100–108. (in Russian)
44. Vedunova M., Sakharova T., Mitroshina E. et al. Antihypoxic and neuroprotective properties of neurotrophic factors BDNF and GDNF. *Clinical and Translational Medicine*. 2014;4:38–47. (in Russian)
45. Belousova N., Gromova O., Pepelyaev E. et al. The relationship between cognitive impairment and BDNF levels in young people. *Medicine in Kuzbass*. 2017;4:39–43. (in Russian)
46. Lobzin S., Golovkin V., Kula I.I. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as an immunomodulator in multiple sclerosis. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;1(3):774–777. (in Russian)
47. Esin R., Safina D., Khakimova A. et al. Neuroinflammation and neuropathology. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2021;121(4):107–112. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro2021121041107
48. Enciu A.M., Nicolescu M.I., Manole C.G. et al. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurology*. 2011;1:1–7.
49. Tsepilov S., Karakulova Y. Blood neurotrophins in chronic cerebral ischemia. *Perm Medical Journal*. 2016;6:60–65. (in Russian)
50. Ghaffariyeh A., Honaripisheh N., Heidari M.H. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optometry and Vision Science*. 2011;1:80–85.
51. Sleeman M.W., Anderson K.D., Lambert P.D. et al. The ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTFR alpha. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 2000;74:265–272.
52. Kamenskikh I., Sidelnikova V. Regulation of neurodegenerative processes in primary open-angle glaucoma. *Nanomaterials and nanotechnologies: problems and prospects*. 2013;2:42. (in Russian)
53. Wu Q., Zhang M., Song B.W. et al. Expression of ciliary neurotrophic factor after induction of ocular hypertension in the retina of rats. *Chinese Medical Journal*. 2007;120:1825–1829.
54. Yu S., Tanabe T., Yoshimura N. A rat model of glaucoma induced by episcleral vein ligation. *Experimental Eye Research*. 2006;83(4):758–770.
55. Erichev V., Petrov S., Subbot A. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal Glaucoma*. 2017;16(1):87–101. (in Russian)
56. Wiggs J.L. Glaucoma genes and mechanisms. *Progress in Molecular Biology and Translation Science*. 2015;134:315–342. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.008
57. Cueva Vargas J.L., Osswald I.K., Unsain N. et al. Soluble tumor necrosis factor alpha promotes retinal ganglion cell death in glaucoma via calcium-permeable AMPA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(35):12088–12102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1273-15.2015
58. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: a new opportunity. *Experimental Eye Research*. 2017;157:20–27. doi: 10.1016/j.exer.2017.02.014
59. Wiggs J.L., Pasquale L.R. Genetics of glaucoma. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(R1):21–27. doi: 10.1093/hmg/ddx184
60. Fingert J.H., Robin A.L., Scheetz T.E. et al. Tank-binding kinase 1 (TBK1) gene and open-angle glaucomas (an American ophthalmological society thesis). *Transaction of the American Ophthalmological Society*. 2016;114:6–11.
61. Ramirez A.I., de Hoz R., Salobrar-Garcia E. et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
62. Barycheva L., Kakulia D., Minasyan M. Tear fluid cytokines as potential biomarkers of primary open angle glaucoma. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2023;18(3):303–305. (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2023.18071
63. Csősz É., Deák E., Tóth N. et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio*. 2019;9(5):1020–1028. doi: 10.1002/2211-5463.12637
64. Auler N., Tonner H., Pfeiffer N. et al. Antibody and protein profiles in glaucoma: screening of biomarkers and identification of signaling pathways. *Biology (Basel)*. 2021;10(12):1296. doi: 10.3390/biology10121296
65. Tezel G. Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022;87:100998. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100998
66. Teng M., Wang J., Su X. et al. Causal associations between circulating inflammatory cytokines and blinding eye diseases: a bidirectional mendelian randomization analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024;16:1324651. doi: 10.3389/fnagi.2024.1324651
67. Balatskaya N., Gavrilova T., Kinkulkina A. et al. The role of NLRP3 in the immunopathogenesis of neurodegenerative eye diseases. *Russian Immunological Journal*. 2023;26(4):485–490. (in Russian). doi: 10.46235/1028-7221-13985-RON



