

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹, Ольга Викторовна ЕРМАКОВА¹,
Николай Борисович ОРЛОВ², Ольга Олеговна ОБУХОВА³,
Ольга Михайловна ГОРБЕНКО³, Аля Петровна ШВАЮК³,
Алена Викторовна ЕРЕМИНА¹, Александр Николаевич ТРУНОВ^{1,3}

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной
и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Цель исследования – изучить содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 в слезной и внутриглазной жидкостях у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Материал и методы.** В исследование включены 56 пациентов с диагнозом развитой стадии ПОУГ. Диагноз установлен на основании офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления. Количество мужчин составило 21 (37,5 %), женщин – 35 (62,5 %), средний возраст пациентов 62,8 ± 4,3 года. Критериями исключения являлись наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, а также острых и обострений хронических воспалительных заболеваний любых органов и систем. Из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс. 30 больных с диагнозом «неосложненная катаракта» составили группу сравнения. У всех пациентов проведено определение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в слезной и внутриглазной жидкостях. **Результаты.** Установлено, что в слезной и внутриглазной жидкостях пациентов с развитой стадией ПОУГ в сравнении с данными, полученными у лиц с неосложненной катарактой, определяется достоверное нарастание концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А в обеих исследуемых жидкостях. Полученные данные свидетельствуют о наличии местного деструктивно-воспалительного процесса в механизмах развития ПОУГ. Выявленное однонаправленное изменение концентрации ИЛ-6 (в 2,8 раза в слезной жидкости и в 5,2 раза во внутриглазной), ИЛ-8 (в 1,5 и 4 раза соответственно) и ИЛ-17А (в 1,75 и 1,95 раза соответственно) позволяет сделать заключение о допустимости использования слезной жидкости для оценки изменений содержания биологически активных веществ в патогенезе офтальмологических заболеваний.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, провоспалительные цитокины, внутриглазная жидкость, слезная жидкость.

Черных В.В. – д.м.н., проф., директор, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Ермакова О.В. – врач-офтальмолог, e-mail: oven_e@mail.ru

Орлов Н.Б. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики, e-mail: nbo700@mail.ru

Обухова О.О. – д.м.н., руководитель лаборатории иммунологии, e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Горбенко О.М. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Шваюк А.П. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, e-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Еремина А.В. – врач-офтальмолог, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Трунов А.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель лаборатории иммунологии, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Несмотря на достижения медицинской науки, вопросы изучения механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на современном научно-методическом уровне остаются одной из приоритетных задач современной офтальмологии. В рамках изучения патогенеза глаукомы одной из наиболее дискуссионных тем остается оценка роли местного деструктивно-воспалительного процесса. В настоящее время в научной литературе представлены данные исследований, в которых приводятся доказательства, свидетельствующие о нарушении иммунного реагирования, дисбалансе различных классов цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций при глаукоматозном процессе, и рассматривается их влияние на возникновение и развитие процессов нейродегенерации, повреждения трабекулы и др., однако научные дискуссии по указанным вопросам продолжают, а однозначных заключений до сих пор не сделано [2, 14, 16, 17, 20, 22, 23].

Проводимые морфологические и ультраструктурные исследования показали, что при глаукоматозном процессе в трабекулярном аппарате уже на начальной стадии заболевания возникают признаки деструкции, дезорганизации соединительной ткани, фибриноидное набухание, а на более поздних стадиях патологического процесса происходит нарушение архитектоники трабекулярной сети и ее склерозирование, что приводит к облитерации шлеммова канала [10, 13, 15, 18, 19, 21]. Обобщение и интерпретация представленных в научной литературе данных, на наш взгляд, позволяет сделать заключение, что важную роль в инициации и развитии ПОУГ играет деструктивно-воспалительный процесс, значимыми участниками которого являются цитокины – биологически активные медиаторы межклеточных взаимоотношений.

В начале 2000-х годов в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова была начата серия исследований, посвященных изучению роли деструктивно-воспалительного процесса, морфоструктурных изменений и нарушений цитокиновой регуляции в механизмах развития ПОУГ, которые продолжают до настоящего времени. Для определения содержания цитокинов была выбрана слезная жидкость, единственная атрауматично доступная биологическая жидкость, омывающая орган зрения. В этих исследованиях показано достоверное нарастание концентрации ряда маркеров, изменение содержания которых характерно для развития иммуновоспалительного процесса (ТБК-реактивных продуктов, ИЛ-1 β , аутоантител к антигенам нативной ДНК и др.) [5, 6]. Дальнейшие исследования показали повышение в слез-

ной жидкости у пациентов с ПОУГ концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и трансформирующего фактора роста β 2, играющих значимую роль в процессах деструкции, фиброизирования и ремоделирования соединительной ткани, характерных для развития деструктивно-воспалительного процесса [2]. Логичность использования слезной жидкости для определения биологически активных молекул при глаукоматозном процессе нашла подтверждение в других исследованиях, результаты которых представлены в научной литературе [1, 3, 4, 9].

В то же время у ряда исследователей существует точка зрения о том, что содержание цитокинов в слезной жидкости не всегда отражает процессы, происходящие в органе зрения, однако научные исследования последних лет позволили выявить наличие корреляционных взаимосвязей между содержанием ряда цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях [7, 8]. Безусловно, более конкретные данные могли бы быть получены при изучении содержания биологически активных веществ во внутриглазной жидкости, однако инвазивность забора биологического материала и крайне малый объем доступной субстанции не позволял провести определение значимой панели цитокинов, и только с появлением мультиплексного анализа появилась возможность исследования достаточного для понимания происходящих в органе зрения процессов спектра цитокинов во внутриглазной жидкости.

В современной научной литературе представлены данные, свидетельствующие о повышении концентрации различных классов цитокинов и ряда факторов роста во внутриглазной жидкости при ПОУГ [11, 12, 16], однако они до настоящего времени остаются малочисленными, а результаты не всегда находят подтверждение в других исследованиях [20]. Изложенное выше позволяет считать актуальным дальнейшее изучение содержания и баланса цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости при ПОУГ, а также сопоставление с нарастанием их концентрации в слезной жидкости при изучаемом патологическом процессе.

Изложенное выше позволило сформулировать цель настоящего исследования – изучить содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 в слезной и внутриглазной жидкостях у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи обследованы 56 пациентов с верифицированным, на основании офтальмологического обследования, диа-

гнозом развитой стадии ПОУГ. Всем пациентам диагноз ставился на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления. Количество мужчин составило 21 (37,5 %), женщин – 35 (62,5 %), средний возраст пациентов равнялся $62,8 \pm 4,3$ года.

Критериями исключения являлись наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, а также острых и обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации. Из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные активировать воспалительный процесс.

У всех пациентов до начала оперативного лечения был проведен забор слезной жидкости, которую набирали микроканюлей из нижнего конъюнктивального свода глаза в сухую герметичную пробирку, замораживали при -70°C и хранили в морозильной камере до момента определения содержания цитокинов. Стимуляция слезопродукции осуществлялась механическим раздражением рецепторных окончаний тройничного нерва в слизистой оболочке глаза. Также у всех пациентов на начальных этапах проведения антиглаукоматозной операции забирали образцы внутриглазной жидкости (75–100 мкл), которые замораживали и хранили при -70°C до проведения исследования. В качестве контрольных значений использованы данные, полученные при исследовании слезной и внутриглазной жидкостей, полученные до и при хирургическом лечении 30 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта», составивших группу сравнения.

Для определения содержания цитокинов во внутриглазной жидкости образцы размораживали при комнатной температуре, осадок удаляли центрифугированием при 4°C , 10000 об/мин в течение 10 мин. Концентрацию 17 цитокинов (Г-КСФ, ГМ-КСФ, интерферон- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 (p70), ИЛ-13, ИЛ-17, МСР-1 (МСАФ), МIP-1 β , ФНО- α) определяли с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США) методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad). Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-

Plex manager Software version 4.1. Концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А в слезной жидкости определяли на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) по инструкции производителя, результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм.

В настоящей статье представлены данные определения содержания трех цитокинов, изменение концентраций которых способно подтвердить наличие у пациентов активности местного воспалительного процесса: ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А.

Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляцию показателей вычисляли по методу Спирмена. Данные в таблице представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Статистически значимым считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2015). У всех пациентов было получено информированное согласие на операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация ИЛ-6, провоспалительного полипотентного цитокина, участвующего в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и антителообразования, способного регулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов, в слезной жидкости пациентов основной группы было в 2,8 раза, а во внутриглазной жидкости – в 5,2 раза выше соответствующих величин пациентов группы сравнения ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (таблица). Содержание ИЛ-8, провоспалительного цитокина, являющегося по своим свойствам хемотактантом, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительно-деструктивного процесса, у пациентов основной группы

Таблица

Содержание исследуемых цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях пациентов обследованных групп

Группа, биологическая жидкость	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-17А, пг/мл
Группа сравнения, слезная жидкость, $n = 30$	$9,2 \pm 2,1$	$12,6 \pm 1,8$	$18,8 \pm 2,1$
ПОУГ, слезная жидкость, $n = 56$	$25,6 \pm 4,8^*$	$18,9 \pm 2,3^*$	$32,9 \pm 2,5^*$
Группа сравнения, внутриглазная жидкость, $n = 30$	$4,32 \pm 0,55$	$1,41 \pm 0,36$	$4,66 \pm 0,64$
ПОУГ, внутриглазная жидкость, $n = 56$	$22,52 \pm 6,94^*$	$5,70 \pm 1,74^*$	$9,18 \pm 0,48^*$

Примечание: * – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$.

также было повышено по сравнению с величиной показателя лиц группы сравнения: в слезной жидкости – в 1,5 раза ($p < 0,05$), во внутриглазной жидкости – в 4 раза ($p < 0,01$). Концентрация ИЛ-17А, провоспалительного цитокина, способного активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, молекул клеточной и межклеточной адгезии и др., в слезной жидкости пациентов основной группы была больше, чем у лиц, входивших в группу сравнения, в 1,75 раза ($p < 0,05$), во внутриглазной жидкости – в 1,95 раза ($p < 0,03$) (см. таблицу).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить прямые достоверные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-17А ($r = 0,57$, $p < 0,03$), ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r = 0,37$, $p < 0,05$) в слезной жидкости; между содержанием ИЛ-6 и ИЛ-17А ($r = 0,5$, $p < 0,05$), ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r = 0,33$, $p < 0,05$) во внутриглазной жидкости, свидетельствующие о взаимозависимости нарастания уровня провоспалительных цитокинов в исследуемых биологических жидкостях в механизмах развития ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное определение содержания провоспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях пациентов с развитой стадией ПОУГ в сравнении с данными, полученными у лиц с неосложненной катарактой, позволили выявить достоверное нарастание концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А в обеих исследуемых жидкостях, что свидетельствует о развитии местного деструктивно-воспалительного процесса в патогенезе ПОУГ. Выявленное однонаправленное нарастание концентрации ИЛ-6 (в 2,8 раза в слезной жидкости и в 5,2 раза во внутриглазной), ИЛ-8 (в 1,5 и 4 раза соответственно) и ИЛ-17А (в 1,75 и 1,95 раза соответственно) позволяет сделать заключение о допустимости использования слезной жидкости для оценки изменений содержания биологически активных веществ в патогенезе ПОУГ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А., Дугина А.Е. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестн. офтальмологии. 2010. 126. (3). 25–29.
2. Трунов А.Н., Бгатов Н.П., Еремина А.В., Дружинин И.Б., Пожидаева А.А., Трунова Л.А., Черных В.В. Новые подходы к оценке выраженности воспалительных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Аллергология и иммунология. 2016. 17. (2). 107–111.
3. Хохлова А.С., Кириенко А.В., Филина Н.В., Маркелова Е.В. Локальная цитокиновая регуляция на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы // Тихоокеан. мед. журн. 2014. (4). 46–48.
4. Чередниченко Л.П., Барычева Л.Ю., Берновская А.А. Определение провоспалительных цитокинов в ранней диагностике первичной открытоугольной глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2013. 6. (2). 82–85.
5. Черных В.В. Влияние комплексной консервативной терапии на иммунобиохимические показатели в слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. 2005. (4). 20–24.
6. Черных В.В., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Сафронов И.Д., Чехова Т.А., Трунов А.Н., Л.А. Особенности патогенеза начальной и развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы // Аллергология и иммунология. 2006. 7. (1). 28–31.
7. Чернявская М.А., Ефремов А.В., Черных В.В. Взаимосвязь цитокинов в слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи // Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. 2015. 20. (3). 710–712.

8. Шнак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Соотношения нейротрофических факторов в слезной жидкости и влаге передней камеры у больных с возрастной катарактой // Офтальмохирургия. 2017. (1). 16–20.
9. Benitez-Del-Castillo Sánchez J., Morillo-Rojas M.D., Galbis-Estrada C., Pinazo-Duran M.D. Determination of immune response and inflammation mediators in tears: Changes in dry eye and glaucoma as compared to healthy controls // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2017. 92. (5). 210–217.
10. Carreon T., van der Merwe E., Fellman R.L., Johnstone M., Bhattacharya S.K. Aqueous outflow – A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins // Prog. Retin. Eye Res. 2017. 57. 108–133.
11. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M., Chee S.P., Yang H., Li J., Wong T.T. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes // Mol. Vis. 2012. 18. 431–438.
12. Duvesh R., Puthuran G., Srinivasan K., Rengaraj V., Krishnadas S.R., Rajendrababu S., Balakrishnan V., Ramulu P., Sundaresan P.I. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor from the patients with chronic primary angle closure glaucoma // Curr. Eye Res. 2017. 42. (12). 1608–1613.
13. Huang A.S., Mohindroo C., Weinreb R.N. Aqueous humor outflow structure and function imaging at the bench and bedside: a review // J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016. 7. (4). 578.
14. Huang P., Zhang S.S., Zhang C. The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy // J. Ocul. Biol. Dis. Infor. 2009. 2. (2). 78–83.
15. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A., Struller T., Ullmann S., Bösl M., Bosserhoff A., Köstler J., Wagner R., Tamm E.R., Fuchshofer R. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork // Am. J. Pathol. 2012. 180. (6). 2386–2403.
16. Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kunimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes // Ocul. Immunol. Inflamm. 2017. 16. 1–12.
17. Lee N.Y., Park H.Y., Park C.K., Ahn M.D. Analysis of systemic endothelin-1, matrix metalloproteinase-9, macrophage chemoattractant protein-1, and high-sensitivity C-reactive protein in normal-tension glaucoma // Curr. Eye Res. 2012. 37. (12). 1121–1126.
18. Song M.M., Lei Y., Wu J.H., Sun X.H. The progress of studies on aqueous humor dynamics abnormality induced by trabecular meshwork and Schlemm canal endothelial cell senescence and its relation with glaucoma // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2017. 53. (11). 868–873.
19. Taurone S., Ripandelli G., Pacella E., Bianchi E., Plateroti A.M., de Vito S., Plateroti P., Grippaudo F.R., Cavallotti C., Artico M. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines // Mol. Med. Rep. 2015. 11. (2). 1384–1390.
20. Tong Y., Zhou Y.L., Zheng Y., Biswal M., Zhao P.Q., Wang Z.Y. Analyzing cytokines as biomarkers to evaluate severity of glaucoma // Int. J. Ophthalmol. 2017. 10. (6). 925–930.
21. Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma // Exp. Eye Res. 2017. 158. 3–12.
22. Xu S.L., Gao Z.Z., Wang Y., Chen J. Expression of matrix metalloproteinases and inhibitors on the scleral tissue of lamina cribrosa in rat with experimental chronic ocular hypertension // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2009. 45. (3). 260–265.
23. Yu A.L., Birke K., Moriniere J., Welge-Lüssen U. TGF-beta 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (11). 5718–5723.

FEATURES OF THE CONTENT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN LACRIMAL AND INTRAOCULAR FLUID IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH¹, Olga Viktorovna ERMAKOVA¹,
Nikolay Borisovich ORLOV², Olga Olegovna OBUKHOVA³,
Olga Mikhaylovna GORBENKO³, Alya Petrovna SHVAYUK³,
Alena Viktorovna EREMINA¹, Aleksandr Nikolaevich TRUNOV^{1,3}

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch
630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

² Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology - a Branch of Federal Research Center of
the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

³ Research Institute for Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center for Fundamental
and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Purpose: to study the content of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and IL-17 in lacrimal and intraocular fluid in patients with advanced stage of primary open-angle glaucoma. **Material and methods.** The study included 56 patients with advanced stage diagnosis of primary open-angle glaucoma (POAG). The diagnosis was determined by ophthalmological examination, including visual acuity, binocular ophthalmoscopy, spheroperimetry, echoophthalmography, optical coherence tomography, intraocular pressure measurement. The number of men was 21 (37.5 %), women – 35 (62.5 %), the average age of patients was 62.8 ± 4.3 years. Exclusion criteria were acute and exacerbation of chronic inflammatory diseases of the organ of vision, diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, uveitis, hemophthalmia, autoimmune and tumor processes of any localization, as well as acute and exacerbations of chronic inflammatory diseases of any organs and systems. Patients who took drugs containing prostaglandins analogues for intraocular pressure normalization, that could activate the inflammatory process, were excluded from the study. A comparison group was composed of 30 patients with the uncomplicated cataract diagnosis. All patients underwent the determination of IL-6, IL-8, IL-17 in the lacrimal and intraocular fluid. **Results.** It has been established that the significant increase in the concentrations of IL-6, IL-8 and IL-17A in the lacrimal and intraocular fluid was revealed in patients with advanced stage of POAG in comparison with those obtained in patients with uncomplicated cataracts. The obtained data testify to the presence of local destructive-inflammatory process in the mechanisms of the development of primary open-angle glaucoma. The revealed unidirectional change in the concentrations of IL-6 (2.8 times the lacrimal fluid and 5.2 times in the intraocular fluid), IL-8 (1.5 times in the lacrimal fluid and 4 times in the aqueous humor), IL-17 (1.75 times in lacrimal fluid and 1.95 times in the intraocular fluid) allows us to conclude that lacrimal fluid can be used to assess changes in cytokine content in the pathogenesis of ophthalmic diseases.

Key words: primary open-angle glaucoma, pro-inflammatory cytokines, intraocular fluid, lacrimal fluid.

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru

Ermakova O.V. – ophthalmologist, e-mail: oven_e@mail.ru

Orlov N.B. – candidate of medical sciences, senior researcher of the clinical immunogenetics laboratory,
e-mail: nbo700@mail.ru

Obukhova O.O. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of immunology,
e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Gorbenko O.M. – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of immunology,
e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Shvayuk A.P. – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of immunology,
e-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Eremina A.V. – ophthalmologist, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Trunov A.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy director for science work;
chief researcher of the laboratory of immunology, e-mail: trunov1963@yandex.ru

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОТВЕТА НА АНТИАНГИОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Анжелла Жановна ФУРСОВА^{1,2}, Надежда Викторовна ЧУБАРЬ¹,
Михаил Сергеевич ТАРАСОВ¹, Мария Андреевна ВАСИЛЬЕВА¹,
Сарафроз Афтондил-кизи ЭРКИНОВА^{3,4} Александра Сергеевна Шадрина^{3,4},
Екатерина Алексеевна СОКОЛОВА^{2,4}, Максим Леонидович ФИЛИПЕНКО^{3,4}

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8

⁴ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Помимо уже установленных клинических факторов, немалое влияние на эффективность ответа на анти-VEGF терапию диабетического макулярного отека могут оказывать полиморфные локусы гена *VEGF* и его рецептора *VEGFR2*. Целью исследования явилось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов генов *VEGF* и *VEGFR2*, а также функциональных и анатомических параметров с ответом на терапию ранибизумабом у пациентов с диабетическим макулярным отеком. **Материал и методы.** В исследование включены 145 пациентов (145 глаз) с диабетическим макулярным отеком, разделенные на две группы: положительный ответ (А) и отсутствие ответа на ангиогенную терапию (В). Положительным ответом (группа А) считалось наличие редукции не менее 10 % центральной толщины сетчатки (ЦТС) от базовой по данным оптической когерентной томографии. Кроме того, оценивали категорию ответа: хороший ответ (А1) – редукция ЦТС более чем на 25 % и повышение максимально регистрированной остроты зрения (МКОЗ) более чем на 5 букв таблицы ETDRS, плохой ответ (группа А2) – редукция ЦТС 10–25 % и повышение МКОЗ менее чем на 5 букв таблицы ETDRS. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов в венозной крови, генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени с помощью зондов гидролизующихся проб. **Результаты.** У 45 (33,6 %) пациентов получен хороший ответ (группа А1) на терапию, у 89 (66,4 %) – «плохой» (группа А2). В группе А1 уменьшение фовеолярной толщины сетчатки произошло в среднем на 25,61 %, повышение МКОЗ составило $0,21 \pm 0,07$, при этом в группе А2 повышение остроты зрения составило 0,05 при редукции толщины сетчатки на 74,1 мкм (19,5 %). С изменением ЦТС ассоциирован rs3025039 гена *VEGFA* ($p = 0,02$). Уменьшение объема макулы ассоциировано с аллелем С rs2010963 гена *VEGFA* ($p = 0,03$). Для носителей аллеля Т локуса rs3025039 гена *VEGFA*, наоборот, показано более низкое значение уменьшения объема макулы ($p = 0,03$). Пациенты с генотипом Т/Т полиморфного локуса rs3025039 гена *VEGFA* статистически значимо хуже отвечают на анти-VEGF терапию.

Ключевые слова: диффузный макулярный отек, оптическая когерентная томография, фовеолярная толщина сетчатки, ранибизумаб.

Фурсова А.Ж. – д.м.н., зав. офтальмологическим отделением, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

Чубарь Н.В. – врач-офтальмолог, e-mail: nvchubar@mail.ru

Тарасов М.С. – врач-офтальмолог, e-mail: kalman87@mail.ru

Васильева М.А. – врач-офтальмолог, e-mail: maryansk@mail.ru

Эркинова С.А.-к. – лаборант-исследователь лаборатории фармакогеномики, e-mail: sarafrozerkinova@gmail.com

Шадрина А.С. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики

Соколова Е.А. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики,
e-mail: sokolovaea2608@gmail.com

Филипенко М.Л. – к.б.н., зав. лабораторией фармакогеномики, зав. лабораторией палеогеномики,
e-mail: max@niboch.nsc.ru

Диабетический макулярный отек (ДМО) – основная причина снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией, и его распространенность варьирует от 0 до 3 % при первичной постановке диагноза и возрастает до 28 % при стаже заболевания более 25 лет [11]. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом (СД), на январь 2015 г. в РФ насчитывалось 5,57 млн страдающих им лиц. Однако истинная численность больных СД в РФ приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек (около 7 % населения) [1].

Патогенез ДМО сложный и многофакторный, последовательность событий, которые приводят к развитию заболевания, остается до конца не ясной. Развитие ДМО связано с нарушением гематофтальмологического барьера на фоне гипергликемии и выхода внутриретиальной жидкости из перифовеальных аномальных капилляров или микроаневризм. Следствием этого нарушения становится гипоксия и связанное с ней усиление экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который играет ключевую роль в неоваскуляризации и нарушает взаимодействие клеток ретинального сосудистого эндотелия, увеличивая проницаемость сосудов [10]. Эффект VEGF опосредован повышением экспрессии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) в эндотелиальных клетках; показано, что внутриглазная инъекция VEGF мышам увеличивает экспрессию ICAM-1 в сосудистой сети сетчатки [12]. Согласно исследованиям Н. Funatsu и соавторов [10], концентрация VEGF в стекловидном теле у пациентов с ДМО существенно повышена не только по сравнению с выявляемой у пациентов контрольной группы, но и по сравнению с концентрацией VEGF в плазме крови пациентов с ДМО. Уровень растворимого ICAM-1 (sICAM-1) в стекловидном теле пациентов с ДМО также значительно выше, чем у больных контрольной группы. Более того, имеется прямая корреляция между содержанием VEGF и sICAM-1 в стекловидном теле пациентов с диабетом ($r^2 = 0,724$; $p = 0,0001$). Наконец, концентрация VEGF и sICAM-1 в стекловидном теле достоверно коррелирует с тяжестью диабетической ретинопатии ($r^2 = 0,876$, $p = 0,0001$ и $r^2 = 0,619$, $p = 0,0005$ соответственно) [10]. Все перечисленные данные в совокупности указывают на несомненную роль VEGF в молекулярном механизме патогенеза ДМО.

VEGF в эндотелиальных клетках связывается с двумя типами рецепторов тирозинкиназы: VEGF receptor-1 (VEGFR1, Flt-1) и KDR (kinase insert domain-containing receptor), также извест-

ный как VEGFR2. Митогенные и хемотаксические эффекты VEGF в эндотелиальных клетках опосредуются главным образом через KDR, который активируется путем аутофосфорилирования тирозиновых остатков в цитоплазматической киназной области рецептора, что приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, и стимулированию ангиогенеза [16]. Суммарно, любые значимые изменения во взаимодействии VEGF/KDR могут влиять на процесс ангиогенеза.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали эффективность интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза (anti-VEGF) для уменьшения толщины сетчатки, резорбции жидкости и повышения остроты зрения при ряде неоваскулярных заболеваний, в том числе при ДМО. Сегодня антиангиогенная терапия является золотым стандартом лечения [16], при этом более 90 % ретинологов используют anti-VEGF препараты в качестве первой линии терапии ДМО [18]. Однако, несмотря на строгие общепринятые протоколы терапии, в соответствии с критериями эффективности 40,1 % (99%-й доверительный интервал 27,4–52,4 %) пациентов имеют плохую чувствительность или отсутствие чувствительности к anti-VEGF терапии при стандартном режиме 3–5 загрузочных инъекций и дальнейшем режиме повторного применения по данным оптической когерентной томографии в течение 12 месяцев [7].

Понятие «устойчивый макулярный отек» («persistent») подразумевает редукцию менее 10 % центральной толщины сетчатки (ЦТС) от базовой или сохранение параметров ЦТС выше нормативных данных или более 300 мкм (по данным оптической когерентной томографии) в течение последних 12 мес. за счет персистирующей экссудации [7]. «Рецидивирующий ДМО» обозначает увеличение ЦТС по меньшей мере на 10 % от достигнутого результата или от нормативных данных за счет появления новой интра- и субретиальной жидкости после первоначальной резольции экссудативных изменений в течение 12 месяцев. Морфологические критерии эффективности терапии в данном случае являются определяющими, поскольку связанное с ними повышение остроты зрения является значимым для пациента, но не отражает истинную картину течения заболевания. Тем не менее при анализе результатов протокола I показано, что даже при интенсивном фиксированном ежемесячном режиме лечения более 35 % пациентов не достигли улучшения максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на ≥ 10 букв и более 55 % –

на ≥ 15 букв после двух лет первой линии терапии ингибиторами ангиогенеза [9]. Причины неполного или слабого ответа на терапию сегодня широко обсуждаются рядом исследователей с целью найти основные факторы, влияющие на результат лечения для ранней идентификации тех пациентов, которым необходимо изменение выработанных алгоритмов лечения: увеличение дозы или кратности терапии, переключение на другие активные агенты, добавление хирургических методов лечения [17].

Помимо уже установленных клинических факторов – предикторов резистентности, таких как возраст пациента, суб- и интравитреальная жидкость, кисты, наличие в анамнезе патологии почек, исходные показатели ЦТС, тяжесть диабетической ретинопатии [5, 15], немалое влияние на эффективность ответа на анти-VEGF терапию могут оказывать полиморфные локусы гена *VEGF* и его рецептора *VEGFR2*. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов (ОНП) генов *VEGF* (rs2010963, rs3025039, rs69947) и *VEGFR2* (rs1870377), а также функциональных и анатомических параметров с ответом на терапию ранибизумабом у пациентов с диабетическим макулярным отеком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование выполнено на базе офтальмологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, генетические исследования – в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). В исследование включены 145 пациентов (145 глаз) с сахарным диабетом: I тип – 22 человека (15,9 %), II тип – 123 (84,1 %); длительность заболевания – медиана 16 лет, интерквартильный размах 13–20 лет. Возраст пациентов – медиана 63 года, интерквартильный размах 54,3–67,0 года; 34 мужчины и 104 женщины (24,6 и 75,4 % соответственно). Средний уровень гликированного гемоглобина 6,6 %, интерквартильный размах 5,9–8,0 %. Исследование выполнено согласно рекомендациям Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом организации, все участники дали свое информированное согласие.

Критерий включения в исследование – наличие клинически значимого макулярного отека согласно критериям ETDRS [12], определяемого по толщине сетчатки в макулярной области в диаметре диска зрительного нерва от центра фовеа при клинической биомикроскопии. ЦТС определяли с помощью оптической когерентной томографии

(Cirrus HD-OCT, Humphrey Zeiss, Германия). Макулярную область сканировали в вертикальном и горизонтальном меридиане с помощью 5-линейного раstra, центрированного через фовеа в бескрасном цвете. Все пациенты имели исходный уровень гликированного гемоглобина < 9 % за шесть месяцев до включения в исследование и в течение периода наблюдения. Стадия диабетической ретинопатии во всех случаях соответствовала непролиферативной. Критерии исключения из исследования – наличие пролиферативной диабетической ретинопатии, активной неоваскуляризации, сопутствующих глазных заболеваний (глаукома, увеиты и др.), патология витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией, лазерная коагуляция в анамнезе, предшествующая медикаментозная интравитреальная терапия, хирургические вмешательства на стекловидном теле.

Все пациенты получали минимально три загрузочных инъекции препарата ранибизумаб 0,5 мг (0,05 мл) через четыре недели по стандартной методике в условиях операционной эндовитреально после местной эпibuльбарной анестезии раствором алкаина (Alcon, США) через иглу 27 G в 3 мм от лимба. Для оценки эффективности проводимой терапии изучали МКОЗ, ЦТС исходно и после трех инъекций. При наличии ДМО обоих глаз учитывался только один с более выраженными изменениями.

Все пациенты разделены на две группы: А и В, в зависимости от наличия или отсутствия ответа на антиангиогенную терапию. Положительным ответом (группа А) считалось наличие редукции не менее 10 % фовеолярной толщины сетчатки от базовой по данным оптической когерентной томографии. Кроме того, оценивали категорию ответа: хороший ответ (А1) – редукция ЦТС более чем на 25 % и повышение МКОЗ более чем на 5 букв таблицы ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), плохой ответ (группа А2) – редукция ЦТС 10–25 % и повышение МКОЗ менее чем на 5 букв таблицы ETDRS.

Основная гипотеза нашего исследования заключалась в том, что ответ на анти-VEGF терапию ДМО может зависеть от базового уровня экспрессии *VEGF* и его рецептора (*VEGFR2*), который определяется в том числе и генотипом полиморфных локусов в данных генах. Наиболее привлекательными для нашего исследования являются локусы, для которых уже показана связь с уровнем экспрессии *VEGF* (rs2010963 [13–15], rs3025039 [2]) или функциональная значимость (*VEGFR2*, rs1870377). Функциональный ОНП (rs1870377, Q472H, локализованный в 11 экзоне) расположен в пятом N-концевом Ig-подобном до-

мене внутри внеклеточного региона рецептора. Несинонимичная аминокислотная замена приводит к снижению эффективности связывания VEGF с KDR (VEGFR2) [4]. Полиморфный локус rs699947 расположен в промоторной области гена *VEGF* в одном блоке сцепления с rs2010963 [16], фланкируя дистальный 5'-район промотора. Совместное исследование локусов rs699947, rs2010963 и rs3025039 также позволит картировать положение функционального локуса [14]. Итак, в нашем исследовании мы выбрали следующие ОНП: *VEGF* (rs2010963, rs3025039, rs69947) и *VEGFR2* (rs1870377).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови путем переваривания протеиназой К с последующей экстракцией фенолом и хлороформом и осаждением этанолом. Образцы ДНК хранили при -20°C . Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени с помощью зондов гидролизующихся проб согласно протоколу, описанному в нашей предыдущей работе [13]. Значимость различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Равновесие Харди – Вайнберга оценивали с использованием точного теста в программном приложении R project (www.rproject.org). С помощью логистического регрессионного анализа с поправкой на возраст и пол, реализованного в функции «glm» R-project, были найдены возможные связи между ОНП и исходом лечения. Результаты считали статистически значимыми для всех расчетов при $p < 0,05$. Все количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me, $[Q_1-Q_3]$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики пациентов до и после лечения отражены в табл. 1. Исследовано 145 пациентов (145 глаз), при этом группа А («наличие положительного ответа») составила 134 пациента (92,4 %), группа В («отсутствие ответа») – 11 (7,6 %). В зависимости от категории ответа у 45 (33,6 %) человек получен хороший ответ (группа А1) на терапию, у 89 (66,4 %) – «плохой» (группа А2). Исходная МКОЗ была статистически значимо ($p < 0,05$) наиболее высокой в группе А1 по сравнению с группами А2 и В, что закономерно являлось следствием меньших исходных величин ЦТС (296, [247–378] мкм) и объема макулы (табл. 1).

После трех загрузочных инъекций ранибизумаба в группе А1 получен наилучший анатомический и функциональный результат – уменьшение фовеолярной толщины в среднем на 25,61 %, повышение МКОЗ составило $0,21 \pm 0,07$ %, при этом в группе А2 повышение остроты зрения составило 0,05 при редукции толщины сетчатки на 74,1 мкм (19,5 %). Таким образом, у 31,0 % пациентов достоверно достигнут ответ на лечение ингибиторами ангиогенеза, проявившийся нормализацией или улучшением анатомических и функциональных результатов. В группе пациентов с отсутствием ответа динамика в резорбции отека отсутствовала, а в некоторых случаях наблюдалось увеличение ЦТС (в среднем на 33,82 мкм), что сопровождалось отсутствием динамики МКОЗ, величина которой составила $0,08 \pm 0,09$, как и до лечения.

Таблица 1

Характеристика пациентов до и после лечения

Показатель	Ответ ($n = 134$ глаза)				Нет ответа ($n = 11$ глаз)	
	Хороший ответ ($n = 45$)		Плохой ответ ($n = 89$)			
Количество мужчин/ количество женщин, n (%)	11 (24,4 %)/34 (75,6 %)		23 (25,8 %)/66 (74,2 %)		2 (18,2 %)/9 (81,8 %)	
Возраст, лет	60 [47–66]		64 [57–68]		64 [58,5–65]	
Длительность заболевания, лет	16 [13,0–20,0]		16 [12,0–20,0]		19 [15,8–22,3]	
Содержание HbA1c, %	6,10 [5,78–8,12]		6,70 [6,03–7,75]		7,95 [6,08–8,15]	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФТ, мкм	296 [247–378]	240 [212–272]	358 [275–491]	290 [231–342]	444 [342,5–584,5]	485 [357–614]
Объем макулы, мм ³	11 [10,5–12,4]	9,9 [9,7–10,8]	11,7 [10,6–12,9]	10,8 [10,0–11,7]	14,5 [13,3–15,4]	13,6 [13,3–15,2]
МКОЗ	0,3 [0,1–0,4]	0,5 [0,3–0,6]	0,1 [0,08–0,30]	0,2 [0,1–0,4]	0,06 [0,01–0,17]	0,04 [0,01–0,17]

Таблица 2

Распределение генотипов

Вариант ответа	rs699947 CC/CA/AA	rs2010963 GG/GC/CC	rs3025039 CC/CT/TT	rs1870377 TT/TA/AA
Хороший ответ	8/27/10 A = 0,52	23/19/3 C = 0,28	34/11/0 T = 0,12	27/16/2 A = 0,22
Плохой ответ	23/47/19 A = 0,48	50/34/5 C = 0,25	67/19/3 T = 0,14	47/37/5 A = 0,26
Нет ответа	1/9/1 A = 0,50	9/1/1 C = 0,14	4/7/0 T = 0,32	5/5/1 A = 0,32
Всего с ДМО	32/83/30 A = 0,49	82/54/9 C = 0,25	105/37/3 T = 0,15	79/58/8 A = 0,26

Примечание. В каждой ячейке приведены генотипы и частота минорного аллеля.

Таблица 3

Связь между ответом на лечение анти-VEGF и ОНП-ами VEGFA и VEGFR2

ОНП, аллель риска	Ответ (0), нет ответа (1) ОШ [95%-й доверительный интервал], уровень значимости	Хороший ответ (0), плохой ответ (1) ОШ [95%-й доверительный интервал], уровень значимости
rs699947 (VEGFA), A	1,02 [0,40–2,62], $p = 0,96$	0,82 [0,47–1,43], $p = 0,48$
rs2010963 (VEGFA), C	0,44 [0,12–1,59], $p = 0,21$	0,89 [0,49–1,63], $p = 0,71$
rs3025039 (VEGFA), T	3,46 [1,15–10,46], $p = 0,03$	1,33 [0,61–2,87], $p = 0,47$
rs1870377 (VEGFR2), A	1,37 [0,51–3,69], $p = 0,54$	1,17 [0,62–2,23], $p = 0,62$

Генотипы полиморфных локусов rs699947, rs2010963, rs3025039 (VEGFA) и rs1870377 (VEGFR2) были определены у всех пациентов. Для всех этих ОНП распределение генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга в общей группе. Частоты аллелей, полученные в нашем исследовании (табл. 2), близки к таковым для европейской популяции, опубликованным в 1000 Genomes, а также к частотам контрольной группы пациентов России нашего предыдущего исследования [13].

Анализ ассоциаций с типом ответа на лечение проводился с использованием логистической регрессии согласно аддитивной модели. Отношения шансов (ОШ), скорректированные по полу и возрасту, рассчитывались для каждого ОНП (табл. 3). Был только один ОНП, статистически значимо ассоциированный с отсутствием ответа на анти-VEGF терапию – rs3025039 (VEGFA). Ни один другой из исследованных нами ОНП не был ассоциирован с отсутствием ответа или типом ответа. Однако более пожилой возраст в модели с учетом пола и возраста был статистически связан с плохой реакцией на терапию ($p = 0,02$).

Ассоциативный анализ с анатомическими и функциональными параметрами ответа на тера-

пию был выполнен с помощью линейной регрессии. ОШ для каждого локуса было посчитано для модели, включающей генотип локуса и исходную величину анатомического или функционального параметра, с поправками на пол, возраст и исходную величину анатомического или функционального параметра. С изменением ЦТС ассоциирован только один ОНП rs3025039 (VEGFA): на $31,4 \pm 13,0$ мкм меньше снижается ЦТС на каждый аллель Т, $p = 0,02$. Уменьшение объема макулы ассоциировано с rs2010963 (VEGFA), у носителей аллеля С после трех инъекций достигнуто большее снижение ($-0,31 \pm 13,5$ на каждый аллель С, $p = 0,03$). Для носителей аллеля Т локуса rs3025039 (VEGFA), наоборот, показано более низкое значение уменьшения объема макулы (на $0,56 \pm 0,18$ меньше на каждый аллель Т, $p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании мы оценивали связь между ОНП генов VEGF и VEGFR2 у пациентов с ДМО. Подавляющее большинство предыдущих работ анализировали ассоциацию полиморфных локусов гена VEGF и реакцию на анти-VEGF терапию в группе пациентов с воз-

растной макулодистрофией. Только исследование S.F. El-Shazly с соавт. было посвящено изучению одного ОНП *VEGF* с ДМО в группе ограниченного размера (66 человек) – rs2010963, или –634G/C [8]. В настоящей работе мы оценивали две категории ответа на анти-VEGF терапию: отсутствие ответа и плохой ответ. Один ОНП был связан с отсутствием реакции на терапию ДМО анти-VEGF (ранизумаб) – rs3025039 гена *VEGF*. Ранее Н.Н. Al-Habboubi с соавт. показали на 519 здоровых волонтерах, что уровень VEGF в сыворотке связан с rs3025039 ($p = 0,038$). Генотип Т/Т rs3025039 был связан с более низким уровнем VEGF ($295,2 \pm 215,4$ пг/мл) по сравнению с генотипом С/С ($475,9 \pm 288,3$ пг/мл) [2]. Проведенный нами анализ показал, что носители генотипа Т/Т статистически значимо реже отвечают на анти-VEGF терапию ($3,46 [1,15–10,46]$; $p = 0,03$) по сравнению с носителями наиболее распространенного генотипа С/С. Клинически это может быть объяснено тем, что носители генотипа Т/Т исходно имеют более низкий уровень экспрессии гена *VEGF* и, вероятно, клиническая картина ДМО, проявляющаяся в экссудации жидкости, вызвана альтернативными механизмами, не включающими путь VEGF/VEGFR2/ICAM-1. Таким образом, терапия, направленная на снижение уровня VEGF, в данном случае не будет таргетной, поэтому и ответ на нее отсутствует или выражен слабо. С типом ответа на терапию в нашем исследовании не выявлено ассоциаций ни для одного ОНП.

Ассоциация с отсутствием ответа локуса rs3025039 гена *VEGF* закономерно повторилась при анализе отдельных клинических параметров. Аллель Т локуса rs3025039 ассоциирован ($p = 0,017$) с меньшим снижением толщины ЦТС в ответ на терапию по сравнению с генотипом СС: для СТ $31,4 \pm 13,0$ мкм, для ТТ $62,8 \pm 13,0$ мкм. С менее выраженным изменением ЦТС ассоциирован ($p = 0,04$) также локус rs1870377 в гене *VEGFR2*: для ТА на $31,9 \pm 15,8$ мкм, для АА на $63,8 \pm 15,8$ мкм по сравнению с ТТ. Данное наблюдение хорошо согласуется с ранее описанной функциональной ролью данной замены – несинонимичная аминокислотная замена Глн472Гис приводит к снижению эффективности связывания VEGF с KDR (VEGFR2) [4]. Вероятно, и в этом случае у пациентов с генотипом ТА и ТТ локус rs1870377 в гене *VEGFR2* к клиническим проявлениям ДМО приводят механизмы, не затрагивающие молекулярные звенья VEGF/VEGFR2/ICAM-1.

Локус rs3025039 гена *VEGF* также ассоциирован с менее выраженным уменьшением объема макулы ($p = 0,002$). В среднем носители генотипа СТ имеют снижение объема макулы на

$0,56 \pm 0,18$ мм³ меньше, а носители генотипа ТТ – на $1,12 \pm 0,18$ мм³, чем носители СС. С изменением объема макулы ассоциирован также локус rs2010963 ($p = 0,03$), однако тренд направлен в противоположную сторону: носители редкого аллеля С имеют более выраженное уменьшение объема макулы, на $0,32 \pm 0,15$ мм³ на каждый аллель. Это согласуется с результатами, описанными С.-F. Chen с соавт. [6]. Авторы провели анализ CHIP-seq данных проекта ENCODE и выявили 12 транскрипционных факторов, связывающихся с районом, содержащим rs2010963, в том числе ТВР (белок, связывающий TATA box), для которого описана корреляция с уровнем экспрессии *VEGFA* в предыдущих работах [3]. Более того, *in vitro* авторы показали на клетках из трех разных тканей человека, что аллель rs2010963-С повышает экспрессию *VEGF* в 1,6–2,0 раза [6]. Все эти данные выстраиваются в логичную цепь молекулярных событий. Аллель С локуса rs2010963 посредством измененного взаимодействия с транскрипционными факторами, как минимум ТВР, повышает экспрессию гена *VEGFA*, реализующуюся в большем количестве белка VEGF как в норме, так и в ответ на стимул, поэтому анти-VEGF терапия ДМО более эффективна у носителей аллеля С (генотипы GC и CC).

Противоположное действие локусов rs2010963 и rs3025039 объясняется их расположением в разных блоках сцепления [14]. Таким образом, в блоке сцепления, содержащем область гена 5'-UTR и его начало, локализован функциональный локус, замена в котором приводит к повышенной экспрессии гена *VEGF*. Учитывая, что rs699947 не ассоциирован в нашем исследовании ни с отсутствием ответа или генотипом, ни с клиническими проявлениями, не исключено, что функциональный локус лежит в непосредственной близости к rs2010963 либо сам rs2010963 им и является. В пользу последнего утверждения говорят данные проекта ENCODE и *in vitro* эксперимент С.-F. Chen с соавт. [6]. В то же время второй блок сцепления, куда входит область гена 3'-UTR, содержит функциональный локус, способствующий пониженной экспрессии гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммарно все выявленные нами ассоциации согласуются с уже известными данными и раскрывают молекулярный механизм ответа на анти-VEGF терапию у пациентов с различными вариантами генов *VEGF* и *VEGFR2*. Выводы по результатам нашего исследования:

1. Анти-VEGF терапия – эффективный метод лечения диабетического макулярного отека (134 пациента из 145 имели ответ на терапию).

2. Клиническая эффективность применения анти-VEGF в терапии диабетического макуляр-ного отека помимо прочих факторов зависит от генотипа.

3. Пациенты с генотипом Т/Т полиморфного локуса rs3025039 (*VEGFA*) статистически значи-мо хуже отвечают на анти-VEGF терапию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии кон-фликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицин-ской помощи больным сахарным диабетом / ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Сах. диабет. 2015. 18. (1S). 1–112.

2. Al-Habboubi H.H., Sater M.S., Almawi A.W., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population // Eur. Cytokine Netw. 2011. 22. 154–158.

3. Bieche I., Vacher S., Vallerand D., Richon S., Hatem R., de Plater L., Dahmani A., Nemati F., Angevin E., Marangoni E., Roman-Roman S., Decaudin D., Dangles-Marie V. Vasculature analysis of patient derived tumor xenografts using species-specific PCR assays: evidence of tumor endothelial cells and atypical VEGFA-VEGFR1/2 signalings // BMC Cancer. 2014. 14. 39–45.

4. Bressler S.B., Ayala A.R., Bressler N.M., Me- lia M., Qin H., Ferris F.L., Flaxel C.J., Friedman S.M., Glassman A.R., Jampol L.M., Rauser M.E. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment // JAMA Ophthalmol. 2016. 134. 278–285.

5. Bressler S.B., Qin H., Beck R.W., Chalam K.V., Kim J.E., Melia M., Wells J.A. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab // Arch. Ophthalmol. 2012. 130. 1153–1161.

6. Chen C.-F., Liou S.-W., Wu H.-H., Lin C.-H., Huang L.-S., Woung L.-C., Tsai C.Y. Regulatory SNPs alter the gene expression of diabetic retinopathy associated secretory factors // Int. J. Med. Sci. 2016. 13. 717–723.

7. Committee W., Aiello L.P., Beck R.W., Bres- sler N.M., Browning D.J., Chalam K.V., Davis M., Ferris F.L., 3rd, Glassman A.R., Maturi R.K., Stock- dale C.R., Topping T.M. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment pro- tocol for center-involved diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011. 118. 5–14.

8. El-Shazly S.F., El-Bradey M.H., Tameesh M.K. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism

prevalence in patients with diabetic macular edema and its correlation with anti-VEGF treatment outcomes // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2013. 3. 23–29.

9. Elman M.J., Qin H., Aiello L.P., Beck R.W., Bressler N.M., Ferris F.L., Glassman A.R., Maturi R.K., Melia M. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results // Ophthalmology. 2012. 119. 2312–2318.

10. Funatsu H., Yamashita H., Sakata K., Noma H., Mimura T., Suzuki M., Eguchi S., Hori S. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema // Ophthalmology. 2005. 112. 806–816.

11. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema // Ophthalmology. 1984. 91. 1464–1474.

12. Lu M., Perez V.L., Ma N., Miyamoto K., Peng H.B., Liao J.K., Adamis A.P. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. 40. 1808–1812.

13. Shadrina A.S., Smetanina M.A., Sokolova E.A., Shamovskaya D.V., Sevost'ianova K.S., Shevela A.I., Soldatsky E.Y., Seliverstov E.I., Demekhova M.Y., Shonov O.A., Ilyukhin E.A., Voronina E.N., Pikalov I.V., Zolotukhin I.A., Kirienko A.I., Filipenko M.L. Allele rs2010963 C of the *VEGFA* gene is associated with the decreased risk of primary varicose veins in ethnic Russians // Phlebology. 2016. 31. 34–38.