Башкатова И.А.¹, Щигарева С.О.¹, Громакина Е.В.²✉, Янченко Т.В.¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беяева, Кемерово, Россия

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Метастаз рака молочной железы в хориоидею (сравнительное описание двух клинических случаев)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Подана: 19.03.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: gromakin1959@mail.ru

Резюме

Введение. Своевременная диагностика метастазов в хориоидею важна, поскольку свидетельствует о манифестации генерализации злокачественного процесса. Выживаемость всех пациентов с увеальными метастазами рака молочной железы составляет 65% через 1 год, 34% через 3 года и 24% через 5 лет наблюдения.

Цель. Провести анализ клинических симптомов метастаза в хориоидею.

Материалы и методы. Представлены данные инструментального, аппаратного обследования двух пациентов, имеющих онкологический анамнез (рак молочной железы), с установленным диагнозом метастаза в хориоидею.

Результаты. У обеих пациенток выявлен метастаз в хориоидею после мастэктомии: спустя 7 лет в первом случае и 2 года – во втором. Оценка офтальмоскопической картины метастаза в первом случае не вызывала трудности вследствие обширности очага, его плоскостного роста, наличия характерной окраски «шкура леопарда» и серозной отслойки сетчатки. Во втором случае обнаружение метастаза оказалось случайной находкой при осмотре глазного дна по поводу возрастной макулярной дегенерации и было подтверждено только результатами оптической когерентной томографии сетчатки.

Заключение. Сравнительный анализ двух клинических случаев свидетельствует, во-первых, о целесообразности регулярного обследования пациентов при отягощенном онкологическом анамнезе (мастэктомия в анамнезе) в сроки через год после операции; во-вторых, об информативности оптической когерентной томографии в качестве метода диагностики при начальных стадиях метастаза в хориоидею, что позволяет своевременно провести коррекцию лечения у онколога.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатическое поражение хориоидеи, диагностика



Bashkatova I.¹, Shchigareva S.¹, Gromakina E.²✉, Yanchenko T.¹

¹ S.V. Belyaev's Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Metastasis of Breast Cancer to the Choroid (Comparative Description of Two Clinical Cases)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the writing of the article.

Financial disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Submitted: 19.03.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: gromakin1959@mail.ru

Abstract

Introduction. Timely diagnosis of metastases in the choroid is important because it indicates the manifestation of the generalization of the malignant process. The survival rate of all patients with uveal metastases of breast cancer is 65% after 1 year, 34% after 3 years and 24% after 5 years of follow-up.

Purpose. To analyze the clinical symptoms of metastases in the choroid.

Materials and methods. The data of instrumental, hardware examination of two patients with an oncological history (breast cancer) with an established diagnosis of choroid metastasis are presented.

Results. Both patients had metastasis to the choroid after mastectomy after 7 years in the first case and 2 years in the second. Evaluation of the ophthalmoscopic picture of metastasis in the first case did not cause difficulties due to the vastness of the lesion, its planar growth, the presence of a characteristic "leopard skin" coloration and serous retinal detachment. In the second case, the detection of metastasis turned out to be a random finding when examining the fundus for age-related macular degeneration and was confirmed only by the results of optical coherence tomography of the retina.

Conclusion. A comparative analysis of two clinical cases indicates, firstly, the expediency of regular examination of patients with a burdened oncological history (a history of mastectomy) within a year after surgery; secondly, the informative value of optical coherence tomography as a diagnostic method in the initial stages of metastasis, which allows timely correction of treatment by an oncologist.