14. Sokolova E.A., Malkova N.A., Korobko D.S., Rozhdestvenskii A.S., Kakulya A.V., Khanokh E.V., Delov R.A., Platonov F.A., Popova T.Y., Aref'eva E.G., Zagorskaya N.N., Alifirova V.M., Titova M.A., Smagina I.V., El'chaninova S.A., Popovtseva A.V., Puzyrev V.P., Kulakova O.G., Tsareva E.Y., Favorova O.O., Shchur S.G., Lashch N.Y., Popova N.F., Popova E.V., Gusev E.I., Boyko A.N., Aulchenko Y.S., Filipenko M.L. Association of SNPs of CD40 gene with multiple sclerosis in Russians // PLoS One. 2013. 8. e61032.

15. Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab // Ophthalmology. 2015. 122. 1395–1401.

16. Wang Y., Zheng Y., Zhang W., Yu H., Lou K., Zhang Y., Qin Q., Zhao B., Yang Y., Hui R. Polymor- phisms of KDR gene are associated with coronary heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. 50. 760–767.

17. Stewart M.W. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema // Curr. Diab. Rep. 2014. 14. 23–29.

18. Vailati F.B., Crispim D., Sortica D.A., Souza B.M., Brondani L.A., Canani L.H. The C allele of –634G/C polymorphism in the *VEGFA* gene is associated with increased *VEGFA* gene expression in human retinal tissue // Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. 64–71.

GENETIC CRITERIA FOR ANTI-ANGIOGENIC THERAPY FOR TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Anzhella Zhanovna FURSOVA^{1,2}, Nadezhda Viktorovna CHUBAR¹,
Mikhail Sergeevich TARASOV¹, Mariya Andreevna VASILYEVA¹,
Sarafroz Aftondil-kizi ERKINOVA³, Aleksandra Sergeevna SHADRINA^{3,4},
Ekaterina Alekseevna SOKOLOVA^{3,4}, Maksim Leonidovich FILIPENKO^{3,4}

¹ Novosibirsk State Region Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 8

⁴ Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

Apart from already established clinical factors, the polymorphic loci of the VEGF gene and its VEGFR2 receptor can have a significant effect on the response to anti-VEGF therapy of diabetic macular edema. The aim was to study the association of single nucleotide polymorphic loci of VEGF and VEGFR2 genes, as well as functional and anatomical parameters with response to ranibizumab therapy in patients with diabetic macular edema. **Material and methods.** The study includes 145 patients (145 eyes) with diabetic macular edema. All the patients are divided into 2 groups: a positive response (A) and no response to angiogenic therapy (B). The positive response (group A) was the presence of a reduction of at least 10 % of the foveolar thickness (FT) from the baseline according to the OCT data. In addition, the response category was assessed: a good response (A1): a reduction in FT by more than 25 %, and an increase in MCHO by more than 5 letters of ETDRS and a poor response (group A2): a reduction in FT of 10–25 % and an increase in MCRI by less than 5 letters ETDRS. Genomic DNA was selected from leukocytes in venous blood, genotyping was performed by real-time PCR using probes of hydrolysing samples. **Results.** 45 (33.6 %) patients demonstrated a good response (group A1) to therapy and 89 (66.4 %) had a «bad» response (group A2). In group A1, the decrease in FT occurred on average by 25.61 %, the increase in MHC was 0.21 ± 0.07 , while in group A2, the visual acuity increased by 0.05, with the thickness of the retina reduction by 74.1 μm (19, 5 %). Rs3025039 of the VEGFA gene is associated with the change in PTC ($p = 0.02$). The decrease in the volume of the macula is associated with the allele C rs2010963 of the VEGFA gene ($p = 0.03$). For the carriers of the T allele, the locus rs3025039 of the VEGFA gene, on the contrary, shows a lower value of the decrease in the volume of the macula ($p = 0.03$). The patients with the T / T genotype of the polymorphic locus rs3025039 of the VEGFA gene statistically respond to anti-VEGF therapy significantly worse.

Key words: diffuse macular edema, optical coherence tomography, foveolar thickness of retina, ranibizumab.

Fursova A.Zh. – doctor of medical sciences, head of ophthalmology department, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru
Chubar N.V. – ophthalmologist, e-mail: nvchubar@mail.ru
Tarasov M.S. – ophthalmologist, e-mail: kalman87@mail.ru
Vasilyeva M.A. – ophthalmologist, e-mail: maryansk@mail.ru
Erkinova S.A.-k. – laboratory technician of the pharmacogenomics laboratory, e-mail: sarafrozerkinova@gmail.com
Shadrina A.S. – candidate of biological sciences, junior researcher of the pharmacogenomics laboratory, e-mail: hamlet85@yandex.ru
Sokolova E.A. – candidate of biological sciences, junior researcher of the pharmacogenomics laboratory, e-mail: sokolovaea2608@gmail.com
Filipenko M.L. – candidate of biological sciences, head of the pharmacogenomics laboratory, head of paleogenomics laboratory, e-mail: max@niboch.nsc.ru

RELEX SMILE И ЕЕ ОСОБЕННОСТИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИОПИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Андрей Геннадьевич ЩУКО^{1,2,3}, Олеся Валерьевна ПИСАРЕВСКАЯ¹,
Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА^{1,2}, Эржэна Мунко-Жаргаловна БАЛЪЖИРОВА³,
Татьяна Николаевна ФРОЛОВА¹, Лариса Сергеевна ХЛЕБНИКОВА¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

² Иркутская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664049, г. Иркутск, мкрн. Юбилейный, 100

³ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Цель исследования – модифицировать расчетные параметры рефракционной операции экстракции лентикuly через малый доступ (Smile), оценить ее безопасность и клиническую эффективность при коррекции миопии высокой степени. **Материал и методы.** Под местной анестезией по модифицированной технологии Smile прооперировано 34 пациента (68 глаз). Во всех случаях пациенты имели миопию высокой степени, в 37 % случаев – в сочетании с астигматизмом. Острота зрения до операции без коррекции составила $0,05 \pm 0,11$, с коррекцией – $0,94 \pm 0,1$, дооперационный сферический компонент рефракции $-7,23 \pm 0,75$, цилиндрический компонент $-0,48 \pm 0,59$. В ходе операции для получения максимально возможного рефракционного результата по предложенной нами методике проводилось изменение стандартных параметров операции: толщина роговичного лоскута уменьшалась до 100 мкм, нейтрального оптического слоя – на 5 мкм, диаметр оптической зоны зависел от остаточной толщины роговицы, которая должна превышать 290 мкм. Проводилось увеличение роговичного доступа на 15–20 градусов. **Результаты.** В ходе хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде осложнений не отмечено. На следующий день после операции монокулярная некорригированная острота зрения вдаль у 73 % пациентов составляла 0,8 и выше, а в 41 % случаев была равна или превышала 1,0. Сферический эквивалент в первые сутки после операции имел небольшой гиперметропический сдвиг, который полностью нивелировался к году наблюдения. **Заключение.** Использование предложенного алгоритма расчета рефракционного эффекта операции Smile при миопии высокой степени позволяет получить высокий рефракционный эффект и избежать возможных осложнений.

Ключевые слова: фемтосекундная хирургия, Smile, миопия высокой степени.

По данным ВОЗ, число людей, страдающих миопией, в развитых странах варьирует от 10 до 90 % случаев в зависимости от популяции [1]. Е.М. Иомдина и Е.П. Тарутта отмечают, что каждый 3–4-й взрослый житель России, США, Европы страдает миопией, и заболеваемость за последние 30 лет выросла в 1,7 раза (с 25 до 45 %), а в урбанизированных районах Восточной Азии достигает 70 % [3, 5]. На сегодняшний день

аномалии рефракции, в частности близорукость, являются преобладающей рефракционной патологией, наиболее распространенной в период наивысшего расцвета физических и творческих сил. Высокий интерес к данной проблеме в последние годы связан с увеличением распространения близорукости среди населения всего мира, особенно ее высоких степеней, от –6,0 дптр и выше.

Щуко А.Г. – д.м.н., проф., директор, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Писаревская О.В. – к.м.н., зав. 5-м офтальмологическим отделением, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Юрьева Т.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Бальжирова Э.М.-Ж. – врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

Фролова Т.Н. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Хлебникова Л.С. – врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Получение хорошего, стабильного и предсказуемого функционального результата, отсутствие каких-либо ограничений в привычном образе жизни, даже в раннем послеоперационном периоде, является важным условием современной рефракционной хирургии [2]. Общепринятыми видами рефракционных операций при миопии высокой степени являются Ласик и Фемтоласик. Ласик – это сочетание микрохирургического воздействия и эксимерлазерной технологии. В ходе лазерной коррекции используется специальный прибор – микрокератом, создающий лоскут из роговичной ткани, который отгибается, а эксимерлазерное воздействие производится на внутренние слои роговицы. Выполнение Ласик может быть сопряжено с такими хирургическими сложностями, как получение некачественного роговичного среза, что инициирует врастание эпителия, формирование микрострий. Вероятность смещения роговичного лоскута, развитие кератэктазии также характерны для этой операции [9]. Технология Фемтоласик основана на сочетании фемтосекундного формирования роговичного лоскута и испарения роговичной поверхности с помощью эксимерлазерной технологии. На этапе формирования роговичного лоскута диаметром 8,0 мм и длиной разреза около 20 мм осложнения встречаются значительно реже, но при этом происходит ослабление биомеханических свойств роговицы [7, 8, 16], что влечет за собой значительные ограничения в повседневной жизни, а также исключение контактных видов спорта.

В настоящий момент технология Smile занимает лидирующие позиции в коррекции миопии различной степени [6, 14, 15]. В мире проведено более 1 400 000 операций, в России более 25 000, в Иркутском филиале около 5000. При этом практически половина фемтосекундных рефракционных операций выполняется у пациентов с миопией высокой степени. Соотношение между количеством людей, перенесших при данной патологии рефракционную операцию типа Фемтоласик и Smile, в настоящий момент составляет 1 : 1,25 [12, 13]. Это является свидетельством того, что фемтосекундные технологии постепенно вытесняют эксимерлазерную хирургию [4, 10, 11]. К сожалению, при миопии высокой степени не всегда удается получить полный рефракционный результат с исключением операционных и послеоперационных осложнений, возникновение которых может быть обусловлено формированием лентикулы большой толщины при исходно тонкой роговице. Таким образом, перед хирургами стоит задача по созданию условий, позволяющих добиться максимальной коррекции миопии с сохранением биомеханических свойств роговицы.

Все это обосновало необходимость проведения данной работы, основной целью которой было модифицировать расчетные параметры рефракционной операции экстракции лентикулы через малый доступ (Smile), оценить ее безопасность и клиническую эффективность при коррекции миопии высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 54 пациента (106 глаз), оперированных методом Smile. Все больные имели миопию высокой степени, в 37 % случаев – в сочетании с астигматизмом. Возраст пациентов варьировал от 19 до 42 лет, в среднем – $27 \pm 2,7$ года, женщин было 45 (67 %), мужчин – 23 (33 %). Все пациенты были разделены на две группы без статистически значимых различий по возрасту и полу. В первую группу вошли 20 человек (38 глаз), оперированных по стандартной технологии, во вторую – 34 пациента (68 глаз), оперированных методом Smile по модифицированной технологии.

Острота зрения до операции без коррекции в первой группе составляла в среднем $0,04 \pm 0,09$, во второй – $0,05 \pm 0,11$ ($p \geq 0,05$), с коррекцией – соответственно $0,91 \pm 0,15$ и $0,94 \pm 0,1$ ($p \geq 0,05$). Дооперационный сферический компонент рефракции равнялся $-7,95 \pm 0,45$ в первой и $-7,23 \pm 0,75$ во второй группе (от $-6,0$ до $-10,0$) ($p \geq 0,05$), цилиндрический компонент – $-0,76 \pm 0,59$ и $-0,48 \pm 0,59$ ($-0,25$ до $-2,5$) ($p \geq 0,05$) соответственно.

Все пациенты прооперированы методом Smile одним хирургом. Расчет параметров операции был модифицирован следующим образом. Роговичный врез расширяли с 2 до 3 мм (с 30 до 45 градусов), толщину роговичного клапана уменьшали с 120 мкм до возможных 100 мкм, оптическую зону и минимальную толщину лентикулы (нейтральный оптический слой) уменьшали с 15 мкм до возможных 10 мкм. Для оценки клинической эффективности и рефракционного результата был проведен сравнительный анализ. Выполнялась всесторонняя оценка зрительных функций пациентов (остроты зрения и контрастной пространственной чувствительности), состояния роговицы на анализаторе переднего отрезка «Pentacam» (OCULUS Optikgeräte GmbH, Германия), биомеханических свойств роговицы на приборе ORA (Ocular Response Analyzer, США) в послеоперационном периоде с кратностью 1 день, месяц и 12 месяцев.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические

принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первые сутки после операции монокулярная некорригированная острота зрения вдаль в первой и второй группе повысилась в 15,5 и 17,4 раза соответственно (таблица). При этом у пациентов первой группы, прооперированных по стандартной технологии, лишь в 15 % случаев показатели остроты зрения были 1,0 и выше, в то время как во второй, при модификации расчетов Smile, такие показатели были получены практически в 50 % случаев. К году острота зрения 0,8 и выше без коррекции сохранилась соответственно у 48 и 97 % пациентов. Отмечены значительные различия в изменении послеоперационной рефракции. В первые дни после операции наблюдался незначительный гиперметропический сдвиг сферического компонента, который постепенно нивелировался к первому месяцу и сохранился стабильным на весь период наблюдения до 12 месяцев после операции в случаях расчета параметров Smile по предложенному алгоритму (см. таблицу).

Данные, полученные при обследовании пациентов с помощью оптической когерентной томо-

графии, подтверждают, что в обеих группах поверхностный лоскут имеет прецизионно точную и ровную толщину на всем протяжении. Наличие микрострий, характерное для эксимерлазерных технологий при достаточно глубоком ложе и тонком роговичном клапане, не выявлено ни у одного пациента после Smile, что может быть связано со стабильностью периферических отделов роговицы, а также достаточно малым корнеальным разрезом. Показатели корнеального гистерезиса вполне закономерно снизились после операции у пациентов первой и второй групп без статистически значимых различий, к месяцу изменились в сторону усиления биомеханических свойств роговицы, к году – более выражено ($p \geq 0,05$) (см. таблицу). То есть уменьшение толщины роговичного клапана и увеличение роговичного доступа не повлияли на изменение вязкоэластичных свойств роговичной ткани.

Одной из важных характеристик оценки решающей способности глаза является пространственная контрастная чувствительность. У пациентов с миопией как до операции, так и в первые сутки после нее значения визоконтрастометрии оставались сниженными в средних и высоких частотах. К месяцу они значительно повышались и к году во второй группе практически приблизились к нижней границе среднестатистических значений людей с эметропией. Это можно объяснить тем, что после операции Smile по предложенной модификации в 96 % случаев миопия была практически полностью нивелирована, в то время как у больных первой группы отмечалась остаточная близорукость. Преломляющая сила роговицы по данным исследований на анализаторе переднего отрезка «Pentacam» носит более регулярный характер, отличается выраженной кератотопографической однородностью и имеет более четкую оптическую зону по сравнению с эксимерлазерными операциями.

Таблица

Сравнительный анализ изменения монокулярной остроты зрения и рефракции и корнеального гистерезиса у пациентов после коррекции миопии высокой степени

Время после операции	Группа	UDVA	Сферический эквивалент, дптр	UDVA 20/20, %	UDVA 20/25, %	Корнеальный гистерезис
1 день	Первая	$0,62 \pm 0,15$	$-1,32 \pm 0,46$	15	45	$7,51 \pm 0,46$
	Вторая	$0,87 \pm 0,18^*$	$+0,22 \pm 0,39^*$	47	79	$7,76 \pm 0,87$
1 месяц	Первая	$0,69 \pm 0,10$	$-1,21 \pm 0,40$	17	49	$7,98 \pm 0,62$
	Вторая	$0,92 \pm 0,15^*$	$-0,07 \pm 0,45^*$	79	90	$8,02 \pm 0,91$
1 год	Первая	$0,72 \pm 0,08$	$-1,26 \pm 0,38$	18	48	$8,83 \pm 0,57$
	Вторая	$0,96 \pm 0,10^*$	$-0,08 \pm 0,39^*$	81	97	$8,79 \pm 0,69$

Примечание. UDVA – некорригированная острота зрения вдаль; * – отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

Необходимо отметить, что часто встречающиеся оптические феномены гало (halo) и ослепления (glare) после операции Ласик практически отсутствовали у пациентов обеих групп, даже несмотря на уменьшение оптической зоны при изменении параметров хирургии. По нашему мнению, это обусловлено малым доступом, отсутствием микрострий и незначительным увеличением аберраций высокого порядка, что позволяет достичь высоких рефракционных результатов и хорошего качества зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты продемонстрировали возможность получения высокого рефракционного результата у пациентов с миопией высокой степени без изменения основного плана операции с использованием технологии Smile. Предложенная модификация имеет принципиальные отличия расчетов выполнения следующих этапов операции. При формировании задней поверхности лентиккулы и ее бокового вреза согласно стандартной толщине по периферии 15 мкм (нейтральный оптический слой с толщиной 15 мкм) модифицированный расчет предлагает уменьшение нейтрального оптического слоя до 10 мкм. Третий этап заключается в формировании роговичного лоскута преимущественно толщиной 110–130 мкм (в среднем $116 \pm 1,09$ мкм), по предлагаемой модификации он уменьшен до 100 мкм. Вертикальный врез лоскута формируется на окончательном четвертом этапе шириной при стандартных параметрах от 2,07 до 2,37 мм (в среднем $2,37 \pm 0,12$ мм) и с увеличением роговичного вреза с 2 до 3 мм (с 30 до 45 градусов) при модифицированной технологии. Расчет операции основывался на принципе, что остаточная толщина стромы должна быть не менее 290–300 мкм. Таким образом, предложенный расчет параметров операции Smile позволяет избежать радиальных надрывов и разрывов роговичного клапана при извлечении достаточно толстой лентиккулы, а при ее неполном удалении извлечь остатки без дополнительной травматизации роговицы. Уменьшение нейтрального оптического слоя, толщины роговичного клапана и оптической зоны позволяет оперировать пациентов с изначально высокими степенями миопии и тонкой роговицей, тем самым позволяя получить высокие рефракционные результаты и значительно сократить сроки реабилитации.

Для подтверждения вышеизложенных рекомендаций и параметров расчета операции Smile при миопии высокой степени представлены следующие клинические случаи.

Пациентка Ц., 32 года, обратилась в рефракционное отделение МНТК «Микрохирургия глаза» с диагнозом: миопия высокой степени, сложный миопический астигматизм обоих глаз. Из анамнеза: пациентка страдает близорукостью с 15 лет, очками для дали пользуется с 16 лет. Контактные линзы использует около 10 лет. Последние 2–3 года зрение на одном уровне, пациентка не меняла диоптрийность мягких контактных линз около 4 лет. При обследовании: острота правого глаза 0,03 с $-6,75$ Д cyl $-0,5$ ах $173 = 1,0$; левого 0,03 с $-6,0$ Д cyl $-1,5$ ах $7 = 1,0$. Толщина роговицы 503 мкм на оба глаза.

Правый глаз. Расчетные данные стандартные: коррекция $-6,75$ cyl $-0,5$ ах 173 ; минимальная толщина (нейтрально оптический слой) 15 мкм; оптическая зона 7,0 мм, толщина лентиккулы 150 мкм; роговичный клапан 130 мкм; роговичный доступ 2,38 мм, остаточная толщина стромального слоя после операции 223 мкм (что недопустимо). Расчетные данные предложенные: коррекция $-6,75$ cyl $-0,5$ ах 173 ; минимальная толщина (нейтральный оптический слой) 10 мкм; оптическая зона 6,2 мм, толщина лентиккулы 111 мкм; роговичный клапан 100 мкм; роговичный доступ 3,14 мм, остаточная толщина стромального слоя после операции 292 мкм.

Левый глаз. Расчетные данные стандартные: коррекция $-6,0$ cyl $-1,5$ ах 7 ; минимальная толщина (нейтрально оптический слой) 15 мкм; оптическая зона 7,0 мм, толщина лентиккулы 153 мкм; роговичный клапан 130 мкм; роговичный доступ 2,38 мм, остаточная толщина стромального слоя после операции 220 мкм (что недопустимо). Расчетные данные предложенные: коррекция $-6,0$ cyl $-1,5$ ах; минимальная толщина (нейтральный оптический слой) 10 мкм; оптическая зона 6,2 мм, толщина лентиккулы 113 мкм; роговичный клапан 100 мкм; роговичный доступ 3,14 мм остаточная толщина стромального слоя после операции 290 мкм.

Полученные данные: острота зрения в правом глазу в первые сутки после операции 0,9, в левом 0,95, к году – 1,0 на каждый глаз. Осложнений в ходе операции и послеоперационном периоде не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фемтосекундная технология Smile у пациентов с миопией высокой степени с расчетом параметров по предложенной модификации является эффективным и безопасным методом коррекции данного вида аметропии, что подтверждает анализ полученных результатов, а

также отсутствие регресса полученного рефракционного эффекта и, соответственно, необходимости в выполнении реоперации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апрелев А.Е., Пашина П.В., Караулова Е.С. Оценка распространенности миопии и качества жизни больных с миопией // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. 10. (2). 169–171.
2. Гуцин А.В. Концептуальные основы исследований качества жизни в офтальмологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2013.
3. Иомдина Е.М., Тарутта Е.П. Современный взгляд на проблему миопии // Рефракция-2014: сб. докл. конф., Самара, 28–30 ноября 2014 г. Самара: МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 2014. 12–13. URL: <http://sabar.eye-portal.ru/iomdina-en-tarutta-ep-modern-approach-problem-of-myopia>
4. Качанов А.Б., Никулин С.А. Применение технологии ReLEx® SMILE для коррекции миопии высокой степени // Современ. технологии в офтальмологии. 2017. (7). 50–51.
5. Тарутта Е.П. Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе // Вестн. офтальмологии. 2006. 122. (1). 43–46.
6. Щуко А.Г., Писаревская О.В., Юрьева Т.Н., Букина В.В., Ивлева Е.П., Гребенюк Т.Н. Экстракция лентикулы через малый разрез – новая технология в рефракционной хирургии // Практ. мед. 2015. (2-1). 124–126.
7. Agca A., Ozgurhan E.B., Demirok A., Bozkurt E., Celik U., Ozkaya A., Cankaya I., Yilmaz O.F. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: a prospective fellow eye study // Cont. Lens Anterior Eye. 2014. 37. (2). 77–80.
8. Cartwright N.E., Tyrer J.R., Jaycock P.D., Marshall J. Effects of variation in depth and side cut angulations in LASIK and thin-flap LASIK using a femtosecond laser: a biomechanical study // J. Refract. Surg. 2012. 28. (6). 419–425.
9. Condon P.I., O'Keefe M., Binder P.S. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: risk for ectasia // J. Cataract Refract. Surg. 2007. 33. (4). 583–590.
10. Demirok A., Agca A., Ozgurhan E.B., Bozkurt E., Celik U., Demircan A., Guleryuz N.B., Cankaya K.I., Yilmaz O.F. Femtosecond lenticule extraction for correction of myopia: a 6 month follow-up study // Clin. Ophthalmol. 2013. 7. 1041–1047.
11. Demirok A., Ozgurhan E.B., Agca A., Kara N., Bozkurt E., Cankaya K.I., Yilmaz O.F. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction // Optom. Vis. Sci. 2013. 90. (10). 1040–1047.
12. Kunert K.S., Melle J., Sekundo W., Dawczynski J., Blum M. Ein-Jahres-Ergebnisse bei Small-Incision-Lentikel-Extraktion (SMILE) zur Myopiekorrektur // Klin. Monbl. Augenheilkd. 2015. 232. (1). 67–71.
13. Reinsteinst D.Z., Carp G.I., Archer T.J., Gobbe M. Outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) in low myopia // J. Refract. Surg. 2014. 30. (12). 812–818.
14. Sekundo W., Kunert K.S., Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study // Br. J. Ophthalmol. 2011. 95. (3). 35–359.
15. Shah R., Shah S., Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: all-in-one femtosecond laser refractive surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2011. 37. (1). 127–137.
16. Vestergaard A., Ivarsen A., Asp S., Hjortdal J.O. Femtosecond (FS) laser vision correction procedure for moderate to high myopia: a prospective study of ReLEx® flex and comparison with a retrospective study of FS-laser in situ keratomileusis // Acta Ophthalmol. 2013. 91. (4). 355–362.

RELEX SMILE AND ITS FEATURES FOR THE CORRECTION OF HIGH DEGREE MYOPIA

Andrey Gennad'yevich SHCHUKO^{1,2,3}, Olesya Valer'yevna PISAREVSKAYA¹,
Tat'yana Nikolaevna YUR'YEVA^{1,2}, Erzhena Munko-Zhargalovna BAL'ZHIROVA³,
Tat'yana Nikolaevna FROLOVA¹, Larisa Sergeevna KHLEBNIKOVA¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Irkutsk Branch
664033, Irkutsk, Lermontov str., 337

² Irkutsk State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Vocational
Education of Minzdrav of Russia
664049, Irkutsk, Yubileyny microdistrict, 100

³ Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

Purpose: to modify the calculated parameters of the refractive operation - extraction of the lenticle through small access (Smile), evaluate its safety and clinical effectiveness in correcting high-grade myopia. **Material and methods.** 34 patients (68 eyes) were operated by the modified Smile technology under local anesthesia. In all cases, patients had a high degree of myopia, in 37 % – in combination with astigmatism. Uncorrected visual acuity before surgery was on average 0.05 ± 0.11 , Best corrected visual acuity was 0.94 ± 0.1 , preoperative spherical refractive component -7.23 ± 0.75 , cylindrical component -0.48 ± 0.59 . During the surgery, in order to obtain the maximum possible refractive result according to the proposed method (patent No. 2018113414 of April 13, 2013), the standard parameters of the operation were changed: the thickness of the corneal flap was reduced to 100 μm , the neutral optical layer was 5 μm , the diameter of the optical zone depended on the residual thickness of the cornea, which should exceed 290 microns. The increase in corneal access was 15–20 degrees. **Results.** During the surgical intervention and in the postoperative period there were no complications. The next day after surgery, monocular uncorrected visual acuity in the distance in 73 % of patients was 0.8 and above, and in 41 % of cases it was equal to or exceeded 1.0. The spherical equivalent in the first day after the operation had a small hypermetropic shift, which was completely leveled by the year of observation. **Conclusion.** Using the proposed algorithm for calculating the refractive effect of the SMILE operation in high degree myopia allows obtaining a high refractive effect and avoiding possible complications.

Key words: femtosecond surgery, Smile, high degree of myopia.

Shchuko A.G. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Pisarevskaya O.V. – candidate of medical sciences, head of refractive department, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Yur'yeva T.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy-director on scientific work, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Bal'zhirova E.M.-Zh. – ophthalmologist, post-graduate student, e-mail: balzhirova.erzhena@mail.ru

Frolova T.N. – ophthalmologist, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

Khlebnikova L.S. – ophthalmologist, e-mail: lesya_pisarevsk@mail.ru

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НЕГЛАУКОМНЫХ ОПТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

Наталия Леонидовна ШЕРЕМЕТ¹, Наталья Алексеевна АНДРЕЕВА¹,
Алексей Дмитриевич МЕШКОВ², Алена Львовна ЧУХРОВА³,
Анна Николаевна ЛОГИНОВА³, Александр Владимирович ПОЛЯКОВ³

¹ НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Университетская клиническая больница № 3,

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4, 5

³ Медико-генетический научный центр

115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1

Цель работы – изучить этиологическую структуру и частоту встречаемости оптических нейропатий (ОН) различного генеза по данным собственных наблюдений. **Материал и методы.** Исследование основано на анализе данных общеклинического обследования 658 пациентов (982 глаза) с ОН. **Результаты.** Наиболее часто встречающимися ОН явились ишемическая ОН (31,2 % от всех случаев), а также оптический неврит (18,3 % случаев). Опухолевое или инфильтративное поражение переднего зрительного пути выявлено в 9,9 % случаев, эндокринная нейроофтальмопатия обнаружена у 7,2 % обследованных. Острая и хроническая ОН при друзах зрительного нерва составила 12,4 % от всех случаев ОН и 60,5 % – среди всех пациентов с друзами диска зрительного нерва. Наследственная ОН установлена в 10 % от всех случаев ОН, токсическая – в 4,3 % в результате острой и хронической алкогольной интоксикации, хронического наркотического отравления, отравления лекарственными препаратами. Травматическая ОН выявлена у 6,7 % всех обследованных. **Заключение.** Причины ОН многообразны, варьируют от врожденных изменений до заболеваний зрительного нерва в результате серьезной терапевтической и нейрохирургической патологии, создающих угрозу не только офтальмологическому, но и жизненному прогнозу. При выявлении симптомов ОН необходимо тщательное клиническое исследование пациента для определения генеза заболевания.

Ключевые слова: оптическая нейропатия, причины заболевания зрительного нерва, ишемическая оптическая нейропатия, наследственная оптическая нейропатия Лебера, аутосомно-доминантная оптическая нейропатия, оптический неврит.

Оптические нейропатии (ОН) – группа гетерогенных заболеваний, для которых общим является острая или хроническая потеря ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, составляющих зрительный нерв, что заканчивается различной степенью потери зрительных функций вследствие частичной или полной атрофии зрительного нерва.

ОН – частая причина потери зрительных функций, заболевание, которое необходимо быстро диагностировать и определять его этиологию для оказания своевременной и корректной терапевтической или хирургической помощи. Частичная атрофия зрительного нерва в структуре причин слепоты и слабовидения в РФ составляет 14 % [2].

Шеремет Н.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических исследований в офтальмологии, e-mail: sheremet_n@mail.ru

Андреева Н.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических исследований в офтальмологии, e-mail: natalia.hanakova@gmail.com

Мешков А.Д. – к.м.н., врач-ревматолог, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru

Чухрова А.Л. – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, e-mail: achukhrova@yandex.ru

Логинава А.Н. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, e-mail: anloginova@mail.ru

Поляков А.В. – д.м.н., зав. лабораторией ДНК-диагностики, e-mail: apol@dnalab.ru

Причины поражения зрительного нерва многообразны. По этиологии неглаукомную ОН условно можно подразделить на воспалительную, ишемическую, компрессионную, травматическую, токсическую, наследственную. В последние годы благодаря особенно быстрому развитию инструментальной диагностики, а также большей доступности высокоуровневых лабораторных методов исследования появилась возможность более раннего дифференцирования различных видов ОН. Своевременное выявление и адекватная трактовка патологических изменений зрительного нерва позволяют повысить эффективность лечения и предотвратить тем самым необратимые осложнения, обусловленные поздней и ошибочной диагностикой заболевания.

Цель работы – изучить этиологическую структуру и частоту встречаемости ОН различного генеза по данным собственных наблюдений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование основано на анализе данных обследования 658 пациентов (982 глаз) с ОН. Для определения генеза ОН у всех больных оценивали результаты общеклинического обследования: КТ/МРТ головного мозга, орбит; часть пациентов прошла углубленное МРТ-обследование головного мозга и орбит высокого разрешения, дополненное контрастированием для подавления сигнала от жировой ткани. По показаниям пациентам выполняли МР-ангиографию. По показаниям проводили общеклинические, биохимические, цитологические, серологические, иммунологические, гормональные, микробиологические, генетические исследования, осуществляли консультации терапевта, гематолога, оториноларинголога, стоматолога, инфекциониста, невролога, нейрохирурга.

Пациентам с подозрением на воспалительное заболевание зрительного нерва выполняли клинический анализ крови, мочи, определяли содержание в крови ангиотензинпревращающего фермента, антиядерных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к кардиолипинам, маркеров инфекций (сифилис, ВИЧ, гепатит, туберкулез, ЦМВ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес, вирус Эпштейна – Барр).

Пациентам с подозрением на ишемические нарушения зрительного нерва проводили клинический анализ крови, определяли расширенную коагулограмму крови, агрегацию тромбоцитов, оценивали биохимические показатели крови (липидный профиль, содержание глюкозы, С-реактивного белка, гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина В₁₂), выполняли дуплексное

сканирование брахиоцефальных сосудов, ЭКГ, эхокардиографию, измерение артериального давления и пульса в течение нескольких дней утром/вечером, до и после приема гипотензивных препаратов, мониторинг артериального давления и ЭКГ по показаниям. Пациентам до 50 лет дополнительно определяли в крови содержание антител к кардиолипинам (IgM и IgG), к β -2-гликопротеину-1, волчаночного антикоагулянта и других антител к фосфолипидам, из них 25 пациентам выполняли анализ крови для исключения наследственных форм тромбофилии.

Всем пациентам с клиническим диагнозом «наследственная ОН» и с доказанным аутосомно-доминантным типом наследования (по отцовской линии) проводили поиск мутаций в «горячих» участках (экзонах 8, 14, 15, 16, 18, 27, 28) гена *OPA1*, ответственных за развитие аутосомно-доминантной ОН [13]. Пациентам при отсутствии семейного анамнеза и с наследственным анамнезом по частичной атрофии зрительного нерва, но без доказанной передачи по отцовской линии вначале выполняли исследование на наличие трех наиболее часто встречающихся мутаций мтДНК m.14484T>C, m.3460 G>A и m.11778G>A, затем при отрицательном результате – поиск более редких девяти мутаций мтДНК: m.3733G>A, m.4171C>A, m.10663T>C, m.14459G>A, m.14482C>G, m.14482C>A, m.14495A>G, m.14502T>C, m.14568C>T, обуславливающих развитие наследственной ОН Лебера. При отсутствии исследуемых мутаций осуществляли поиск мутаций в горячих участках гена *OPA1* яДНК, а также полное секвенирование мтДНК с целью поиска более редких мутаций, ассоциированных с наследственной ОН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение всех пациентов с ОН по этиологии согласно рабочей классификации представлено в табл. 1. Выявление этиологии заболевания предполагает в большинстве случаев многочисленные обследования. Учитывая, что офтальмоскопическая визуализация зрительного нерва ограничена его диском, лучевые методы диагностики занимают важное место в определении этиологии ОН.

МРТ/КТ головного мозга и орбит высокого разрешения, МР-ангиография позволили выявить опухолевое или инфильтративное поражение переднего зрительного пути у 60 пациентов (97 глаз) – 9,9 % от всех случаев ОН. Заболевание головного мозга и орбиты как причина ОН в 2/3 случаев были установлены впервые. Аденума гипофиза, менингиома в качестве причины

Таблица 1

Распределение пациентов с ОН по этиологии

Причина ОН		Количество пациентов, <i>n</i>	Количество глаз, <i>n</i> (%)	Количество мужчин/женщин, <i>n</i>	Количество пациентов с двусторонним/односторонним ОН
Ишемическая ОН	Неартериитная передняя и задняя ИОН	229	291 (29,7)	98/131	62/167
	Артериитная передняя и задняя ИОН	10	15 (1,5)	6/4	5/5
	Итого	239	306 (31,2)	104/135	67/172
Компрессионная ОН	В результате опухолевого поражения переднего зрительного пути	60	97 (9,9)	24/36	37/23
	Эндокринная нейроофтальмопатия	45	71 (7,2)	11/34	26/19
	Друзы ДЗН	632	122 (12,4)	20/43	59/4
	Итого	168	290 (29,5)	55/113	122/46
Неврит ЗН	Неврит демиелинизирующий	91	126 (12,8)	28/63	35/56
	Неврит другой этиологии	23	33 (3,4)	8/15	10/13
	Нейрохориоретинит	7	11 (1,1)	1/6	4/3
	Саркоидозная ОН	8	10 (1,0)	3/5	2/6
	Итого	129	180 (18,3)	40/89	51/78
Наследственная ОН		49	98 (10,0)	41/8	49/0
Травматическая ОН		52	66 (6,7)	33/19	14/38
Токсическая ОН		21	42 (4,3)	19/2	21/0
Всего		658	982 (100)	293/365	327/331

компрессионного поражения зрительного нерва встречались чаще (34 пациента). В более редких случаях (26 пациентов, 33 глаза) обнаружены гранулематоз с полиангиитом, глиома переднего зрительного пути, краниофарингиома, метастатическое поражение хиазмально-селлярной области с компрессией зрительного нерва, глиобластома головного мозга с опухолевым поражением хиазмы и зрительного нерва, мешотчатая аневризма внутренней сонной артерии, компримирующая хиазму или зрительный нерв, метастатическое поражение орбиты, ретробульбарная дермоидная киста орбиты, кавернозная ангиома орбиты, опухоль зрительного нерва.

Друзы диска зрительного нерва (ДЗН), учитывая их выраженное влияние на волокна зрительного нерва и сосуды, питающие ДЗН, были отнесены к компрессионной причине возникновения ОН. Среди 98 пациентов (185 глаз) с друзами ДЗН острая ишемическая (9 пациентов/10 глаз) и хроническая ОН (54 пациента/112 глаз) была выявлена в 60,5 % случаев, что составило 12,4 % от всех случаев ОН. В 45 случаях (71 глаз) – 7,2 % от всех обследованных – причиной ОН явилась компрессия зрительного нерва и сосудов на фоне увеличения экстраокулярных мышц вследствие эндокринной офтальмопатии. Учитывая анамнез

основного заболевания, причина ОН была известна в большинстве случаев заранее [10].

В результате обследования выявлена ишемическая ОН (ИОН) у 239 пациентов (303 глаза) – 31,2 % от всех исследованных глаз с ОН, в том числе неартериитная (229 пациентов, 291 глаз) и артериитная (10 пациентов, 15 глаз) формы. Среди всех пациентов с ИОН двустороннее поочередное острое сосудистое поражение глаз обнаружено у 80 (33,5 %) человек (передняя и задняя ИОН у 62 человек, у 13 – окклюзия центральной артерии или вены сетчатки, у пяти – артериитная форма ИОН), что свидетельствует о наличии неуточненных или неразрешенных причин, системных и местных факторах риска развития ишемического заболевания глаза практически у 1/3 больных в период наблюдения. В процессе обследования у всех пациентов установлено наличие двух и более факторов риска, в том числе анатомические особенности ДЗН, различные сосудистые и гемодинамические факторы риска, обменные нарушения, злокачественные заболевания крови, нарушения свертывающей системы крови и т.д. Однако у большинства пациентов факторы риска развития ИОН были модифицируемыми, т.е. на них можно было повлиять изменением образа жизни либо назначением лекарственных препаратов.

Таблица 2

Распределение пациентов с клинически установленным диагнозом наследственной ОН
в зависимости от выявленных мутаций

Тип ОН	Мутация	Количество пациентов	Количество мужчин/ женщин
Наследственная ОН Лебера	m.11778G>A	23	20/3
	m.14484T>C	6	4/2
	m.3460G>A	8	8/0
	m.4171C>A	2	2/0
	Итого	39	34/5
Аутосомно-доминантная оптическая нейропатия	c.869G>A	1	0/1
	c.2850delT	1	1/0
	Не обнаружены	8	6/2
Всего		49	41/8

В результате обследования выявлен оптический неврит (ОНевр) у 129 пациентов (180 глаз) – 18,3 % от всех исследованных глаз с ОН, в том числе изолированный демиелинизирующий ОНевр (28,9 % среди всех обследованных), ОНевр как дебют рассеянного склероза (14,4 %), ОНевр при ранее выявленном рассеянном склерозе (26,6 %). У части больных в результате дополнительного обследования и на основе анамнестических данных обнаружен ОНевр инфекционной природы (нейросифилис, герпетическая инфекция) – 2,8 % случаев; ОНевр постинфекционный (после перенесенных гриппа, острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии) – 5,6 %; ОНевр саркоидозной природы – 5,6 % случаев; ОНевр при фокальных очагах инфекции риногенной и одонтогенной природы – 3,3 %; ОНевр аутоиммунный при системной красной волчанке, болезни Бехчета – 5 %; ОНевр как проявление нейрохориоретинита – 6,1 %; ОНевр при арахноидите – 1,7 %.

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное 49 пациентам с клинической картиной наследственной ОН, позволило верифицировать заболевание в 83,6 % случаев, преимущественно оно было представлено наследственной ОН Лебера, возникшей в результате мутаций мтДНК (табл. 2). Цитологические исследования фибробластов кожи по изучению мембранного потенциала митохондрий, выполненные у 13 больных с наследственной ОН Лебера, у двух человек с аутосомно-доминантной ОН, у восьми пациентов без выявленных мутаций позволило установить у всех пациентов (10 % от всех случаев ОН) митохондриальную патологию.

Травматическая ОН обнаружена у 52 пациентов (66 глаз) без других повреждений глазного яблока – 6,7 % от всех случаев ОН. Основопологающим в выявлении травматической этиологии

ОН явились данные анамнеза, связь изменения функций зрения с черепно-мозговой травмой или травмой глаза и орбиты. Изучение анамнеза, а также исследование зрительных функций позволило обнаружить у 21 пациента (42 глаза) – 4,3 % от всех случаев ОН – токсическую ОН как результат острой и хронической алкогольной интоксикации, хронического наркотического отравления, отравления лекарственными препаратами. У всех лиц этой группы содержание фолиевой кислоты, витамина В₁₂ в крови находилось в пределах возрастной нормы, что отрицает алиментарный и подтверждает токсический генез ОН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нам не удалось найти данных литературы о количественном соотношении различных видов ОН в полной этиологической структуре заболевания. Поэтому сравнительно оценить полученные нами результаты не представляется возможным. Кроме того, в настоящее исследование включены пациенты, которые прошли общеклиническое исследование, позволившее выявить генез ОН. В связи с этим представленная этиологическая структура могла быть несколько искажена за счет снижения процентного содержания пациентов с ИОН и ОНевр, что отчасти было связано с отказом пациента от дорогостоящих исследований.

В нашей работе выявлены практически все известные виды ОН, за исключением инфильтративной ОН на фоне системных злокачественных заболеваний, в том числе лимфоидной и кровяной ткани. Воспалительная недемиелинизирующая ОН не имела всего разнообразия инфекционных агентов, описанного в литературе [5, 12]. У другой части пациентов с изолированным демиелинизирующим ОНевр, у которых на момент

наблюдения не было клинико-диагностических признаков генерализованной демиелинизации, в дальнейшем нельзя исключить развитие рассеянного склероза. По литературным данным, демиелинизирующее заболевание клинически является у 15–20 % пациентов при дебюте ОН, у 40 % пациентов рассеянный склероз развивается позже [4, 11].

Выявленные опухолевые или инфильтративные поражения переднего зрительного пути свидетельствуют о том, что наличие ОН с неясной или недостаточно ясной этиологией является абсолютным показанием для проведения лучевых методов исследования головного мозга и зрительного нерва [6].

Клинически друзы ДЗН в большинстве случаев протекают для пациентов бессимптомно или незаметно, однако они могут явиться причиной функциональных и структурных нарушений зрительного нерва, развития острой и хронической ОН в результате компрессии волокон и сосудов зрительного нерва [1, 9]. Пациентам с друзами ДЗН, учитывая высокий риск развития нейропатии зрительного нерва (60,5 % случаев), требуется полное офтальмологическое обследование, определение степени изменения зрительных функций и кровотока заднего отрезка глаза, а также структуры слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки. Учитывая возможность прогрессирующего течения ОН при друзах ДЗН, необходимо динамическое наблюдение этих пациентов.

ИОН – наиболее часто встречающееся заболевание в нашем исследовании. При этом артериитная форма, возникшая вследствие окклюзии сосудов, питающих зрительный нерв, в рамках гигантоклеточного артериита, обнаружена только в 5 % случаев, в том числе у двух человек – в 42 и 47 лет, несмотря на то, что эта форма заболевания характерна для пациентов более старшего возраста, после 50 лет [3, 8]. У всех больных были отмечены системные жалобы (субфебрильная температура, слабость, снижение веса, боль в мышцах и суставах), тем не менее диагноз гигантоклеточного артериита был заподозрен впервые только при офтальмологическом осмотре после развития ИОН, в том числе в пяти случаях – после развития двусторонней последовательной передней ИОН. В результате проведения общеклинического и биохимического исследования крови у всех пациентов с артериитной формой ИОН наблюдались высокие СОЭ и содержание С-реактивного белка, в пяти случаях – тромбоцитоз, повышение уровня фибриногена, что также характерно для артериита. До возникновения артериитной ИОН большинство пациентов отмечало неоднократное преходящее нарушение зрения. Таким образом,

вовремя проведенная диагностика и соответствующая терапия у этих пациентов, вероятно, позволила бы сохранить зрительные функции, в том числе не допустить вовлечение в патологический процесс второй глаз. У всех пациентов с неартериитной ИОН установлены возможные причины развития. Терапевтические заболевания, являющиеся причиной ИОН, или совокупность значимых факторов риска диагностированы впервые у 58 % пациентов.

У пациентов с клинической картиной наследственной ОН и доказанной митохондриальной дисфункцией в восьми случаях мутации не обнаружены, что можно объяснить большим разнообразием мутаций в митохондриальном и ядерном геноме, которое затрудняет поиск патологических изменений митохондриальной и ядерной ДНК, являющихся причиной заболевания [14]. Наследственные и токсические ОН имеют общность по патогенетическому началу заболеваний, обусловленному митохондриальной дисфункцией [7]. Учитывая схожесть клинической картины и первичное поражение ганглиозных клеток сетчатки, а также возможное триггерное действие токсинов на возникновение мутаций митохондриальной ДНК с развитием наследственной ОН Лебера у их носителей, в ряде случаев пациентам с токсической ОН необходимо рекомендовать генетический анализ мтДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокий современный уровень инструментально-лабораторных методов исследования, возможность этиологической диагностики зрительных нарушений, связанных с дисфункцией зрительного нерва, в настоящее время достаточно высока. Все пациенты с ОН должны пройти необходимое общеклиническое исследование с целью этиологического дифференцирования ОН. Выявление причинного фактора ОН позволяет улучшить не только зрительный, но и во многих случаях терапевтический и неврологический прогноз заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А., Котова Е.С. Возможности современных методов визуализации в диагностике друз диска зрительного нерва (обзор литературы) // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. 2016. (6). 206–209.

2. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабо-
видение и инвалидность по зрению в Российской
Федерации // Ликвидация устранимой слепоты:
Всемирная инициатива ВОЗ: мат. Рос. межреги-
он. симп., 22–23 апреля 2003 г., г. Уфа. Уфа, 2003.
38–42.
3. Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И., Мо-
исеев С.В., Щербакова В.Д., Манукова В.А., Исма-
илова Д.С., Эксаренко О.В., Перова Ю.А., Казари-
на В.В., Фомин В.В. Гигантоклеточный артериит:
клинические проявления и методы ранней диагно-
стики // Клин. фармакология и терапия. 2015. 24.
(3). 79–85.
4. Нероев В.В., Зуева М.В., Лысенко В.С., Ели-
сеева Е.К., Захарова М.Н. Глава 5. Оптический не-
врит // Аутоиммунные заболевания в неврологии.
Клиническое руководство / ред. И.А. Завалишин,
М.А. Пирадов, А.Н. Бойко. М.: Здоровье человека,
2014. 66–102.
5. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П.,
Данилова Л.П., Еманова Л.П. Результаты этиологи-
ческого мониторинга больных с оптическим неври-
том в Дальневосточном федеральном округе // Со-
врем. технологии в офтальмологии. 2016. (3). 86–90.
6. Серова Н.К. История и современный взгляд
на нейроофтальмологию // Вестн. офтальмологии.
2014. 130. (6). 20–22.
7. Хокканен В.М., Чудинова О.В., Попова С.Г.
Причины оптической нейропатии у больных тубер-
кулезом органов дыхания // Соврем. технологии в
офтальмологии. 2017. (3). 198–200.
8. Шеремет Н.Л., Смирнова Т.В., Ронзина И.А.,
Ханакова Н.А., Мешков А.Д., Козловская Н.Л., Ше-
лудченко В.М. Анализ структуры, причин и факто-
ров риска развития ишемической оптической ней-
ропатии // Вестн. офтальмологии. 2017. 133. (6).
50–58.
9. Шеремет Н.Л., Харлап С.И., Киселева Т.Н.,
Кравчук Е.А. Друзы диска зрительного нерва.
Сообщение 2. Роль в этиопатогенезе оптической
нейропатии // Вестн. офтальмологии. 2010. 126.
(2). 11–15.
10. Яровой А.А., Иойлева Е.Э., Голубева О.В. Эн-
докринная оптическая опатия: «Клинические маски»
заболевания, сопровождающиеся поражением зри-
тельного нерва // Таврич. мед.-биол. вестн. 2017. 20.
(2). 245–248.
11. Cantore W.A. Optic neuritis // Pa Med. 1996.
99. (Suppl.). 96–98.
12. Chan J.W. Optic nerve disorders. Diagnosis and
management. N. Y.: Springer, 2007. 284 p.
13. Ferre M., Bonneau D., Milea D., Chevrollier A.,
Verny C., Dollfus H., Ayuso C., Defoort S., Vignal C.,
Zanlonghi X., Charlin J.F., Kaplan J., Odent S.,
Hamel C.P., Procaccio V., Reynier P., Mati-Bonneau P.
Molecular screening of 980 cases of suspected
hereditary optic neuropathy with a report on 77 novel
OPA1 mutations // Hum. Mutat. 2009. 30. E692–E705.
14. Maresca A., Caporali L., Strobbe D., Zanna C.,
Malavolta D., La Morgia C., Valentino M.L., Carelli V.
Genetic basis of mitochondrial optic neuropathies //
Curr. Mol. Med. 2014. 14. (8). 985–992.