Keywords: breast cancer, choroidal metastasis, diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Современные методы лучевой, гормональной, биологической и химиотерапии в комбинации с радикальной мастэктомией дают возможность увеличить продолжительность жизни пациента с диагнозом рака молочной железы, включая IIIB и IV стадию заболевания. По мнению исследователей, метастатический рак в сосудистой оболочке глаза является наиболее часто встречающейся интраокулярной злокачественной опухолью [1–3]. Метастазирование в сосудистую оболочку глаза происходит гематогенным путем, и из всех отделов сосудистой оболочки чаще всего поражается

хориоидея – в 76,3–94% случаев [1–7]. Изолированные глазные метастазы при раке молочной железы наблюдали в 33% случаев [8]. В случаях, где первым системным метастатическим очагом служила сосудистая оболочка глазного яблока, локализацию в хориоидею имели 85% пациентов с раком молочной железы, в радужную оболочку – 3%, в цилиарное тело – менее 1% [9]. Сроки обнаружения метастаза рака молочной железы в хориоидею варьировали от 8 до 137 месяцев (медиана 52,9+33,4) [4]. По данным других авторов, медиана составила 57,5 месяца [10]. Частота и сроки появления увеальной локализации метастазов рака молочной железы зависят от пола и стадии заболевания [11]. Клиническая (офтальмоскопическая) картина метастаза в хориоидею в 91,4% случаев характеризуется различными «маскарадными» симптомами, имитирующими чаще всего отслойку сетчатки (21,4%), хориоретинит (10,0%), возрастную макулярную дегенерацию (8,6%), центральную серозную хориоретинопатию (5,7%) [4]. Однако на ранних стадиях метастаз в хориоидею выглядит как желтовато-беловатый рыхлый очаг с нечеткими границами. По мере роста очага поверхность сетчатки в области метастатического поражения может иметь пеструю окраску либо вид по типу «шкур леопарда»; со временем появляется вторичная отслойка сетчатки не только над новообразованием, но и в отдалении от него [3, 12–14]. Для хориоидальных метастазов рака молочной железы характерно увеличение опухоли по площади при незначительном росте в высоту – «стелющаяся опухоль» [3]. В 23–30% случаев метастазы имеют мультифокальный рост в хориоидею, причем это происходит чаще при раке молочной железы [1, 5, 15]. До 1/3 онкологических пациентов имеют билатеральное поражение [2, 3, 5, 13], двустороннее развитие метастазов наблюдается чаще при раке молочной железы [1, 15]. Своевременная диагностика метастазов в хориоидею важна, поскольку свидетельствует о манифестации генерализации злокачественного процесса. Выживаемость пациентов с увеальными метастазами рака молочной железы составляет 65% через 1 год, 34% через 3 года и 24% через 5 лет наблюдения [9]. Изучение разнообразных клинических проявлений метастаза рака молочной железы имеет ценность для сохранения зрения и витального прогноза пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ клинических симптомов метастаза в хориоидею.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены данные инструментального, аппаратного обследования двух пациентов, имеющих в онкологическом анамнезе рак молочной железы, с установленным диагнозом метастаза в хориоидею.

Пациентка К., 60 лет. Обратилась к офтальмологу с жалобами на снижение зрения правого глаза в виде затуманивания, метаморфопсии (ноябрь 2010 г.). В 2003 г. оперирована по поводу рака молочной железы (радикальная мастэктомия) с радикальным курсом дистанционной лучевой терапии на область молочной железы, 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) в послеоперационном периоде. Принимала препарат тамоксифен в течение 5 лет.

Объективно: VISUS OD=0,2 н. к. / OS=1,0. Внутриглазное давление OD/OS=19/19 мм рт. ст. Передний отрезок обоих глаз: начальный факосклероз OU. На глазном дне правого глаза по ходу верхне-височной сосудистой аркады, кверху к виску от макулы



(экваториально) визуализировано образование желтоватого цвета, слабо проминирующее, размером 5,0×6,0 PD в диаметре, со скоплением пигмента по типу «шкур леопарда» на поверхности, книзу от очага с захватом макулы – плоская отслойка сетчатки (рис. 1а, 1б). Глазное дно левого глаза без патологии. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) OD: проминенция образования составила 2,2 мм, диаметр 10,8 мм. На основании анамнестических данных и результатов обследования – биомикроофтальмоскопии глазного дна, УЗИ (от проведения флюоресцентной ангиографии (ФАГ) пациентка отказалась) – был поставлен диагноз: метастатическое поражение хориоидеи на фоне рака молочной железы. Пациентка была направлена к онкологу для дальнейшего обследования и лечения.

В динамике через 7 мес. после курсов лечения ПХТ: Vis OD=0,01 эксцентрично. На глазном дне правого глаза (рис. 1с): образование уплощилось, его границы не определяются, вторичная серозная отслойка сетчатки резорбировалась, однако возникли отек и гиперемия диска зрительного нерва (ДЗН); перипапиллярно, в заднем полюсе, кверху и книзу от височных аркад до средней периферии – обширная зона диспигментации по типу «шкур леопарда». По данным УЗИ правого глаза «плюс-ткань» не определялась.

Пациентка О., 82 года. В 2019 г. пациентке была выполнена операция – мастэктомия радикальная по Маддену – по поводу рака молочной железы; в послеоперационном периоде и по настоящее время проводится гормонотерапия: тамоксифен по 20 мг в сутки.

У офтальмолога не наблюдалась несколько лет. При обращении отмечались жалобы на постепенное снижение зрения правого глаза в течение 2–3 лет. Visus OD=0,01 н. к. / OS=0,7 н. к. ВГД OD/OS 18/18 мм рт. ст. Передний отрезок глаза: начальные корковые помутнения в хрусталике обоих глаз. При биомикроофтальмоскопии OU: ДЗН бледно-розовый, границы четкие. В макуле OD имеется выраженная диспигментация, очаговый субретинальный фиброз (рис. 2а), парамакулярно с височной стороны определяется незначительно проминирующее образование желтоватого цвета, в диаметре до 2,0 PD, неравномерной окраски (рис. 2б). В макуле OS диспигментация, друзы. УЗИ правого глаза: проминенция оболочек в макулярной зоне высотой 1,1 мм, диаметр основания 3,2 мм, других зон проминенции не выявлено. УЗИ OS: патологии не выявлено. По данным ОКТ макулярной зоны OD определялось увеличение толщины сетчатки в проекции фовеа, парафовеа за счет субретинального фиброза, нарушение сегментации слоев сетчатки. Описание ОКТ OD в зоне парамакулярного очага: визуализировано расширение хориоидального комплекса с ровным профилем передней поверхности, симметричной формой скатов, структура увеличенного хориоидального комплекса неоднородная, гиперрефлективно изменена, в зоне максимальной проминенции слой хориокапилляров слабо визуализируется, экранирован. В проекции проминенции частичная деструкция наружных сегментов фоторецепторов, частичная деструкция слоя ретинального пигментного эпителия, дезорганизация пигмента, мембрана Бруха визуализируется, интактна (рис. 2с). Толщина хориоидального комплекса в зоне максимальной проминенции парамакулярного очага – 312 мкм, толщина слоя нейроэпителия сетчатки – 123 мкм, диаметр основания – 3,90 мм. На основании совокупности результатов проведенных исследований диагностирована поздняя стадия ВМД, метастаз в хориоидею в верхне-височной зоне заднего полюса правого глаза.

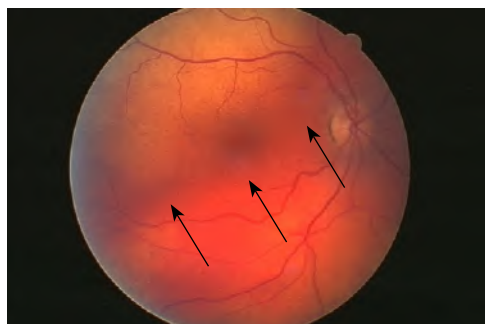


Рис. 1а. Пациентка К., 60 лет. Глазное дно OD на момент обращения (нижняя граница метастаза в хориоидею указана стрелками)
Fig. 1a. Patient K., 60 years old. Fundus OD at the time of the presentation (the lower border of metastasis to the choroid is indicated by arrows)



Рис. 1б. Пациентка К., 60 лет. Глазное дно OD в области метастаза в хориоидею по типу «шкуры леопарда»
Fig. 1b. Patient K., 60 years old. Fundus OD in the area of metastasis into the choroid according to the type of "leopard skin"