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF NONGLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHIES

Nataliya Leonidovna SHEREMET¹, Nataliya Alekseevna ANDREEVA¹,
Alexey Dmitrievich MESHKOV², Alena Lvovna CHUKHROVA³,
Anna Nikolaevna LOGINOVA³, Aleksandr Vladimirovich POLYAKOV³

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11A, B

²First Sechenov Medical University, University Clinical Hospital № 3, Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases n.a. E.M. Tareev
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. 4-5

³Research Centre for Medical Genetics
115478, Moscow, Moskvorech'e str., 1

Purpose: to study the etiological structure and incidence rate of various genesis optical neuropathies (ON) according to the own observation data. **Material and methods.** The study is based on the data analysis from a survey of 658 patients (982 eyes) with ON. The results of routine physical examination of all patients were analyzed to determine the genesis of ON. **Results.** The most common cases of ON were ischemic ON (31.2 % of all cases), as well as optic neuritis (18.3 % of cases). The anterior optic pathway tumor or infiltrative lesions were detected in 9.9 %, dysthyroid ON was found in 7.2 %. Acute and chronic ON with the optic nerve drusen accounted for 12.4 % of all cases of ON, was found in 60.5 % of all patients with the optic nerve drusen. Hereditary ON was found in 10 % of all cases of ON, toxic – in 4,3 % as a result of acute and chronic alcohol intoxication, chronic narcotic poisoning, drug poisoning. Traumatic ON was found in 6.7 % of all cases of ON. **Conclusions.** The causes of ON are diverse, vary from innate changes to diseases of the optic nerve as a result of serious therapeutic and neurosurgical pathology, which threaten not only the ophthalmologic, but also the life prediction. The patient thorough clinical study is required to determine the disease genesis at the time of ON symptoms identifying.

Key words: optic neuropathy, causes of optic nerve disease, ischemic optic neuropathy, Leber hereditary optic neuropathy, autosomal dominant optic neuropathy, optic neuritis.

Sheremet N.L. – doctor of medical sciences, leading researcher, e-mail: sheremet_n@mail.ru

Andreeva N.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: natalia.hanakova@gmail.com

Meshkov A.D. – candidate of medical sciences, rheumatologist, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru

Chukhrova A.L. – candidate of medical sciences, leading researcher, e-mail: achukhrova@yandex.ru

Loginova A.N. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: anloginova@mail.ru

Polyakov A.V. – doctor of medical sciences, head of the DNA diagnostics laboratory, e-mail: apol@dnalab.ru

ПОЛИМОРФИЗМ ИЗМЕНЕНИЙ ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Анастасия Константиновна ЛАЗАРЕВА¹, Екатерина Аркадьевна ТАШЛЫКОВА¹,
Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА², Ольга Николаевна КУЛЕШОВА^{1,2},
Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 1

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – при разных формах глаукомы изучить структурные особенности склеры с акцентом на изменениях дренажной системы глаза. **Материал и методы.** Выполнено сравнительное описательное исследование «случай – контроль» 103 пациентов (206 глаз) с разными формами первичной глаукомы, из них первичная врожденная глаукома – 8 человек, первичная ювенильная – 10, первичная открытоугольная – 24, эксфолиативная – 35, пигментная – 4 и первичная закрытоугольная – 22 пациента. Проведено патоморфологическое исследование 103 склеральных лоскутов, резецированных при хирургическом лечении пациентов. **Результаты.** В зависимости от вида глаукомного поражения выявлены характерные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза. Для врожденной глаукомы свойственны обилие коллекторных канальцев, гиперплазия матрикс-продуцирующих клеток и выраженная гидрофильность волокнистого компартмента склеры. При закрытоугольной глаукоме на первый план выступали проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза. При открытоугольной глаукоме выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных элементов. При разных формах глаукомы варьировали выраженность и локализация пигментной имбибии компонентов дренажной системы. **Заключение.** В патоморфогенезе разных форм глаукомы выявлены стереотипные и специфичные изменения компонентов дренажной системы глаза, определяющие универсальность и полиморфизм клинических проявлений глаукомного процесса.

Ключевые слова: глаукома, склеральный лоскут, дренажная система глаза, световая микроскопия, электронная микроскопия.

Повсеместная распространенность глаукомы, поражение всех возрастных групп населения наряду с высоким уровнем инвалидизации пациентов определяют высокую медико-социальную значимость исследования закономерностей развития и прогрессирования данного патологического процесса для разработки и совершенствования методов лечения [1, 7, 15].

Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом стабилизации глаукомного процесса. Многообразие форм и клинических

проявлений глаукомы диктует необходимость индивидуального подхода при выборе вида и объема оперативного вмешательства [9, 11, 13]. Стабильность и выраженность гипотензивного эффекта в послеоперационном периоде напрямую зависят от структурно-функциональных особенностей дренажной системы глаза и активности процессов облитерации искусственно созданных путей оттока внутриглазной жидкости, которые широко варьируют [3, 10, 16, 17]. В связи с этим по-прежнему востребована разработка профи-

Лазарева А.К. – врач-офтальмолог, e-mail: nastya.laz@mail.ru

Ташлыкova Е.А. – врач-офтальмолог, e-mail: katiapichikova@mail.ru

Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ, e-mail: s.aydagulova@gmail.com

Кулешова О.Н. – д.м.н., врач-офтальмолог, проф. кафедры офтальмологии, e-mail: okuleshova64@gmail.com

Черных В.В. – д.м.н., проф., директор

лактических приемов, направленных на моделирование течения послеоперационного раневого процесса и предотвращение рубцовой блокады хирургически созданных путей оттока, решение которых базируется на фундаментальных вопросах управления пролиферативной и биосинтетической активностью матрикс-продуцирующих клеток [2, 6, 8, 14].

Цель исследования – при разных формах глаукомы изучить структурные особенности склеры с акцентом на изменениях дренажной системы глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное описательное исследование «случай – контроль» 103 пациентов (206 глаз) с разными формами первичной глаукомы, из них первичная врожденная глаукома (ПВГ) – 8 человек, первичная ювенильная (ПЮГ) – 10, первичная открытоугольная (ПОУГ) – 24, эксфолиативная (ПЭГ) – 35, пигментная (ПГ) – 4 и первичная закрытоугольная (ПЗУГ) – 22 пациента. Комплексное офтальмологическое исследование и лечение проведены в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова с 2013 по 2016 г. Диагноз основывался на обнаружении характерных изменений диска зрительного нерва, выявляемых при помощи бинокулярной офтальмоскопии и оптической когерентной томографии, изменений поля зрения, регистрируемых при проведении сферопериметрии, изменений угла передней камеры, определяемых при помощи микрогониоскопии и ультразвуковой биомикроскопии, а также регистрации величины внутриглазного давления (ВГД), превышающей толерантный уровень.

Резецированные в ходе антиглаукомных операций 103 склеральных лоскута фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта. Для заливки в смесь эпона и аралдита образцы постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия и дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB 8800. Полутонкие срезы окрашивали 1%-м водным раствором толудинового синего и анализировали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 с фотокамерой AxioCamMRc5 (Zeiss AG, Германия). Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свин-

ца по Рейнольдсу и анализировали с помощью электронных микроскопов JEM-100S и JEM-1400 (Japan Electronic Materials Corporation, Япония).

Во всех случаях получено информированное согласие пациентов на проведение оперативного лечения в МНТК «Микрохирургия глаза» и использование результатов клинического и гистологического исследования в научном исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы клинического материала в зависимости от объема гипотензивных операций (непроникающая глубокая склерэктомия, глубокая склерэктомия) включали в себя часть трабекулы, внутреннюю стенку шлеммова канала, юстаканаликулярную ткань (ЮКТ) и глубокие слои склеры. Склеральные лоскуты, резецированные при разных формах глаукомы, имели форму треугольника, базис которого обращен к шлеммову каналу, что позволяло определять топографию дренажных элементов глаза. Образцы незначительно отличались размерами, но существенно варьировали по характеру структурных изменений компонентов дренажной системы глаза, субпопуляций матрикс-продуцирующих клеток и элементов клеточной инфильтрации, а также ультраструктурным особенностям клеток и волокон соединительной ткани.

При сравнении структурной организации плотной волокнистой соединительной ткани склеры при разных формах первичной глаукомы контрольной группой служили пациенты с ПЗУГ, у которых было зафиксировано резкое повышение ВГД в течение 1–8 недель до момента хирургического вмешательства. При гистологическом изучении операционного материала эндотелий внутренней стенки шлеммова канала был в состоянии отека и десквамации. ЮКТ преимущественно отечна, с наличием одиночных или многочисленных гранул пигмента, мигрирующих по дренажной системе с диффузным распространением по всему образцу и фагоцитируемых меланофагами. Все постшлеммальные элементы дренажной системы расширены и выстланы полиморфными эндотелиоцитами с пиноцитозными везикулами и вакуолями (рис. 1). Периваскулярно локализованы перициты и фибробласты с канальцами гранулярной цитоплазматической сети. Экстрацеллюлярный матрикс склеры содержал грубые разнонаправленные пучки коллагеновых волокон с многочисленными фокусами электронной прозрачности. На первый план выступала полиморфная клеточная инфильтрация

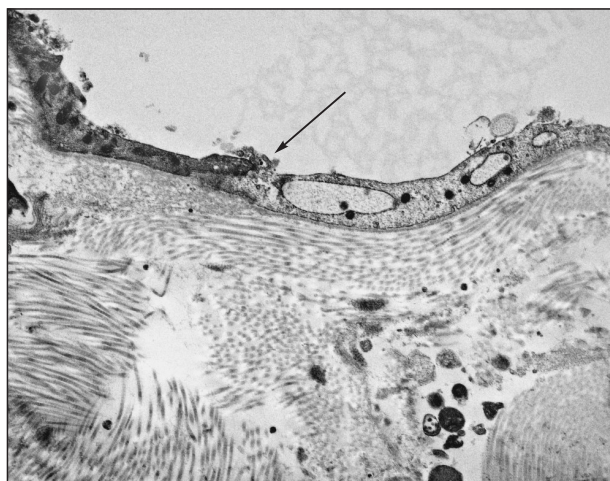


Рис. 1. Фрагмент юстаканаликулярной ткани склерального лоскута пациента с острым приступом закрытоугольной глаукомы. Два эндотелиоцита: плотный межклеточный контакт (стрелка); крупные вакуоли в цитоплазме менее осмиофильной клетки; тонкая базальная мембрана. Субэндотелиально – неупорядоченные пучки коллагеновых фибрилл; внизу – органеллы разрушенной клетки. Электронограмма. Ув. 12000

преимущественно водяных вен с ведущей ролью лимфоцитов, а также нейтрофилов и макрофагов с длинными цитоплазматическими выростами и фагосомами. Пациенты с непродолжительными приступами повышения ВГД служили контрольной группой для других форм глаукомы с открытым углом передней камеры глаза.

Аналогичным образом пациенты с ПВГ рассматривались как своеобразная контрольная группа с точки зрения возраста манифестации глаукомы. При комплексном гистологическом изучении образцов пациентов с ПВГ во всех случаях обращала на себя внимание гиперплазия матрикс-продуцирующих клеточных элементов: фрагменты ЮКТ, компартмента коллекторных канальцев вплоть до водяных вен содержали многочисленные пролиферирующие фибробласты и в меньшей степени – фиброциты, локализующиеся как диффузно, так и формирующие периваскулярные скопления, к которым иногда приурочены лимфоциты. Во внеклеточном матриксе соединительной ткани склеры преобладали коллагеновые волокна с неравномерной плотностью и варьирующими тинкториальными свойствами, в том числе очаговой метахромазией и усиленной гомогенной эозинофилией. В целом, образцы ПВГ резко отличались многочисленными матрикс-продуцирующими клетками при отсутствии полиморфной клеточной инфильтрации и пигментной имбиции юстаканаликулярной ткани.

Феномен пигментной дисперсии выявлен при всех остальных формах глаукомы, достигая своего апогея у пациентов с ПГ, с максимально выраженной пигментной имбицией всех компартментов дренажной системы глаза. Достаточно крупные многочисленные коричневые (или осмиофильные в ультратонких срезах) гранулы пигмента мигрировали с трафиком внутриглазной жидкости по элементам дренажной системы глаза вплоть до самых глубоких слоев склеры, что сопровождалось гиперплазией меланофагов с индукцией их фагоцитарной активности, а также усилением моноклеарной клеточной инфильтрации и пролиферативной активностью матрикс-продуцирующих клеток.

У пациентов с ПЭГ пигментная имбиция элементов дренажной системы глаза была весьма частым, но существенно менее выраженным явлением, чем при ПГ, и также сочеталась с активацией матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани и иногда – мелкими периваскулярными гранулемами. Выраженность и локализация пигментной имбиции коррелировали со стадией глаукомного процесса и степенью повышения ВГД. Так, II стадия ПЭГ характеризовалась многочисленными крупными меланофагами в ЮКТ и одиночными гранулами пигмента в дистальных элементах дренажной системы, однако значительной пролиферативной реакции матрикс-продуцирующих клеток не выявлено. При этом III стадия ПЭГ у впервые оперированных пациентов, а также при повторных операциях отличалась многочисленными меланофагами и в ЮКТ, и в дистальных отделах склерального лоскута, в сочетании с активацией пролиферативной активности фибробластов.

При электронно-микроскопическом исследовании ЮКТ (рис. 2) трабекулярные клетки полиморфны, многие из них – с рибосомами, короткими профилями гранулярной цитоплазматической сети, выростами люминальной плазмолеммы и множеством вакуолей. Субэндотелиально отмечены очаговые скопления фибриллярного материала, резкие утолщения базальной мембраны с вплетениями плотных эластических волокон. В целом, в склеральных лоскутах пациентов с ПЭГ заметна роль пигментной дисперсии, приводящей к фагоцитарной активности и гиперплазии меланофагов, в свою очередь, при наличии predisposing факторов, индуцирующих пролиферативную и биосинтетическую активность матрикс-продуцирующих клеточных элементов соединительной ткани.

По сравнению с ПЭГ, склера пациентов с ПОУГ при светооптическом изучении полутонких срезов и электронной микроскопии ультра-

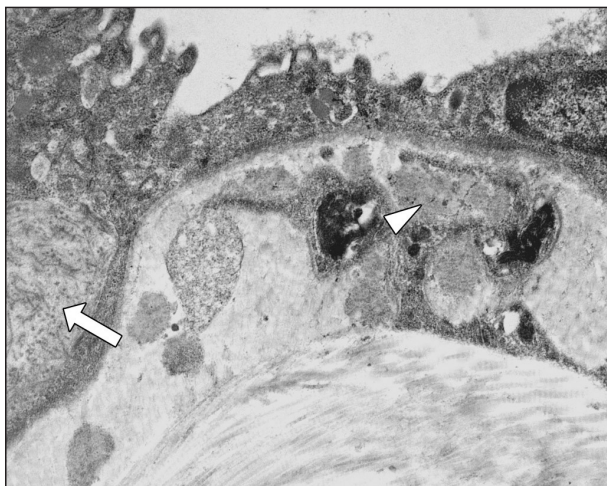


Рис. 2. Фрагмент юстаканаликулярной ткани склерального лоскута пациента с псевдоэкзофалиативной глаукомой. Трабекулярная клетка слева – с рибосомами, короткими профилями гранулярной цитоплазматической сети, выростами люминальной плазмолеммы и множественностью вакуолей. Субэндотелиально – скопления фибриллярного материала (стрелка), резкое утолщение базальной мембраны с вплетениями плотных эластических волокон (острие стрелки) и осмиофильными фрагментами макрофага. Внизу – дезорганизованные пучки коллагеновых фибрилл. Электронограмма. Ув. 25000

тонких срезов представлена преимущественно плотными изоморфными массами коллагеновых волокон, в которых «замурованы» одиночные фиброциты. ЮКТ образована тонкими извитыми коллагеновыми волокнами, среди которых локализованы фибробласты и фиброциты. Почти у всех матрикс-продуцирующих клеток ЮКТ наблюдались признаки деструкции цитоплазматических органелл, а водяные вены имели резко суженные просветы. Однако в ряде случаев в ЮКТ и просветах коллекторных канальцев проксимальной склеры обнаруживались немногочисленные интра- и экстрацеллюлярные гранулы меланина, что свидетельствовало о наличии делятатной пигментной дисперсии.

Соединительная ткань склеры при ПЮГ характеризовалась слабо выраженными эозинофилией и разволокнением, а также полиморфными изменениями наружной стенки шлеммова канала и прилежащей ЮКТ. При электронно-микроскопическом исследовании коллагеновые волокна значительно варьировали по толщине, электронной плотности и характеру исчерченности, образуя конгломераты с эластическими волокнами с нарастанием осмиофильности и резким колебанием электронной плотности коллагеновых фи-

брилл в глубоких слоях склеры. Как и в случаях ПОУГ, при ПЮГ отмечена слабо- и умеренно выраженная пигментная имбибиция ЮКТ, не сопровождающаяся ни трафиком в дистальные отделы дренажной системы, ни значительной активацией матрикс-продуцирующих клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез глаукомы исследуют с помощью различных методов, при этом световая и электронная микроскопии позволяют визуализировать тканевые и клеточные изменения при запуске и реализации глаукомного процесса [4, 5, 12, 18]. В настоящем исследовании выявлены характерные изменения соединительнотканых компонентов дренажной системы глаза в зависимости от вида глаукомного поражения.

Структура склеры при ПВГ характеризовалась гиперплазией матрикс-продуцирующих клеток, обилием коллекторных канальцев и выраженной гидрофильностью волокнистого компартмента склеры. По-видимому, высокая пролиферативная активность клеточных элементов соединительной ткани при ПВГ, с одной стороны, может служить фактором, провоцирующим блокаду зоны фильтрации, с другой стороны, является избыточной, компенсаторно возникающей репаративной реакцией. В стремительном патоморфогенезе ЗУГ на первый план выступили проявления по типу асептического воспаления с полиморфным периваскулярным клеточным инфильтратом, широкими просветами водяных вен, а также отеком эндотелия дренажной системы глаза. При ПОУГ выявлены структурные эквиваленты длительного развития дистрофического процесса с постепенной деструкцией и редукцией клеточных элементов. При разных формах глаукомы операционный материал варьировал по степени пигментной инфильтрации элементов дренажной системы глаза, а также по выраженности пролиферативной активности матрикс-продуцирующих клеток. Пигментная имбибиция превалировала у пациентов с ПГ, при этом в случаях с ПЭГ ее выраженность и локализация коррелировали со стадией глаукомного процесса и степенью повышения ВГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью световой и электронной микроскопии участков глубоких слоев склеры, полученных в ходе антиглаукомной операции, выявлены стереотипные и специфичные изменения компонентов дренажной системы глаза, что свидетельствует о значительной роли изменений соединительной ткани в патоморфогенезе разных

форм глаукомы и определяет универсальность и полиморфизм клинических проявлений данного патологического процесса.

БЛАГОДАРНОСТИ

Приносим благодарность Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов Института цитологии и генетики СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование (рук. – к.б.н. С.И. Байбородин).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 456 с.
2. Киселева О.А., Бессмертный А.М., Клейман А.П. Литературный обзор: профилактика рубцевания в хирургическом лечении глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2014. 7. (4). 88–92.
3. Корчуганова Е.А. Морфологические особенности склеры при глаукоме // Рус. мед. журн. 2017. (4). 227–230.
4. Кулешова О.Н., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Диковская М.А., Ермакова О.В., Дулидова В.В., Глок М.А. Структурные особенности соединительной ткани склеры у повторно оперированных пациентов с первичной открытоугольной псевдоэкссфолиативной глаукомой // Сиб. науч. мед. журн. 2014. 34. (3). 56–60.
5. Кулешова О.Н., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Шведова Е.В. Ультраструктура эндотелия дренажной системы глаза // Бюл. эксперим. биологии и медицины 2008. 145. (5). 574–577.
6. Сеннова Л.Г. Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы // Глаукома. 2018. 17. (1). 113–116.
7. Braunger B.M., Fuchshofer R., Tamm E.R. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. 95. (Pt. B). 173–181.
8. Coudrillier B., Pijanka J.K., Jefferys J.L., Goel A., Quigley H.A., Boote C., Nguyen T.D. Glaucoma-related changes in the mechanical properties and collagen micro-architecture of the human sclera // PLoS One. 2015. 10. (7). e0131396.
9. Hollo G. Wound healing and glaucoma surgery: modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules // Dev. Ophthalmol. 2017. 59. 80–89.
10. Huang W., Fan Q., Wang W., Zhou M., Laties A.M., Zhang X. Collagen: a potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma // Med. Sci. Monit. Basic Res. 2013. 4. (19). 237–240.
11. Johnson M.S., Sarkisian S.R. Jr. Using a collagen matrix implant (Ologen) versus mitomycin-C as a wound healing modulator in trabeculectomy with the Ex-PRESS mini glaucoma device: a 12-month retrospective review // J. Glaucoma. 2014. 23. (9). 649–652.
12. Keller K.E., Acott T.S. The juxtacanalicular region of ocular trabecular meshwork: A tissue with a unique extracellular matrix and specialized function // J. Ocular Biol. 2013. 1. (1). 3–18.
13. Quigley H.A., Cone F.E. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue // Cell Tissue Res. 2013. 353. (2). 231–244.
14. Rasmussen C.A., Kaufman P.L. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma // J. Glaucoma. 2014. 23. (8, Suppl. 1). 15–19.
15. Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T.C. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: Understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma // Indian J. Ophthalmol. 2012. 60. (3). 183–188.
16. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H., Ethier C.R., Fredberg J.J., Overby D.R., Johnson M. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction // Prog. Retin. Eye Res. 2015. 44. 86–98.
17. Tamm E.R., Braunger B.M., Fuchshofer R. Intraocular pressure and the mechanisms involved in resistance of the aqueous humor flow in the trabecular meshwork outflow pathways // Prog. Mol. Biol. Transl. 2015. 134. 301–314.
18. Watanabe Y., Hamanaka T., Takemura T., Murakami A. Involvement of platelet coagulation and inflammation in the endothelium of Schlemm's canal // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (1). 277–283.

POLYMORPHISM OF EYE DRAINAGE SYSTEM CHANGES IN GLAUCOMA

**Anastasiya Konstantinovna LAZAREVA¹, Ekaterina Arkad'yevna TASHLYKOVA¹,
Svetlana Vladimirovna AYDAGULOVA², Ol'ga Nikolaevna KULESHOVA^{1,2},
Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH¹**

¹ *S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch
630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The study aim was to investigate structural peculiarities of sclera in different types of glaucoma, with an accent on changes of the eye drainage system. **Materials and methods.** Comparative descriptive case-control study of 103 patients (206 eyes) with different glaucoma types has been carried out: primary congenital glaucoma – 8 people, juvenile open-angle glaucoma – 10, primary open-angle glaucoma – 24, pseudoexfoliative – 35, pigmentary – 4, angle-closure – 22. A pathomorphological study of 103 surgical scleral specimens has been conducted. **Results.** Distinctive changes of eye drainage system connective tissue were revealed according to the glaucoma type. Congenital glaucoma is characterized by an abundance of collector channels, a quantity of matrix-producing cells and explicit hydrophilic fiber compartment of sclera. Angle-closure glaucoma is defined by aseptic inflammation with polymorphic perivascular cell infiltrate and edema of eye drainage system endothelium as well. Structural equivalents of a long-lasting dystrophic process with a gradual destruction and reduction of cell elements are distinguishing features of primary open-angle glaucoma. Different glaucoma types vary in the explicitly and location of pigment imbibition of the drainage system components. **Conclusion.** Stereotypical and specific changes of eye drainage system were revealed in pathomorphogenesis of different types of glaucoma. These features determine the universal character and polymorphism of clinical aspects of glaucoma.

Key words: glaucoma, scleral sample, eye drainage system, light microscopy, electron microscopy.

Lazareva A.K. – ophthalmologist, e-mail: nastya.laz@mail.ru

Tashlykova E.A. – ophthalmologist, e-mail: katiapichikova@mail.ru

*Aydagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of cellular biology
and reproduction fundamental basis, e-mail: s.aydagulova@gmail.com*

*Kuleshova O.N. – doctor of medical sciences, professor of the department of ophthalmology, ophthalmologist,
e-mail: okuleshova64@gmail.com*

Chernykh V.V. – doctor of medical sciences, professor, director

ОСОБЕННОСТИ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Светлана Ивановна ЖУКОВА¹, Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА^{1,2},
Ирина Викторовна ПОМКИНА¹, Анастасия Сергеевна ГРИЩУК^{1,2}

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Иркутский филиал
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Минздрава России
664079, г. Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

Цель исследования – оценить особенности гемодинамики при колебании внутриглазного давления (ВГД), выявить дифференциально-диагностические критерии адекватного мониторингирования течения глаукомы по данным оптической когерентной томографии с функцией ангиографии. **Материал и методы.** Обследовано 25 больных (25 глаз) с гипертензивной первичной открытоугольной глаукомой. В объем исследования включена оптическая когерентная томография сетчатки и диска зрительного нерва с функцией ангиографии. Пациентам клинической группы выполнена фистулизирующая операция непроникающего типа с последующей лазерной гониопунктурой. Обследование проводилось перед операцией, в раннем послеоперационном периоде, через один и три месяца после хирургического вмешательства. Группу контроля составили 12 человек (24 глаза) без офтальмопатологии соответствующего возраста и пола. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о роли регионарной гемодинамики в формировании глаукомной нейрооптикопатии. Выявленные гемодинамические нарушения в виде уменьшения толщины хориоидеи, снижения плотности радиально-го перипапиллярного, поверхностного сосудистого сплетений и соответствующие им глаукомные изменения диска зрительного нерва, слоя нервных волокон и ганглиозного комплекса сетчатки позволяют говорить о гипоперфузии, обусловленной снижением метаболических потребностей атрофированной ткани. Хирургические вмешательства, применяемые при лечении больных глаукомой, приводят к улучшению параметров кровотока. Ретинальные и хориоидальные сосуды по-разному реагируют на колебания внутриглазного давления, что указывает на различный механизм адаптации сосудистой системы глаза в ответ на изменение офтальмотонуса и необходимость определения индивидуальной нормы внутриглазного давления.

Ключевые слова: ОКТ-диагностика глаукомы, ОКТ-ангиография, слой нервных волокон сетчатки, ганглиозный комплекс сетчатки, ретинальный кровоток.

Глаукома занимает лидирующее место среди причин слепоты и слабовидения. Бессимптомное течение, сложности диагностики на начальной стадии, хроническое прогрессирующее течение, приводящее к потере трудоспособности и инвалидизации, подтверждают социально-экономическую значимость заболевания [1]. Несмотря на рост заболеваемости глаукомой во всем мире и тяжесть исходов, проблема ее выявления и лечения далека от разрешения. Выявление глаукомы на ранних этапах позволяет своевременно начать лечение, замедлить прогрессирование заболевания и потерю зрительных функций. Несмотря на

бурное развитие диагностических технологий, качественная и количественная оценка нейроретинальных изменений остается сложной задачей ввиду отсутствия надежных критериев диагностики и оценки прогрессирования заболевания.

Введение оптической когерентной томографии (ОКТ) в режиме ангиографии в алгоритм диагностического обследования пациентов с глаукомой позволяет не только оценивать параметры диска зрительного нерва (ДЗН), слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС) [4, 5, 7], визуализировать хориоидею [6] и решетчатую мембрану [10, 11], но

Жукова С.И. – к.м.н., зав. диагностическим отделением, zhukswetlana@yandex.ru

Юрьева Т.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Помкина И.В. – врач-офтальмолог диагностического отделения, e-mail: xii.83@mail.ru

Грищук А.С. – врач-офтальмолог диагностического отделения, e-mail: angrish@yandex.ru

и объективно оценивать закономерности гемодинамических изменений [4, 8, 9], открывая новые перспективы как раннего выявления глаукомы, так и динамического наблюдения за пациентами с позиций морфофункциональных взаимоотношений. Актуальным остается поиск информативных структурно-диагностических критериев в оценке гемодинамических нарушений при прогрессировании глаукомной оптической нейропатии и колебаниях внутриглазного давления (ВГД) для прогнозирования функциональных исходов заболевания и оценки эффективности гипотензивной терапии.

Цель работы – оценить особенности гемодинамических сдвигов при колебании ВГД, выявить наиболее информативные дифференциально-диагностические критерии адекватного мониторингирования течения глаукомного процесса по данным ОКТ-ангиографии (ОКТА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для реализации поставленной цели проведено полное офтальмологическое обследование 25 (25 глаз) больных с гипертензивной клинически развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ВГД $29,2 \pm 3,4$ мм рт. ст.). Основными критериями включения в клиническую группу были отсутствие офтальмохирургических вмешательств в анамнезе, возраст от 45 до 60 лет, острота зрения не ниже 0,8, аметропическая рефракция, открытый угол передней камеры, близкие по значению размеры ДЗН. Критериями исключения явились наличие сопутствующей офтальмопатологии, хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидной терапии. Группу контроля составили 12 человек (24 глаза) соответствующего возраста и пола с нормальным состоянием сетчатки и ДЗН, отсутствием эпизодов подъема ВГД (ВГД $18 \pm 2,6$ мм рт. ст.). Группы были сопоставимы по возрасту ($53,0 \pm 4,3$ года – клиническая группа, $52,4 \pm 3,9$ года – группа контроля), остроте зрения ($0,92 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно),

длине глазного яблока ($23,4 \pm 0,6$ и $23,6 \pm 0,7$ мм соответственно) и размерам ДЗН ($1,89 \pm 0,34$, $2,01 \pm 0,29$ мм² соответственно).

Всем пациентам клинической группы была выполнена фистулизирующая операция непроницающего типа с последующей лазерной гониопунктурой в ранние сроки после хирургического вмешательства. Обследование проводилось непосредственно перед операцией, в раннем послеоперационном периоде в стационаре (на третьи сутки), через один и три месяца после хирургического вмешательства. В объем стандартного диагностического обследования включена ОКТ сетчатки и ДЗН с функцией ангиографии (Avanti, Optovue, США). Размер экскавации, толщина слоя нервных волокон и ганглиозного комплекса сетчатки стали основными критериями, характеризующими патологические изменения нейроретинального комплекса по данным ОКТ. Структурные изменения ДЗН, ГКС и СНВС сопоставлялись с показателями ретинального кровотока по данным ОКТА.

При анализе гемодинамических показателей во внимание принимались: толщина хориоидеи, площадь фовеолярной аваскулярной зоны, относительная плотность капилляров (процентное отношение площади, занимаемой сосудами в исследуемой зоне, по отношению к площади этой зоны) поверхностного сосудистого сплетения, расположенного между внутренней пограничной мембраной и внутренним плексиформным слоем, глубокого сосудистого сплетения, локализованного между внутренним и наружным плексиформными слоями, и радиального перипапиллярного сплетения соответственно слою нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Расчет площади фовеолярной аваскулярной зоны и относительной плотности сосудов микроциркуляторного русла сетчатки в центральных отделах и перипапиллярно осуществлялся автоматически. Толщину хориоидеи определяли в мануальном режиме от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения в проекции фовеа и в 3 мм от центра фовеа в верхнем, нижнем, назальном и темпоральном сегментах.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ №1/18 от 16.02.2018 и соответствует этическим нормам и положениям Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднее стандартное отклонение (SD), и представляли в виде $M \pm SD$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структурные показатели ДЗН, СНВС и ГКС в клинической группе соответствовали I–II стадиям заболевания, достоверно отличаясь от таковых в контрольной группе (таблица). Дефекты СНВС и комплекса ганглиозных клеток топографически соответствовали зонам разрежения радиального перипапиллярного и поверхностного сосудистого сплетений соответственно (рис. 1). При анализе хориоидального кровотока в клинической группе выявлено уменьшение толщины хориоидеи в нижнем ($282,7 \pm 21,2$ мкм при глаукоме и $221,3 \pm 18,6$ мкм в контроле, $p < 0,05$) и назальном ($179,85 \pm 18,3$ и $205 \pm 21,8$ мкм соответственно, $p < 0,05$) сегментах.

Снижение ВГД с $29,2 \pm 3,4$ до $14,92 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) в раннем послеоперационном периоде сопровождалось увеличением толщины хориоидеи у всех пациентов, максимальное – на третьи сутки после операции в проекции фовеа (на 48,2 %), в остальных сегментах увеличение данного показателя не превышало 20 % от исходного. Через один и три месяца толщина хориоидеи в центре уменьшилась и была сопоставима с аналогичным показателем контрольной группы.

Несмотря на выраженное колебание показателей ВГД до и после хирургического вмешательства, у 23 пациентов (92 %) в отличие от хориоидального, достоверных изменений ретинального кровотока в раннем послеоперационном периоде выявлено не было (рис. 2). Тенденция к увеличению относительной плотности капилляров наблюдалась лишь к третьему месяцу после нормализации ВГД. Изменение ретинального кровотока

в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано только у двух больных (8 %) в виде снижения плотности капилляров поверхностного, глубокого и радиального перипапиллярного сплетений. На 3–5-е сутки после операции у этих пациентов развилась отслойка сосудистой оболочки, что сопровождалось стойкой гипотонией и выраженным снижением показателей ретинальной гемодинамики на всех уровнях. Нормализация кровотока была достигнута при купировании осложнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение кровотока зрительного нерва и сетчатки указывает на вовлечение сосудистого компонента в патогенез глаукоматозных повреждений. Выявленные особенности ретинального кровотока в виде снижения плотности радиального перипапиллярного и поверхностного сосудистых сплетений и соответствующие им глаукомные изменения ДЗН, СНВС и ГКС указывают на тесную взаимосвязь структурных и гемодинамических нарушений, позволяя говорить о гипоперфузии, обусловленной снижением метаболических потребностей атрофированной ткани. Для дифференциальной диагностики гипоперфузии, обусловленной снижением метаболических потребностей атрофированной ткани и снижением перфузии, обусловленной компрессионным давлением на сосуды, данные гемодинамики необходимо соотносить с морфологическими изменениями сетчатки.

На долю хориоидального кровотока приходится 85 % крови, поступающей в глаз [3], поэто-

Таблица

Морфофункциональные показатели сетчатки и диска зрительного нерва в норме и при глаукоме по данным ОКТ

Параметр	Глаукома	Контроль
Площадь нейроретинального пояса, мкм	$1,1 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,4$
Толщина ГКС, мкм	$80,4 \pm 4,9^*$	$96,2 \pm 9,1$
СНВС, мкм	$83,43 \pm 8,27^*$	$105,75 \pm 13,20$
Э/Д по вертикали	$0,61 \pm 0,12^*$	$0,41 \pm 0,19$
Э/Д по горизонтали	$0,55 \pm 0,15^*$	$0,37 \pm 0,10$
Объем экскавации, мм ³	$0,26 \pm 0,11^*$	$0,07 \pm 0,03$
Плотность радиального перипапиллярного сплетения РПС, %	$43,66 \pm 4,36^*$	$56,55 \pm 6,24$
Площадь фовеолярной аваскулярной зоны, мм ²	$0,33 \pm 0,08^*$	$0,24 \pm 0,11$
Плотность поверхностного сосудистого сплетения, %	$44,7 \pm 4,6^*$	$51,2 \pm 3,6$
Плотность глубокого сосудистого сплетения, %	$52,5 \pm 3,6$	$54,3 \pm 3,8$
Толщина хориоидеи, проекция фовеа, мкм	$206,33 \pm 61,12^*$	$304,67 \pm 81,65$

Примечание. Э/Д – отношение экскавации к диаметру ДЗН; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

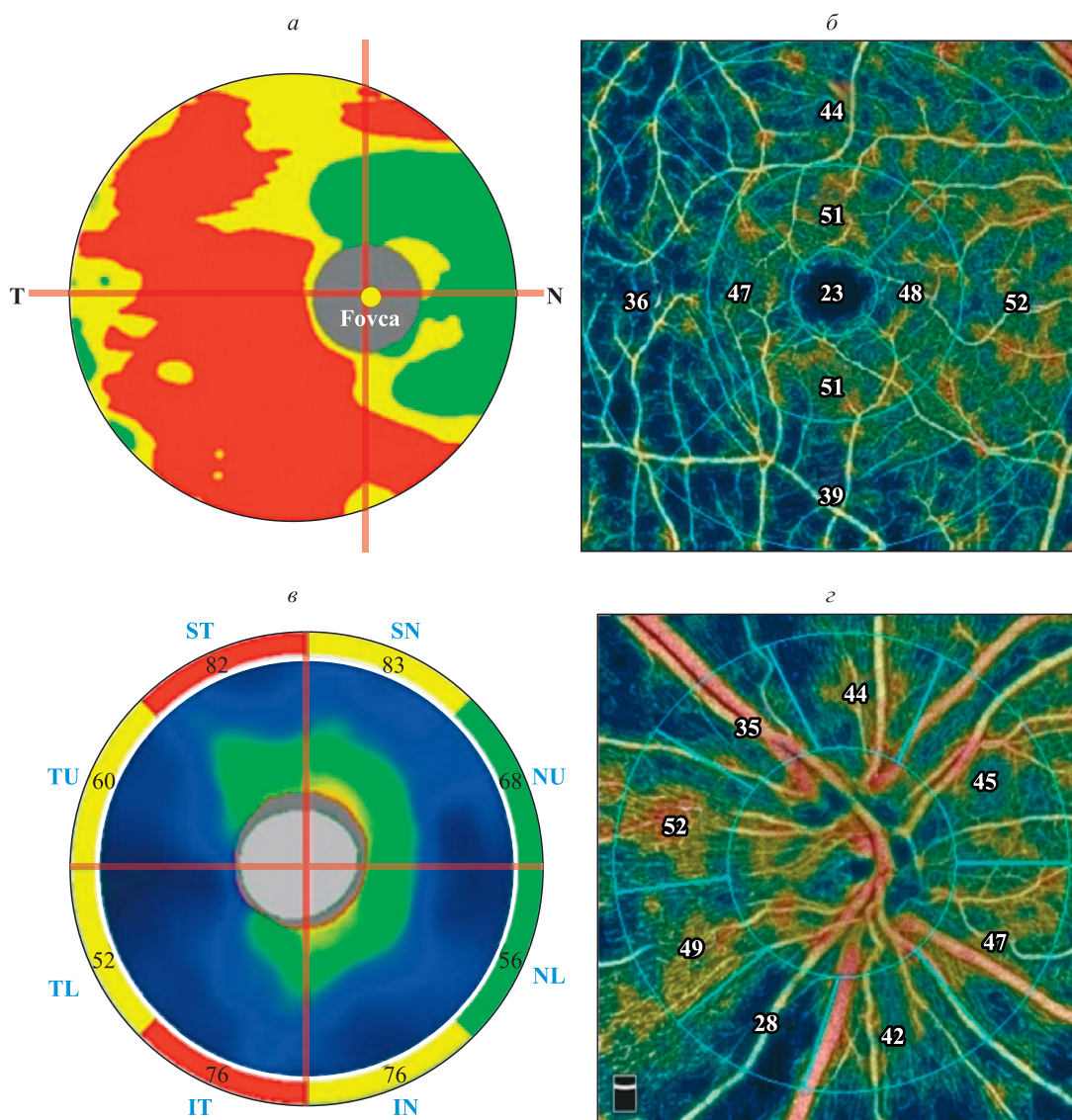


Рис. 1. Структурные и гемодинамические изменения сетчатки при глаукоме: а – комплекс ганглиозных клеток, б – поверхностное сосудистое сплетение, в – слой нервных волокон перипапиллярной сетчатки, г – радиальное перипапиллярное сплетение

му уменьшение толщины хориоидеи на фоне высокого ВГД может свидетельствовать о дефиците объемного кровотока. Выявленное уменьшение толщины хориоидеи в нижнем и назальном сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпорального отдела перипапиллярной сетчатки и преламинарной части зрительного нерва, подтверждает роль хориоидальной ишемии в формировании перипапиллярной атрофии, которая ассоциируется с ускоренным прогрессированием глаукомы и потерей зрительных функций [2].

При нормализации офтальмотонуса градиент давления между глазничной артерией и внутриглазными сосудами уменьшается, доступ крови в глазное яблоко значительно облегчается.

Однако ретинальные и хориоидальные сосуды по-разному реагируют на колебания ВГД, что указывает на различные механизмы адаптации сосудистой системы глаза в ответ на изменение офтальмотонуса. Снижение уровня ВГД ниже толерантного сопровождается выраженной гипотонией, переполнением микроциркуляторного русла и падением объемных показателей кровотока, в связи с чем возникает вопрос о необходимости определения индивидуальной нормы ВГД, которое обеспечивает сохранность нейроретинального комплекса, и показателей гемодинамики, отражающих адекватность его снижения, что позволит более дифференцированно подходить к выбору лечения.

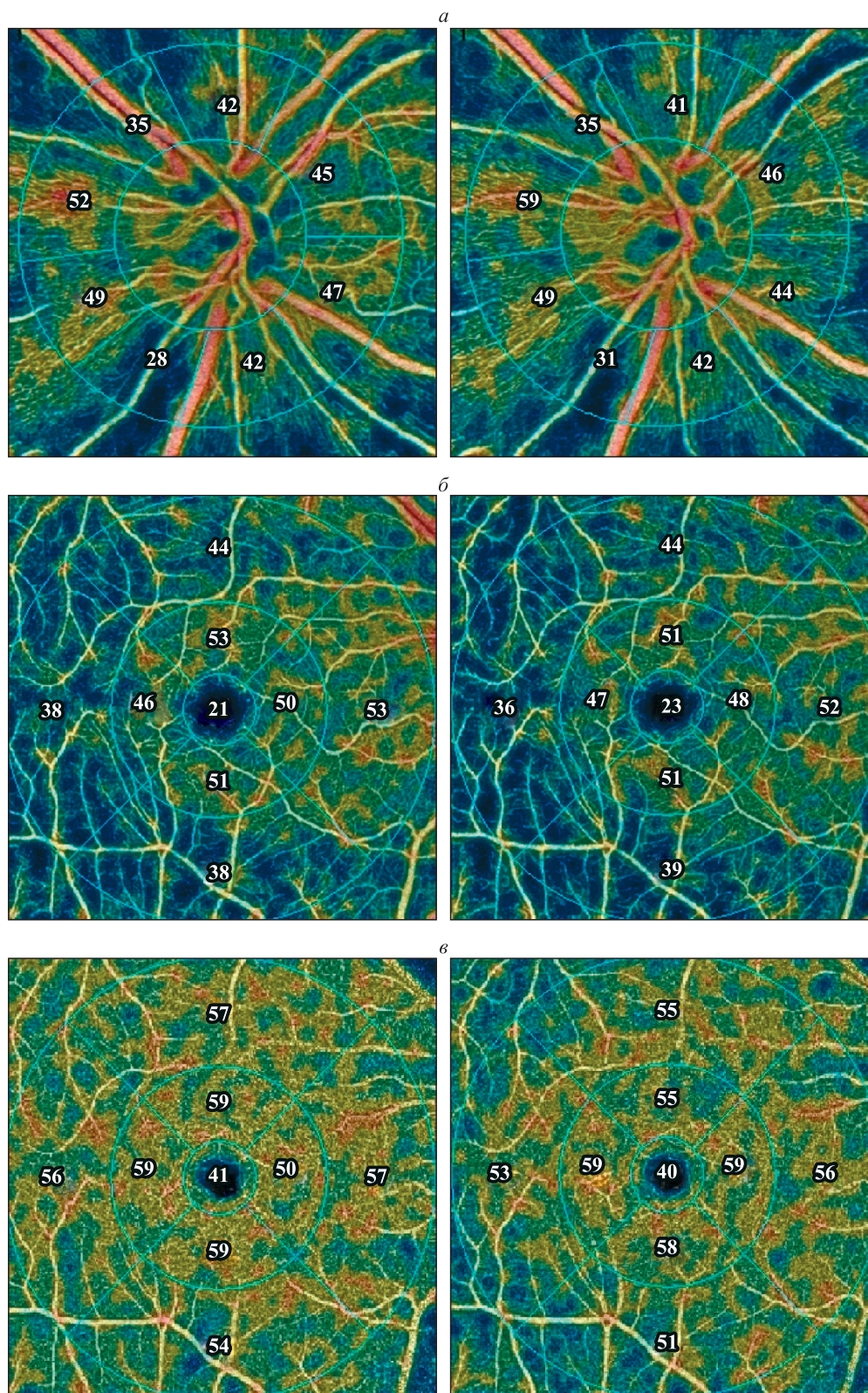


Рис. 2. Ретинальный кровоток больного гипертензивной глаукомой до (слева) и после (справа) хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде: а – радиальное перипапиллярное сплетение, б – поверхностное сосудистое сплетение, в – глубокое сосудистое сплетение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ изменений ретинального и хориоидального кровотока в мониторинге глаукомного процесса наряду с «базисными» тестами следует рассматривать как неотъемлемую часть алгоритма комплексного обследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не имеют конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е изд., испр. и доп. / ред. Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 457 с.
2. *Caprioli J.* Intraocular pressure fluctuation: an independent risk factor for glaucoma? // *Arch. Ophthalmol.* 2007. 125. 1124–1125.
3. *Harris A., Jonescu-Cuypers C.P., Kagemann L., Ciulla T.A., Kreiglstein G.K.* Ocular vascular anatomy // *Atlas of ocular blood flow* / Ed. A. Harris. Philadelphia, 2003. Section 1. 1–19.
4. *Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., Wollstein G., Bilonick R.A., Kagemann L., Fujimoto J.G., Schuman J.S.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51. (2). 896–902.
5. *Liu L., Jia Y., Takusagawa H., Morrison J., Huang D.* Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma // *JAMA Ophthalmol.* 2015. 133. (9). 1045–1052.
6. *Liu L., Jia Y., Takusagawa H., Morrison J., Huang D.* Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma // *JAMA Ophthalmol.* 2015. 133. (9). 1045–1052.
7. *Mrejen S., Spaide R.F.* Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond // *Surv. Ophthalmol.* 2013. 58. 387–429.
8. *Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S.* Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography // *Arch. Ophthalmol.* 2009. 127. 1603–1609.
9. *Pechauer A., Liu L., Gao S., Jian C., Huang D.* Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015. 56. 328–329.
10. *Savastano M., Lumbroso B., Rispoli M.* In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography // *Retina.* 2015. 35. (11). 2196–2203.
11. *Takayama K., Hangai M., Kimura Y., Morooka S., Nukada M., Akagi T., Ikeda H.O., Matsumoto A., Yoshimura N.* Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. 54. 4798–4807.
12. *Wang B., Nevins J.E., Nadler Z., Wollstein G., Ishikawa H., Bilonick R.A., Kagemann L., Sigal I.A., Grulkowski I., Liu J.J., Kraus M., Lu C.D., Hornegger J., Fujimoto J.G., Schuman J.S.* In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. 54. 8270–8274.