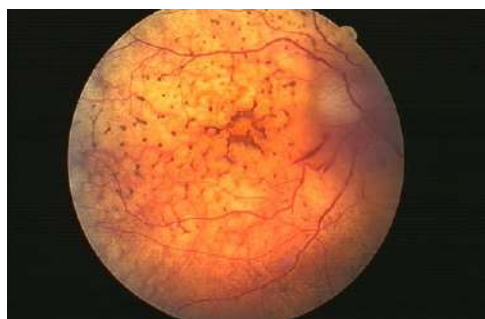


Рис. 1с. Пациентка К., 60 лет. Глазное дно OD через 7 месяцев на фоне проведения курсов ПХТ
Fig. 1c. Patient K., 60 years old. The fundus of the eye is OD after 7 months on the background of the PCT courses



Рис. 2а. Пациентка О., 82 года. Поздняя стадия ВМД ОД
Fig. 2a. Patient O., 82 years old. AMD, late stage OD

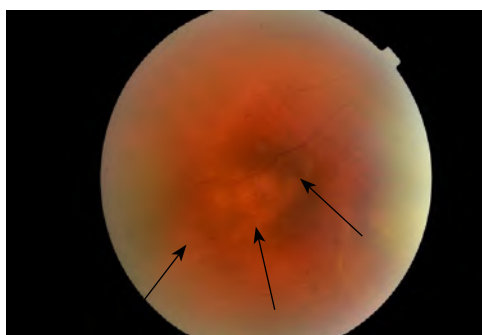


Рис. 2б. Пациентка О., 82 года. Метастаз в хориоидею в парамакулярной области ОД (очаг указан стрелками)
Fig. 2b. Patient O., 82 years old. Metastasis to the choroid in the paramacular region of the OD (the focus is indicated by arrows)

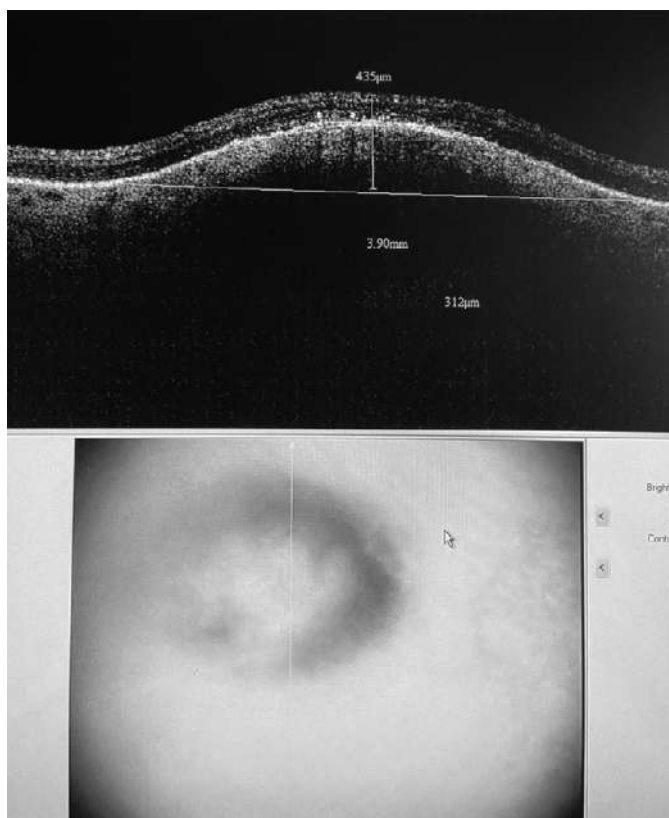


Рис. 2с. Пациентка О., 82 года. ОКТ ОД: изменение хориоидального комплекса в области максимального wystояния метастаза

Fig. 2c. Patient O., 82 years old. OCT OD: a change in the choroidal complex in the area of maximum metastasis

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обеих пациенток выявлен метастаз в хориоидею после мастэктомии: спустя 7 лет в первом случае и 2 года – во втором. Оценка офтальмоскопической картины метастаза в первом случае не вызывала трудности вследствие обширности очага, его плоскостного роста, наличия характерной окраски «шкура леопарда» и серозной отслойки сетчатки. Во втором случае обнаружение метастаза оказалось случайной находкой при осмотре глазного дна по поводу ВМД и подтверждено только результатами ОКТ. Об информативности ОКТ в диагностике метастазов хориоидеи при малых размерах образования (не выявляемых по данным УЗИ), на ранних стадиях процесса сообщает ряд авторов [13, 14, 16]. ОКТ «малых» метастазов в хориоидею характеризуется невысоким до 1300 мкм расширением хориоидального комплекса, ровной или с небольшими неровностями передней поверхностью, умеренно гипорефлективной структурой, интактной мембраной Бруха, появлением отслойки нейроэпителия сетчатки, как правило, при толщине очага более 400 мкм [14, 16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ двух клинических случаев свидетельствует, во-первых, о целесообразности регулярного обследования пациентов при отягощенном онкологическом анамнезе (мастэктомия в анамнезе) в сроки через год после операции, во-вторых, об информативности оптической когерентной томографии в качестве метода диагностики при начальных стадиях метастаза в хориоидею (визуализируются расширение хориоидального комплекса, интравитреальные изменения сетчатки), что позволяет своевременно провести коррекцию лечения у онколога.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shields J.A., Shields C.L. *Intraocular tumors. Atlas and reference book*. Moscow: Izdatelstvo Panfilova. 2018;603. (in Russian)
2. Brovkina A.F. (ed.) *Ophthalmology. Manual for Physicians*. Moscow, Meditsina Publishers. 2002; 424 p. (in Russian)
3. Grishina E.E. Metastatic lesion of the visual organ. *Clinical ophthalmology*. 2001;2(1):15. (in Russian)
4. Parmon Ya.V., Saakyan S.V. Analysis of the prevalence of metastatic choroidal lesions. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(5):592–598. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-592-598. (in Russian)
5. Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E., Schwartz G.P., Lally S.E. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265–76. doi: 10.1016/s0160-6420(97)30148-1
6. Shields J.A. Metastatic tumors to the uvea. *International Ophthalmology Clinics*. 1993;33(3):155–161. doi: 10.1097/00004397-199303330-00022
7. Premala-Devi S., Raja-Norliza R.-O., Zunaina E. Choroidal Metastasis-First sing of breast carcinoma recurrence. *Sch. J. Med. Case Rep*. 2016;4(1):38–40. (Electronic resource). Available at: <http://www.researchgate.net/publication/303967112> (accessed 05.10.2022).
8. Kanthan G.L., Jayamohan J., Yip D., Conway R.M. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis. *Clin Exp. Ophthalmol*. 2007;35(6):553–565. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01550.x
9. Demirci H., Shields C.L., Chao A.N., Shields J.A. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am. J. Ophthalmol*. 2003;136(2):264–71. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00192-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00192-2)
10. Pinta M.L., Fabi A., Ascarelli A., Ponzani T. Male breast cancer: 6-year experience. *Minerva Chir*. 2008;63(2):71–8. (Electronic resource). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18427439> (accessed 05.10.2022).
11. Lam A., Shields C.L., Shields J.A. Uveal metastases from breast carcinoma in three male patients. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. 2006;37(4):320–3. doi: 10.3928/15428877-20060701-11
12. Stoyukhina A.S., Musatkina I.V. Diagnostic approach to choroidal metastases. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(3):66–81. doi.org/10.17116/oftalma2016132366-81. (in Russian)
13. Stoyukhina A.S. Choroidal metastasis follow-up during polychemotherapy (clinical case). *Point of view. East-west*. 2021;2:94–98. doi.org/10.25276/2410-1257-2021-2-94-98. (in Russian)
14. Stoyukhina A.S., Yusef Yu.N. Diagnostic of small choroidal metastasis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(3):203–215. Available at: <https://doi.org/029413/ABS.2022-7.3.21>. (in Russian)
15. Eliassi-Rad B., Albert D.M., Green W.R. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(2):125–8. doi: 10.1136/bjo.80.2.125
16. Cennamo G., Montorio D., Carosielli M., Cennamo G. Multimodal imaging in choroidal metastasis. *OphthalmicRes*. 2021;64(3):411–416. doi: 10.1159/000512766