FEATURES OF CHORIORETINAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Svetlana Ivanovna ZHUKOVA¹, Tat'yana Nikolaevna YURYEVA^{1,2},
Irina Viktorovna POMKINA¹, Anastasiya Sergeevna GRISHCHUK^{1,2}

¹ *S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk Branch
664033, Irkutsk, Lermontov str., 337*

² *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of the Russian Medical Academy
of Continuing Vocational Education of Minzdrav of Russia
664049, Irkutsk, microdistrict Ubileiny, 100*

The **purpose** of the study was to evaluate the features of hemodynamics in patients with intraocular pressure (IOP) fluctuations, to reveal differential diagnostic criteria for adequate monitoring of glaucoma course according to optical coherence tomography (OCT) with the function of angiography. **Material and methods.** 25 patients (25 eyes) with hypertensive POAG were examined. The study included OCT of the retina and optic disk with the function of angiography. Patients of the clinical group underwent a non-penetrating fistulizing operation followed by laser goniopuncture. The examination was performed before the operation, in the early postoperative period, 1 and 3 months after the surgical intervention. The control group was 12 people (24 eyes) without ophthalmic pathology of the corresponding age and sex. **Results and discussion.** The obtained results testify to the role of regional hemodynamics in the formation of glaucoma neuroopticopathy. The revealed hemodynamic disturbances in the form of the decrease in the thickness of the choroid, decrease in the density of the radial peripapillary, superficial vascular plexus, and the corresponding glaucomatous changes in the optic disk, the layer of nerve fibers and the ganglionic retina complex, allow speaking about hypoperfusion caused by the decrease in the metabolic needs of atrophied tissue. Surgical interventions used in the treatment of patients with glaucoma lead to an improvement in blood flow parameters. Retinal and choroidal vessels respond differently to intraocular pressure fluctuations, which indicate different mechanism of adaptation of the eye's vascular system in response to the change in the ophthalmotonus. In this connection, the question arises of the need to determine the individual intraocular pressure.

Key words: OCT-diagnosis of glaucoma, OCT-angiography, retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell complex, retinal blood flow.

Zhukova S.I. – candidate of medical sciences, head of diagnostic department, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

Yuryeva T.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Pomkina I.V. – ophthalmologist

Grishchuk A.S. – ophthalmologist, e-mail: angrish@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ

Елена Владиленовна ЕГОРОВА

*МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России,
Новосибирский филиал
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10*

Традиционные хирургические манипуляции при факоэмульсификации катаракты на фоне псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) могут быть чрезмерно агрессивными, усугубляющими нестабильность связочно-капсульного аппарата хрусталика. Основной технологической задачей данной хирургии является минимизация зонулярного стресса на всех этапах и, в частности, при удалении ядра хрусталика. **Цель.** Разработать эффективную и безопасную методику удаления ядра хрусталика при факоэмульсификации катаракты на фоне ПЭС. **Материал и методы.** Факоэмульсификация с оригинальной методикой удаления ядра хрусталика выполнена на 765 глазах с катарактой на фоне ПЭС 2-й степени у 683 пациентов в возрасте 52–96 лет. После капсулотомии и гидродиссекции парацентрально в левой половине ядра хрусталика формировалась косая борозда с расколом. Затем в правой части ядра раскол методом вертикального чопа проводился таким образом, чтобы выделить большой «центральный клин», который удалялся без ротации в зоне визуального контроля. Два оставшихся сегмента ядра чопером перемещались в зрачковую зону для безопасной факоэмульсификации. **Результаты.** Во всех случаях данная техника позволила успешно завершить хирургию катаракты и избежать интраоперационных осложнений в виде разрыва задней капсулы хрусталика, ятрогенного зонулодиализа, выпадения стекловидного тела. **Заключение.** Данная оригинальная модификация техники «Stop and Chop» позволяет снизить интраоперационную нагрузку на СКАХ и в условиях ограниченного мидриаза удалить все фрагменты ядра хрусталика под визуальным контролем в пространстве КМХ в максимальном удалении от роговичного эндотелия. Безротационная технология удаления ядра хрусталика методом «центрального клина» эффективна и безопасна при факоэмульсификации катаракты на фоне ПЭС.

Ключевые слова: катаракта, псевдоэксфолиативный синдром, факоэмульсификация, зонулопатия.

Известно, что хирургия катаракты на фоне псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) характеризуется высокими интраоперационными рисками и возможностью отдаленных осложнений, что обусловлено дистрофическими изменениями структур переднего отрезка глаза, формирующими «хирургический фон»: зонулопатией, факодонезом, снижением эластичности и истончением капсулы хрусталика в сочетании с высокой плотностью ядра, дисфункцией радужки [2, 4, 10, 14, 15]. Традиционные хирургические манипуляции в данной ситуации могут быть чрезмерно агрессивными, вызывающими ятрогенный зонулолизис и усугубляющими нестабильность связочно-капсульного аппарата хрусталика (СКАХ) [5, 11, 16–19]. Необходимость нестандартных подходов к оперативному лечению катаракты при ПЭС явилась поводом для разработки различных оригинальных методик [3, 6, 7–9, 20]. Очевидно, что одной из основных технологических задач данной хирургии является минимизация зонуляр-

ного стресса на всех этапах и, в частности, при удалении ядра хрусталика.

Цель исследования – разработать эффективную и безопасную методику удаления ядра хрусталика при факоэмульсификации катаракты на фоне ПЭС, снижающую интраоперационную нагрузку на СКАХ при его нестабильности в условиях ограниченного мидриаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Факоэмульсификация с оригинальной методикой безротационного удаления ядра хрусталика была выполнена на 765 глазах с катарактой на фоне ПЭС 2-й степени [1, 13] у 683 пациентов в возрасте 52–96 лет. Во всех случаях отмечалась слабость СКАХ с факодонезом различной степени и нарушением мидриатической функции радужки. Плотность ядра хрусталика была 2–4-й степеней. После подготовки, состоящей в трехкратных инстилляциях комбинированного

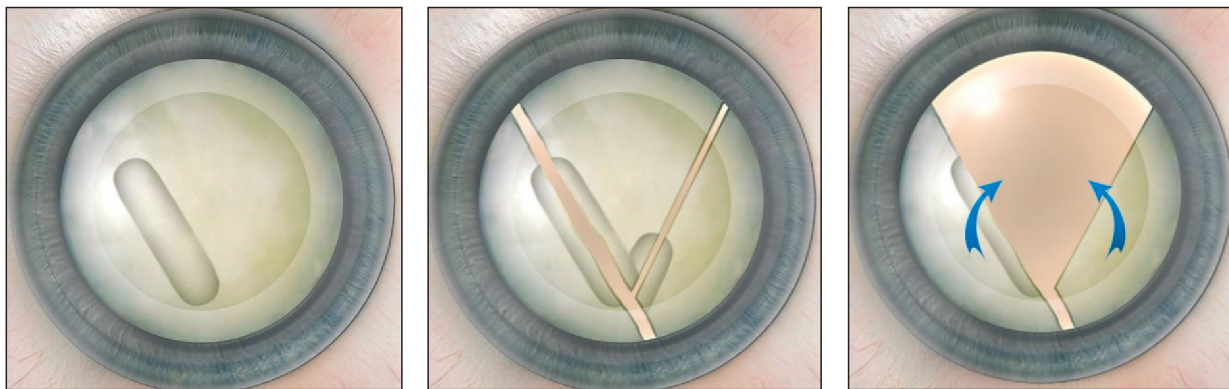


Рис. Этапы техники безротационного удаления ядра хрусталика

мидриатика и нестероидного противовоспалительного препарата, предоперационный диаметр зрачка составлял от 4 до 7 мм. Критериями исключения были случаи с наличием выраженного асимметричного секторального иридодиализа со значительным смещением хрусталика относительно зрительной оси, требующими персонализированного подхода.

Все операции выполнены одним хирургом на факомашинах Infiniti и Centurion Vision System (Alcon, США) с использованием одинаковых для каждой системы ультразвуковых и гидродинамических настроек через тоннельный разрез 1,8–2,2 мм и парацентезы 1,2 мм. Для удаления ядра применялась безротационная модификация техники «Stop and Chop» – техника «центрального клина». После круговой капсулотомии и адекватной гидродиссекции, исключая этап ротации ядра хрусталика, парацентрально в его левой половине формировалась глубокая косая борозда с последующим расколом по всей ее длине. Затем в большем фрагменте ядра методом вертикального чопы выполнялся косой раскол с максимальным сдвигом линии фрагментации вправо. Таким образом выделялся и мобилизовался большой «центральный клин» с захватом центральной части ядра. Последующее удаление выделенного фрагмента проводилось в пространстве капсульного мешка без вращения и агрессивных манипуляций. Два оставшихся периферийных сегмента ядра в опустевшем капсульном мешке хрусталика (КМХ) легко перемещались чопером без ротации и компрессии на СКАХ в зрачковую зону для их дальнейшей факоэмульсификации (рисунок). При значительно выраженной зонулярной несостоятельности использовались иридокапсулярные ретракторы. В большинстве случаев после удаления ядра хрусталика и кортикальных масс выполнялась имплантация внутрикапсульного кольца для осесимметричного распределения на-

грузки на связочный аппарат хрусталика и профилактики его дальнейшей дегенерации.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.09.2015). У всех пациентов было получено информированное согласие на диагностические мероприятия, проведение оперативного лечения, а также использование данных исследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях хирургия катаракты была успешно завершена в соответствии с планируемым алгоритмом. Интраоперационных осложнений в виде разрыва КМХ, ятрогенного зонулодиализа, выпадения стекловидного тела удалось избежать.

Хорошо известно, что недостаточный мидриаз и ожидаемый индуцированный интраоперационный миоз при ПЭС существенно влияют на визуализацию зоны манипуляции и безопасность хирургии. Данная методика позволяет в начале ультразвукового этапа мобилизовать в виде «центрального клина» большую часть ядра и затем безопасно удалить ее под визуальным контролем без ротации и дополнительного напряжения на циннову связку. Вершиной выделяемого «клина» является центральная наиболее плотная часть ядра, часто «удерживающая» всю его «конструкцию» на протяжении большей

части ультразвукового этапа. Первоочередное удаление центральной части ядра мгновенно меняет всю его архитектуру, увеличивая подвижность фрагментов. Локализация ирригационно-аспирационной работы в капсульном мешке не только позволяет дистанцироваться от эндотелия, но и стимулирует гидродинамику в КМХ, увеличивая подвижность фрагментов хрусталика. Оставшиеся два периферийных сегмента ядра без чрезмерных усилий перемещались в зрачковую зону и удалялись под визуальным контролем. Таким образом, основной этап хирургии катаракты – фрагментация и удаление ядра хрусталика – может быть выполнен безопасно с минимизацией как зонулярного стресса, так и провокации миоза, что позволяет не прибегать к дополнительным манипуляциям для расширения зрачка.

Этап аспирации хрусталиковых масс проводился бимануально с использованием тангенсального метода для исключения перпендикулярных экватору манипуляций, усиливающих центростремительный вектор воздействия на СКАХ с провокацией зонулолизиса [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная технология, являясь модификацией техники «Stop and Chop», позволяет снизить интраоперационную нагрузку на СКАХ и в условиях ограниченного мириаза удалить все фрагменты ядра хрусталика под визуальным контролем в пространстве КМХ, т.е. в максимальном удалении от роговичного эндотелия. Таким образом, безротационная технология удаления ядра хрусталика методом «центрального клина» эффективна и безопасна при факоэмульсификации катаракты на фоне ПЭС.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нестеров А.П. Глаукома. 2-е изд. М.: МИА, 2008. 360 с.
2. Тахчиди Х.П., Баринев Э.Ф., Агафонова В.В. Патология глаза при псевдоэкзофолитивном синдроме. М.: Офтальмология, 2010. 156 с.
3. Hanemoto T., Kozawa T. Nucleus division without rotation: Umbrella technique // 2014 ASCRS•ASOA Symposium and Congress: abstr. April 25–29, 2014, Boston. Boston, 2014. <http://www.ascrs.org/resources/>

abstracts/nucleus-division-without-rotation-umbrella-technique.

4. Hyams M., Mathalone N., Herskovitz M., Hod Y., Israeli D., Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation // J. Cataract Refract. Surg. 2005. 31. 1002–1005.
5. Jahan F.S., Mamalis N., Crandall A.S. Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in pseudoexfoliation patients // Ophthalmology. 2001. 108. 1727–1731.
6. Kim D.B. Cross chop: Modified rotationless horizontal chop technique for weak zonules // J. Cataract Refract. Surg. 2009. 35. 1335–1337.
7. Kim D.B. Double-chop: Modified-chop technique eliminating ultrasonic energy and vacuum for lens fragmentation // J. Cataract Refract. Surg. 2016. 42. 1402–1407.
8. Koplin R.S., Anderson J.E., Seedor J.A., Ritterband D.C. In situ nuclear disassembly: Efficient phacoemulsification without nuclear rotation using lateral sweep sculpting and in situ cracking techniques // J. Cataract Refract. Surg. 2009. 35. 1487–1491.
9. Mahdy M.A. Phacoemulsification in cases of pseudoexfoliation using in situ nuclear disassembly without nuclear rotation // Oman J. Ophthalmol. 2012. 5. 83–86.
10. Masket S., Osher R.H. Late complications with intraocular lens dislocation after capsulorhexis in pseudoexfoliation syndrome // J. Cataract Refract. Surg. 2002. 28. 1481–1484.
11. Nagashima R.J. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome // J. Cataract Refract. Surg. 2004. 30. 127–131.
12. Nakano C.T., Motta A.F.P., Hida W.T., Nakamura C.M., Tzelikis P.F., Ruiz Alves M., Werner L. Hurricane cortical aspiration technique: One-step continuous circular aspiration maneuver // J. Cataract Refract. Surg. 2014. 40. 514–516.
13. Niżankowska H.M. Jaskra. Współczesne zasady rozpoznawania. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2001. 96–101.
14. Pandey S.K., Sharma V. Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome // DOS Times. 2008. 14. (5). 65–67.
15. Ritch R., Schlotzer-Schrehardt U., Kuchle M. Exfoliation syndrome // Surv. Ophthalmol. 2001. 45. 265–315.
16. Shingleton B.J., Crandall A.S., Ahmed I. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract and intraocular lenses // J. Cataract Refract. Surg. 2009. 35. 1101–1120.
17. Shingleton B.J., Marvin A.C., Heier J.S., O'Donoghue M.W., Laul A., Wolff B., Rowland A. Pseudoexfoliation: high risk factors for zonule weakness

and concurrent vitrectomy during phacoemulsification // J. Cataract Refract. Surg. 2010. 36. 1261–1269.

18. *Stephenson M.* Keys to managing weak zonules. Review of ophthalmology. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/keys-to-managing-weak-zonules>

19. *Turgut B.* To know the indicators and predictors of zonulopathy can prevent the headache of eye surgeon // J. Eye Cataract Surg. 2017. 3. 30.

20. *Woodlief N.F., Woodlief J.M.* Endocapsular deep-wedge-removal phacofracture // J. Cataract Refract. Surg. 2009. 35. 1656–1658.

FEATURES OF THE PHACOEMULSIFICATION TECHNIQUE OF CATARACT IN PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

Elena Vladilenovna EGOROVA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

Traditional surgery of cataract in pseudoexfoliation syndrome (PEX) can be excessively aggressive and increase zonular instability. The main technological target of this surgery is reducing of a zonular stress at all stages and especially when removing the lens nucleus. **Purpose** was to develop an effective and safe technique for nucleus removal without rotating crystalline lens during phacoemulsification in PEX. **Material and methods.** 765 eyes with PEX were treated by phacoemulsification without nuclear rotation using original technique. The left paracentral oblique groove was made after capsulotomy and hydrodissection. Nucleus was divided by phaco tip and chopper. In right heminucleus a lateral deep groove was performed such way to create a big asymmetric wedge including central part of nucleus. This wedge was removed without rude manipulation and rotation. The remaining two peripheral segments were easily gripped and pull into pupil area for safe phacoemulsification. **Results.** In all cases this technique allowed for safe removing of the nucleus. Cataract surgery was finished without serious intraoperative complications. **Conclusion.** This method allows reducing intraoperative zonular stress and removing all nucleus fragments in the conditions of limited mydriasis at the maximum distance from the corneal endothelium. The rotationless technology of nucleous removal is effective and safe at cataract in PEX.

Key words: cataract, pseudoexfoliation syndrome, phacoemulsification, zonulopathy.

Egorova E.V. – candidate of medical sciences, deputy director on clinical work, ophthalmologist, e-mail: e.egorova@mntk.nsk.ru

ДИНАМИКА РОГОВИЧНО-КОМПЕНСИРОВАННОГО ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ФИСТУЛИЗИРУЮЩЕЙ АНТИГЛАУКОМНОЙ ОПЕРАЦИИ

Алексей Анатольевич АНТОНОВ, Тигран Манукевич АГАДЖАНИЯ

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

Цель исследования – изучить изменение внутриглазного давления (ВГД) в послеоперационном периоде фистулизирующей антиглаукомной операции при измерении с помощью метода двунаправленной пневмоаппланации роговицы. **Материал и методы.** Клиническое исследование проведено в выборке из 50 пациентов (50 глаз), которым по показаниям была выполнена антиглаукомная операция – синусотрабекулэктомия с базальной иридэктомией. Исследование с помощью биомеханического анализатора Ocular Response Analyzer выполняли до операции, через 1–2 мес. и через 6–12 мес. Контрольную группу составили 100 пациентов (100 глаз) с глаукомой на фоне гипотензивной терапии. **Результаты и их обсуждение.** Хирургическое лечение глаукомы во всех случаях группы исследования привело к снижению и нормализации ВГД. Уровень роговично-компенсированного ВГД до операции был в диапазоне от 19,3 до 34,3 мм рт. ст., после операции он уменьшился в среднем на 8,5 мм рт. ст. (34 % от исходного). В отдаленном периоде обнаружено увеличение данного показателя в среднем на 1,4 мм рт. ст. Роговично-компенсированное давление в данной ситуации представляет собой более важный показатель с прогностической точки зрения. Выявленное отличие ВГД, аналогичного тонометрии по Гольдману, подчеркивает высокую вероятность ошибок в данной группе пациентов. Важной особенностью двунаправленной аппланации роговицы является возможность анализа корнеограмм и оценки качества проведенного исследования.

Ключевые слова: роговица, склера, фиброзная оболочка, биомеханический анализатор, роговично-компенсированное давление, тонометрия, внутриглазное давление, глаукома.

Фистулизирующая антиглаукомная хирургия является методом выбора при некомпенсации внутриглазного давления (ВГД) с помощью местной терапии, приводящей к прогрессированию глаукомной оптической нейропатии. Совершенствование техники синусотрабекулэктомии снизило риск осложнений, а применение антиметаболитов уменьшает риск рубцевания, что позволяет выполнять операцию на более ранних стадиях заболевания при высокой остроте зрения. Многие пациенты отмечают изменение зрения после антиглаукомных операций, которое исследователи связывают со снижением прозрачности оптических сред глаза и увеличением роговичного астигматизма [4, 5, 7]. Как известно, при синусотрабекулэктомии происходит нарушение целостности фиброзной оболочки глаза и снижение ВГД, что может приводить к изменению формы и биомеханических свойств роговицы и склеры. Кроме того, существуют дополнительные факторы, влияющие на состояние внутриглазных структур у ряда пациентов: выполнение иридэк-

томии и изменение глубины передней камеры, применение мидриатиков в послеоперационном периоде, формирование цилиохориоидальной отслойки. Перечисленные изменения могут приводить к рефракционным нарушениям и искажать результаты диагностических методов исследования.

Доказано, что биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза влияют на показатели тонометрии [1, 3]. Это влияние может существенно усиливаться после антиглаукомных операций за счет нарушения целостности и формы оболочек глаза, что может приводить к ошибкам измерения ВГД у оперированных пациентов. Биомеханические исследования фиброзной оболочки глаза при глаукоме в последнее десятилетие перешли на новый уровень благодаря внедрению в клиническую практику прижизненных методов: эластотометрии и двунаправленной пневмоаппланации роговицы [2, 6]. Сформировано представление о нормальных значениях эластоподъема, роговичного гистерезиса (corneal hysteresis, CH), факто-

Антонов А.А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы, e-mail: niigb.antonov@gmail.com

Агаджания Т.М. – аспирант отдела глаукомы, e-mail: tiko911@ya.ru

ра резистентности роговицы (corneal resistance factor, CRF), роговично-компенсированного ВГД (corneal-compensated intraocular pressure, IOPcc) и их изменениях при глаукоме, в том числе на фоне гипотензивной терапии. Однако исследования биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза после антиглаукомной хирургии не проводились.

Актуальность исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза обусловлена разработкой новых методов изучения биомеханики и необходимостью правильной интерпретации показателей ВГД для диагностики уровня офтальмотонуса и мониторинга глаукомного процесса при условии значительного физиологического разнообразия в строении и свойствах роговицы и склеры [5]. Исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза *in vivo*, как правило, основаны на оценке изменения ее формы в ответ на какое-либо механическое воздействие. Наибольшее распространение в клинической практике получил анализатор биомеханических свойств роговицы (Ocular Response Analyzer, ORA), принцип работы которого основан на двунаправленной апplanationи роговицы струей воздуха [7]. Однако в некоторых клинических ситуациях измеряемые прибором показатели не совсем адекватно отражают ожидаемые изменения свойств фиброзной оболочки глаза, что требует поиска как новых способов исследования, так и альтернативных подходов к анализу данных этого метода.

В связи с тем, что влияние на патогенетические факторы при глаукоме не всегда возможно, основные медикаментозные, лазерные и хирургические методы лечения заболевания направлены на снижение ВГД. Кроме того, определение офтальмотонуса является основой скрининга для выявления глаукомы. Как показали исследования последних лет, точность его измерения традиционными методами в значительной степени зависит от биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Анализатор вязкоэластических свойств ORA позволяет измерить роговично-компенсированное ВГД, предложенное с целью снижения влияния особенностей роговицы и склеры на результат. Однако отсутствуют нормативные значения данного показателя для разных групп пациентов.

В клинической практике уровень ВГД чаще всего сравнивают со среднестатистической нормой, в некоторых случаях дополнительно учитывают рефракцию и стадию глаукомы. Такой подход является приблизительным и сопряжен с рядом диагностических ошибок [4]. Определение толерантного ВГД возможно с помощью диагно-

стических проб или измерения пульсового глазного кровотока (OBF), но доступность этих методов в настоящее время низкая. Исследование биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза с помощью двунаправленной апplanationи роговицы и определение роговично-компенсированного ВГД получают все более широкое распространение в России. Оценка биомеханических показателей позволяет дополнительно оценить риски прогрессирования глаукомы, чему посвящен ряд научных работ [3–6].

Проблема заключается в значительном диапазоне физиологической нормы роговичного гистерезиса и фактора резистентности, что затрудняет их оценку при крайних значениях. Предложенное соотношение CH/CRF характеризует напряжение фиброзной оболочки глаза ВГД и в норме приближается к значению 1,0, однако это справедливо для глаз со средними биомеханическими свойствами. При снижении жесткости соотношение увеличивается и, наоборот, при увеличении становится менее 1,0 в здоровых глазах.

Целью работы стало изучение изменения внутриглазного давления в послеоперационном периоде фистулизирующей антиглаукомной операции при измерении с помощью метода двунаправленной пневмоапplanationи роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено в выборке из 50 пациентов (50 глаз), которым по показаниям была выполнена антиглаукомная операция – синусотрабекулэктомия с базальной иридэктомией. Техника хирургического вмешательства была стандартной, с обычной локализацией фистулы. Исследование с помощью биомеханического анализатора выполняли до операции, через 1–2 мес. (после стабилизации уровня ВГД и отмены противовоспалительной терапии) и через 6–12 мес. Контрольную группу составили 100 пациентов (100 глаз) с глаукомой II и III стадии, которым при некомпенсации офтальмотонуса был усилен гипотензивный режим. Исследование с помощью двунаправленной пневмоапplanationи роговицы проводили до назначения дополнительного препарата и через 2–4 недели на фоне терапии.