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ (ВЗРОСЛОЕ НАСЕЛЕНИЕ) С БОЛЕЗНЯМИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Минск
«Профессиональные издания»
2024

Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях пациентам (взрослое население) с болезнями глаза и его придаточного аппарата.

Предназначен для врачей-офтальмологов, врачей общей практики, врачей смежных специальностей, организаторов здравоохранения, клинических ординаторов, слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, преподавателей и студентов медицинских учреждений образования.

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78

WWW.RECIPE.BY





ИННОВАЦИОННАЯ КАТЕГОРИЯ В КОНТАКТНОЙ КОРРЕКЦИИ: ВОДОГРАДИЕНТНЫЕ ЛИНЗЫ

Линзы DAILIES TOTAL1 подходят пациентам, которые не готовы мириться с дискомфортом в контактных линзах.

Поверхность из ультрамягкого геля с влагосодержанием почти 100 %¹.

Линзы, которые не чувствуешь²



ОДНОДНЕВНЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ

Линзы PRECISION1 разработаны специально для новичков³, их легко надевать и снимать⁴.

Поверхность линзы покрыта тонким слоем геля с влагосодержанием 87 %⁵. **Комфорт и четкое зрение в течение 16 часов⁶**



ОДНОДНЕВНЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ

КЛУБ ПРОФЕССИОНАЛОВ



МоиГлаза

ВСТУПАЙТЕ В КЛУБ ПРОФЕССИОНАЛОВ МОИГЛАЗА

Вебинары от экспертов, онлайн-тренинги,
обзоры научных публикаций,
записи конференций



1. Анджелини Т., Никсон Р., Дюнн А и др. Вискоэластичность и структура поверхности гидрогелей, характеризующаяся путем микрореологии. ARVO 2013. Инвест Офтальмол Визн Сайенс 2013; 54: Е-Абстракт 500. 2. 9 из 10 пользователей согласились с тем, что линзы настолько комфортны, что не ощущаются на глазу. Инма Перез-Гомез, Тим Джилл. Европейское исследование удовлетворенности пользователей и специалистов новыми водогриадными однодневными контактными линзами. Clinical Optometry, 12 марта 2014 года. 3. Т.Грант, А.Танг. Исследование удовлетворенности пользователей контактными линзами и специалистов по контактной коррекции новыми силикон-гидрогелевыми контактными линзами с технологией Smart-Surface (умная поверхность). Клин Оптима (Окленд). 2020; 12:9-15. 4. 4. 82% пользователей согласились с утверждением «Эти линзы легко надевать» 72% пользователей согласились с утверждением «Эти линзы легко снимать» Т.Грант, А.Танг. Исследование удовлетворенности пользователей контактными линзами и специалистов по контактной коррекции новыми силикон-гидрогелевыми контактными линзами с технологией Smart-Surface (умная поверхность). Клин Оптима (Окленд). 2020; 12:9-15. 5. Исследование линз "PRECISION1" (DDT2) с технологией Smart Surface; данные компании «Alcon», 2019. 6. Фогт Дж., Паттон К. Опыт длительного дневного ношения однодневных контактных водогриадных линз. Clin Optom. 2022(14):93-99. *Основано на измерениях in vitro неносимых линз.

Уполномоченный представитель производителя на территории Российской Федерации / импортер / организация, принимающая претензии на территории Республики Беларусь: ООО "Алкон Фармацевтика". Россия, Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3. тел. +7 (495) 961-1333. RU-T30-2400016 Регистрационное удостоверение № ИМ-7.108492 до 30.04.2025, № ИМ-7.113390 бессрочно, № ИМ-7.101922/2211 бессрочно

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ. РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

Alcon