Критерии исключения из исследования: офтальмологические операции в анамнезе, в том числе лазерная иридэктомия; выраженные индивидуальные особенности фиброзной оболочки глаза (включая толщину роговицы менее 480 и более 620 мкм ($M \pm 2\sigma$), величина переднезадней оси менее 22 и более 27 мм), анизометропии высоких степеней; воспалительные и дистрофические заболевания глаза; патология век и придаточного

аппарата глаза; другие противопоказания к проведению офтальмохирургических вмешательств. Критерии включения в группу исследования: возраст от 40 до 75 лет; острота зрения не менее 0,1; толщина роговицы в центральной зоне от 480 до 620 мкм; величина переднезадней оси глаза от 22 до 27 мм.

Всем пациентам были выполнены базовые методы исследования, в том числе направленные на диагностику глаукомы: визометрия, биомикроскопия, гониоскопия, бесконтактная тонометрия, стандартная автоматическая периметрия (анализатор полей зрения Humphrey Field Analyzer II 750i, Zeiss AG, Германия) по программе 30-2 стратегии SITA-Standard, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (томограф RTVue 100, OptoVue, США). Анатомические параметры роговицы и склеры измеряли с помощью кераторефрактометрии (кераторефрактометр Canon, Япония), ультразвукового исследования глаза в А-режиме на приборе Alcon RxP (Alcon, США), пахиметрии роговицы датчиком, встроенным в Ocular Response Analyzer (Reichert, США).

Проведение исследования одобрено Локальным биомедицинским этическим комитетом НИИ глазных болезней, протокол № 53/1 от 4 июня 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое лечение глаукомы у пациентов группы исследования во всех случаях привело к снижению и нормализации ВГД. Гипотензивную терапию удалось отменить полностью у 76 % пациентов, у остальных в послеоперационном периоде были назначены гипотензивные препараты. Таким образом, в результате хирургического лечения среднее количество капель для снижения офтальмотонуса было уменьшено с $2,7 \pm 1,1$ до $0,41 \pm 0,53$ ($p < 0,05$).

Изменение показателей тонометрии и биомеханических параметров после операции было статистически достоверным (табл. 1). Уровень роговично-компенсированного ВГД до операции

был в диапазоне от 19,3 до 34,3 мм рт. ст. Следует отметить достаточно низкие значения биомеханических показателей фиброзной оболочки глаза. Фактор резистентности роговицы, который увеличивается при повышении офтальмотонуса, находился в диапазоне средних значений, снижение роговичного гистерезиса в среднем было выражено не сильно. Выявлено разнообразие значений этих показателей, характерное для популяции: значения CRF были в диапазоне от 6,8 до 16,3 мм рт. ст., CH – от 4,0 до 12,5 мм рт. ст.

Соотношение биомеханических параметров (CH/CRF), характеризующее напряжение фиброзной оболочки глаза, составило в дооперационном периоде 0,77. Коэффициент биомеханического напряжения (Kbs), указывающий на компенсацию ВГД, был в среднем достоверно выше нормы – $1,24 \pm 0,26$. Биомеханическая поправка тонометрии (разность IOPcc и IOPg) была положительной, что подтверждает снижение биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза, и в среднем составила $1,6 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Хирургическое лечение глаукомы привело к выраженному снижению роговично-компенсированного ВГД в среднем на 8,5 мм рт. ст. (34 % от исходного), что в сочетании с отменой гипотензивных препаратов говорит о высокой эффективности фистулизирующей операции. Нормализация офтальмотонуса подтверждалась изменением соотношения роговичного гистерезиса и фактора резистентности, которое увеличилось до 1,01. Также выявлено значительное снижение коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза до $0,77 \pm 0,17$.

Биомеханическая поправка тонометрии в сроки обследования после операции достоверно не отличалась от дооперационных значений и составляла $1,6 \pm 1,7$. Это может указывать на систематическую погрешность определения офтальмотонуса у пациентов до и после антиглаукомной хирургии. Учитывая преимущественное проведение операций в развитой и далекозашедшей стадии заболевания, данная особенность может быть причиной недооценки тяжести состояния больного и приводить к потере зрительных функций.

Таблица 1

Сравнение показателей, измеряемых с помощью биомеханического анализатора, в группе исследования до и через 1–2 мес. после хирургического лечения

Срок наблюдения	Показатель тонометрии, мм рт. ст.		Биомеханический параметр, мм рт. ст.	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
До лечения	$23,1 \pm 5,5$	$24,7 \pm 4,3$	$10,7 \pm 2,3$	$8,2 \pm 1,7$
После операции	$14,6 \pm 3,9$	$16,2 \pm 3,3$	$9,4 \pm 1,8$	$9,5 \pm 1,3$

Таблица 2

Сравнение показателей, измеряемых с помощью двунаправленной апланации роговицы, в группе терапевтического лечения (контроль)

Срок наблюдения	Показатель тонометрии, мм рт. ст.		Биомеханический параметр, мм рт. ст.	
	IOPg	IOPcc	CRF	CH
До усиления терапии	23,9 ± 3,4	25,2 ± 3,2	11,4 ± 1,4	8,6 ± 1,2
На фоне нового лечения	16,2 ± 2,9	17,4 ± 1,8	10,0 ± 2,1	9,6 ± 1,6

Следует отметить, что снижение ВГД на фоне медикаментозного лечения было меньшим, чем после антиглаукомной операции. В среднем в контрольной группе достигнуто уменьшение роговично-компенсированного ВГД на 7,8 мм рт. ст., что составляет 31 % от исходного уровня. Однако была достигнута компенсация офтальмотонуса по основным биомеханическим критериям: соотношение CH/CRF приблизилось к 1,0 (увеличилось с 0,75 до 0,97), коэффициент биомеханического напряжения фиброзной оболочки снизился с 1,20 до 0,82. Изменение биомеханических показателей, измеряемых с помощью двунаправленной апланации роговицы, в контрольной группе несколько уменьшилось, но менее выражено, чем в сравнении с группой исследования (табл. 2).

Таким образом, при сравнимом снижении офтальмотонуса после операции и на фоне терапии происходят однонаправленные изменения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Группа хирургического лечения отличалась исходно более низкими значениями фактора резистентности и роговичного гистерезиса, что может быть значимым фактором погрешности при тонометрии. Дальнейшее наблюдение за группой пациентов, перенесших антиглаукомную операцию, выявило увеличение показателя роговично-компенсированного ВГД и уменьшение поправки тонометрии (табл. 3). Выявленные изменения офтальмотонуса закономерны, однако динамика поправки тонометрии указывает на изменение биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза в отдаленном периоде после операции.

Таблица 3

Динамика величины роговично-компенсированного ВГД в разные сроки после синустрабекулэктомии

Срок наблюдения	Показатель тонометрии, мм рт. ст.	
	IOPg	IOPcc
До лечения	23,1 ± 5,5	24,7 ± 4,3
Через 1–2 мес.	14,6 ± 3,9	16,2 ± 3,3
Через 6–12 мес.	16,7 ± 4,5	17,6 ± 4,1

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования с помощью прибора Ocular Response Analyzer чаще возникают ложноположительные ошибки, т.е. завышение величины ВГД. Это связано с тем, что алгоритм двунаправленной апланации и анализа корнеограммы практически исключает занижение тонометрических показателей. При этом сопутствующие измерению особенности поведения пациентов (эмоциональное напряжение, задержка дыхания, сжатие или широкое раскрытие век) приводят к повышению ВГД и искажают результаты исследования. Это важная особенность в диагностике уровня компенсации ВГД после хирургического лечения глаукомы. Роговично-компенсированное давление в данной ситуации является более важным показателем с прогностической точки зрения. Выявленное отличие ВГД, аналогичного тонометрии по Гольдману (Goldmann-correlated IOP, IOPg), подчеркивает высокую вероятность ошибок в данной группе пациентов.

Важной особенностью двунаправленной апланации роговицы является возможность анализа корнеограмм и оценки качества проведенного исследования. Знание особенностей графического представления проведенной процедуры позволяет избежать в том числе тонометрических ошибок. При анализе корнеограмм особое внимание следует обращать на наличие дополнительных пиков на подъеме до первой апланации. Еще одним критерием является оценка положения синего маркера на графике давления относительно пика апланации. Дополнительные пики приводят к смещению маркера влево, что связано с математическим аппаратом анализа графика и приводит к недооценке уровня ВГД. Аналогичная ошибка возможна при удвоении второго пика. Такая ситуация иногда возникает при выраженном снижении жесткости фиброзной оболочки глаза, например, у пациентов с высокой близорукостью. Второй пик может быть раздвоен в верхней части или имеет место удвоение второго пика. Если та-

кая ситуация повторяется в серии измерений, при оценке результатов следует использовать данные, рассчитанные в ситуации, когда прибор выбрал для анализа первый пик после возвращения роговицы из вогнутого состояния. При искажении формы корнеограммы и положения пиков расчет показателей двунаправленной апланации будет изменен и роговично-компенсированное ВГД может быть определено неверно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение показателей тонометрии и биомеханических параметров после операции было статистически достоверным. Выявлены значительное снижение роговично-компенсированного ВГД, фактора резистентности роговицы и увеличение роговичного гистерезиса. Нормализация офтальмотонуса подтверждалась изменением соотношения роговичного гистерезиса и фактора резистентности и снижением коэффициента биомеханического напряжения фиброзной оболочки глаза, которые достигли нормальных значений. Биомеханическая поправка тонометрии через 1–2 мес. после операции достоверно не отличалась от дооперационных значений, а в отдаленном периоде отмечено ее уменьшение. При обследовании пациентов до и после антиглаукомной хирургии необходимо учитывать возможное занижение показателей офтальмотонуса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии // Бюл. СО РАМН. 2009. 138. (4). 30–33.
2. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязкоэластических свойств роговицы в здоровых глазах // Глаукома. 2007. 6. (1). 11–15.
3. Рачевский Ф.А. К вопросу о напряжениях в роговой оболочке // Рус. офтальмол. журн. 1930. (12). 3–16.
4. Francis B.A., Wang M., Lei H., Du L.T., Minckler D.S., Green R.L., Roland C. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery // Br. J. Ophthalmol. 2005. 89. (1). 17–20.
5. Hugkulstone C.E. Changes in keratometry following trabeculectomy // Br. J. Ophthalmol. 1991. 75. (4). 217–218.
6. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer // J. Cataract Refract. Surg. 2005. 31. (1). 156–162.
7. Németh J., Horóczy Z. Changes in the ocular dimensions after trabeculectomy // Int. Ophthalmol. 1992. 16. (4-5). 355–357.

DYNAMICS OF THE CORNEAL-COMPENSATED INTRAOCULAR PRESSURE IN DIFFERENT TERMS AFTER FISTULIZING GLAUCOMA SURGERY

Alexey Anatolyevich ANTONOV, Tigran Manukovich AGADZHANYAN

*Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B*

Research objective was to study the changes of intraocular pressure (IOP) in the postoperative period after a fistulizing antiglaucomatous operation by measurement with the method of a bidirectional cornea pneumoapplanation. **Material and methods.** Clinical trial was performed on the sampling from 50 patients (50 eyes) underwent antiglaucomatous operation – a trabeculectomy with basal iridectomy. The research by means of the biomechanical Ocular Response Analyzer was carried out before operation, in 1–2 months and in 6–12 months. The control group was made of 100 patients (100 eyes) with glaucoma against the background of hypotensive therapy. **Results and discussion.** The surgical glaucoma treatment led to IOP depression and normalization in all cases of research group. Level of the corneal compensated IOP before operation was in the range from 19.3 to 34.3 mmHg. The glaucoma surgical treatment led to the corneal compensated IOP expressed depression on average on 8.5 mmHg (34 % of initial). The augmentation of this indicator on average on 1,4 mmHg was revealed in the remote period. The corneal compensated IOP in this situation is more important indicator from the prognostic point of view. The revealed difference of IOP is similar to a tonometry according to Goldman emphasizes high probability of mistakes in this group of patients. Important feature of cornea bidirectional application is the possibility of the corneogram analysis and estimating the quality of IOP measurement.

Key words: cornea, sclera, fibrous eye layer, biomechanical analyzer, corneal-compensated pressure, tonometry, intraocular pressure, glaucoma.

*Antonov A.A. – candidate of medical sciences, leading researcher of glaucoma department,
e-mail: niigb.antonov@gmail.com*

Agadzhanian T.M. – postgraduate student of glaucoma department, e-mail: tiko911@ya.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НОРМЫ ВГД В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЛАУКОМЫ

Элина Эдуардовна КАЗАРЯН, Дарья Максимовна САФОНОВА,
Анна Георгиевна МАТЮЩЕНКО

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

Цель работы – продемонстрировать возможность применения метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления (инВГД) в ранней диагностике глаукомы у пациентов с несоответствием индивидуального уровня среднестатистической норме. **Материал и методы.** Для участия в исследовании отобрано 40 пациентов (40 глаз) без ранее установленного диагноза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и не находившихся на гипотензивной терапии, средний уровень ВГД которых соответствовал среднестатистической норме ≤ 21 мм рт. ст., в то время как среднее значение инВГД было существенно ниже и составляло $\leq 13,4 \pm 4,1$ мм рт. ст. без учета буферной зоны. Комплекс обследований включал визометрию, биомикроскопию, тонометрию, определение инВГД, статическую периметрию, ретинальную томографию. Период наблюдения составил 12 месяцев. **Результаты и их обсуждение.** На момент включения в исследование у пациентов наблюдались изменения морфофункциональных параметров по глаукомному типу. После компенсации ВГД согласно индивидуальному уровню все параметры стабилизировались. **Заключение.** Методика определения инВГД может быть использована для раннего выявления риска развития глаукомы на субклиническом этапе, до появления необратимых изменений в зрительном нерве, а также для определения тактики и эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: индивидуальная норма ВГД, переднезадняя ось глаза, внутриглазной кровоток, флоуметрия, глаукома.

Одной из самых значимых причин высокой частоты развития слепоты и инвалидизации пациентов с глаукомой является низкая эффективность ее ранней диагностики [8, 10]. На протяжении долгого времени среднестатистическая норма внутриглазного давления (ВГД) служила одним из основных ориентиров в диагностике глаукомы. Однако известно множество ситуаций, которые указывают на неадекватность применения общепринятого стандарта среднестатистической нормы внутриглазного давления как критерия в диагностике глаукомы [1–4], таких как развитие глаукомы в глазах, уровень ВГД которых вполне укладывался в диапазон среднестатистической нормы, развитие глаукомной оптической нейропатии на глазах с уже «достигнутой» нормой ВГД или, наоборот, отсутствие характерных признаков глаукомной оптической нейропатии у пациентов, чье ВГД существенно превышает верхний предел общепринятой нормы [4, 6, 12]. Учитывая частоту встречаемости таких «нестан-

дартных» случаев, не остается сомнений в необходимости широкого использования метода определения индивидуальной нормы ВГД (инВГД) [3, 7, 11, 13].

В связи с этим в НИИ глазных болезней разработан метод определения более точной персонализированной нормы ВГД, рассчитываемой на основе индивидуальных параметров каждого пациента [1, 2]. Клиническая оценка методики определения инВГД демонстрирует высокую информативность метода в ранней диагностике глаукомы, а именно в тех случаях, когда фактическое ВГД превышает верхнюю границу допустимого диапазона ВГД, вычисленного с помощью флоуметрии [5].

Цель настоящего исследования – продемонстрировать возможность применения метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления в ранней диагностике глаукомы у пациентах с несоответствием индивидуального уровня среднестатистической норме.

Казарян Э.Э. – д.м.н., старший научный сотрудник отдела морфофункциональной диагностики, e-mail: elina-kazaryan@mail.ru

Сафонова Д.М. – к.м.н., младший научный сотрудник отдела факохирургии и интраокулярной коррекции, e-mail: lamparus@gmail.com

Матющенко А.Г. – лаборант отдела патологии роговицы, e-mail: aniuta.balayan@yandex.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Разработанный метод определения инВГД успешно внедрен в клиническую практику НИИ глазных болезней. На сегодняшний день имеется внушительная доказательная база эффективности и значимости данной методики в диагностике глаукомы на субклиническом этапе развития заболевания. В рамках метода на основе полученных на флоуметре параметров пульсового объемного глазного кровотока (ОГК, мкл/с) (рисунок) и переднезадней оси (ПЗО) глаза, измеренной с помощью ультразвукового А-сканирования на ультразвуковой системе Ocuscan RxP (Alcon, США), рассчитывали верхнюю границу толерантного ВГД по формуле: $\max \text{инВГД} = \text{ВГД} \times \text{ОГК} / \text{нОГК}$, где нОГК – норма ОГК (мкл/с), которую для каждого глаза устанавливали по номограмме, представляющей кривую ее зависимости от длины ПЗО глаза. ИнВГД – верхняя граница индивидуального диапазона оптимального офтальмотонуса, являющегося безопасным для структур и функций глаза. Буферная зона отражает диапазон допустимого, благодаря ауторегуляторным компенсаторным механизмам глаза, превышения инВГД в пределах 5 мм рт. ст. Значения, выходящие за верхний предел буферной зоны, представляют собой неприемлемое увеличение инВГД, превышающее способности компенсаторных механизмов и потенциально наносящее вред структурам глаза.

Исследование является скрининговым. Обследование проводится пациентам, наблюдающимся в НИИ глазных болезней с различными патологиями органа зрения. Исключение составляют пациенты с воспалительными заболеваниями переднего отрезка глазного яблока, буллезной кератопатией, далекозашедшими стадиями

кератэктазий, а также с индивидуальной непереносимостью препарата анестетика.

В рамках текущего исследования на базе НИИ глазных болезней было набрано 40 пациентов (40 глаз) старшей возрастной группы (от 50 до 80 лет) без ранее установленного диагноза первичной открытоугольной глаукомы и не находившихся на гипотензивной терапии, с изменениями морфофункциональных параметров по глаукомному типу, характерными для декомпенсации офтальмотонуса. Средний уровень ВГД пациентов соответствовал среднестатистической норме ≤ 21 мм рт. ст., в то время как среднее значение инВГД было существенно ниже среднестатистической нормы и составляло $\leq 13,4 \pm 4,1$ мм рт. ст. без учета буферной зоны. Средний возраст пациентов равнялся $68,5 \pm 7,3$ года, исходное ВГД – $17,8 \pm 3,4$ мм рт. ст. Распределение по полу составило 18 (45 %) мужчин и 22 (55 %) женщины.

Всем пациентам проводили следующие стандартные исследования: визометрия стандартным методом с использованием проектора оптометров (Reichert, США) и набора корректирующих стекол (MSD, Италия); биомикроскопия, щелевая лампа BM 900 (Haag-Streit, Швейцария); тонометрия с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Последний, как доказавший свою точность по данным международных и отечественных исследований, явился определяющим показателем ВГД в оценке уровня офтальмотонуса в исследовании [9]. После включения в исследование и назначения гипотензивного режима тонометрию выполняли на 1-й и 2-й неделе, 3-м, 6-м и 12-м месяце.

После определения несоответствия фактического и индивидуального ВГД и включения в исследование также проводились компьютерная статическая периметрия методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному тесту «30-2» (анализатор поля зрения Humphrey Field Analyzer II 750i, Carl Zeiss Meditec, Германия) с определением стандартного отклонения (MD, dB) и паттерна стандартного отклонения (PSD, dB); конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия с определением площади нейроретинального пояса (rim area, мм²), объема нейроретинального пояса (rim volume, мм³) и средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) (RNFL, мкм), ретиномограф HRT3 (Heidelberg Engineering, Германия).

При подтверждении наличия патологических изменений полей зрения по глаукомному типу

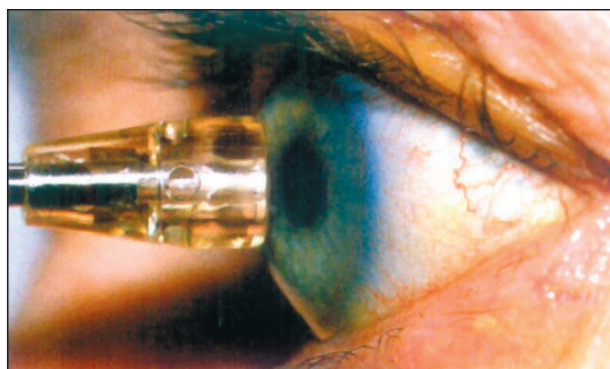


Рис. Измерение параметров кровотока для определения индивидуальной нормы ВГД с помощью контактного мембранного роговичного датчика, улавливающего естественные пульсовые колебания ВГД в фазы систолы и диастолы

или патологических изменений состояния диска зрительного нерва по глаукомному типу (при осмотре глазного дна и по данным ретинотомографии зрительного нерва) в процессе дальнейшей углубленной диагностики пациенты брались под динамическое наблюдение с целью достижения стабилизации глаукомного процесса (в том числе и по уровню адекватности глазного кровотока и степени достижения толерантного ВГД), назначалась гипотензивная терапия. Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию для оценки зрительных функций и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, также проводили спустя 6 и 12 месяцев после начала исследования.

На этапе статистической обработки согласно критерию Шапиро – Уилка большинство выборок данных согласовывалось с нормальным распределением. Поэтому описание и сравнение динамики показателей во время периода наблюдения проводились с помощью методов параметрической статистики. В исследуемой выборке рассчитывались средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных показателей (по критерию согласия Шапиро – Уилка). Значимость изменения контролируемых показателей во времени анализировалась с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего периода динамического наблюдения с помощью гипотензивного режима у пациентов поддерживалось ВГД, соответствующее установленной индивидуальной норме с учетом буферного диапазона (инВГД $\leq 13,4 \pm 4,1$ мм рт. ст., буферная зона $+5$ мм рт. ст.). Через одну и две недели после включения в исследование и назначение гипотензивной терапии ВГД снижалось с $17,8 \pm 3,4$ до $14,7 \pm 3,1$ и $14,0 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно. На 3-м, 6-м и 12-м месяце ВГД равнялось $13,0 \pm 4,2$, $14,0 \pm 3,7$ и $14,1 \pm 3,2$ мм рт. ст. соответственно. Ни у кого из пациентов не отмечалось снижения зрительных

функций, острота зрения в течение всего периода наблюдения статистически значимо не изменялась ($p < 0,001$).

Показатели статической периметрии, стандартное отклонение (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) на момент включения пациентов в исследование демонстрировали отклонения по глаукомному типу, соответствующие I–II стадиям глаукомы, однако после стабилизации ВГД на уровне индивидуальной нормы, как и острота зрения, не показали статистически значимых изменений в рамках дальнейшего наблюдения ($p < 0,005$) (таблица). Показатели ретинальной томографии на момент начала наблюдения показали схожие изменения, подтверждающие диагноз глаукомы; после компенсации ВГД в течение периода наблюдения стабильными оставались все оцениваемые параметры: площадь нейроретинального пояса (rim area), объем нейроретинального пояса (rim volume) ($p < 0,005$) (таблица).

Таким образом, как изменение морфофункциональных параметров у пациентов с ВГД, соответствующим среднестатистическим показателям, но превышающим индивидуальную норму, так и их стабилизация после снижения уровня офтальмотонуса до инВГД свидетельствуют о ценности данного критерия в ранней диагностике глаукомы за счет оценки адекватности уровня ВГД данного глаза с учетом индивидуальных параметров. ИнВГД помогает выявить группы риска развития патологических состояний, связанных с нарушением кровообращения в глазном яблоке, что в свою очередь может рассматриваться как прогностический тест возможного развития глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика определения индивидуальной нормы ВГД может быть использована для раннего выявления риска развития глаукомы на субклиническом этапе, до появления необратимых изменений в зрительном нерве, а также определения тактики и эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Таблица

Динамика функциональных показателей в различные сроки периода наблюдения

Срок наблюдения	Острота зрения	Периметрия		Ретинальная томография		
		MD, dB	PSD, dB	rim area, мм ²	rim volume, мм ³	Средняя толщина СНВС, мкм
Начало	$0,6 \pm 0,2$	$-4,37 \pm 2,6$	$6,51 \pm 3,3$	$1,31 \pm 0,36$	$0,28 \pm 0,15$	$0,17 \pm 0,08$
6 мес.	$0,6 \pm 0,2$	$-4,13 \pm 2,4$	$6,47 \pm 3,4$	$1,31 \pm 0,36$	$0,27 \pm 0,15$	$0,17 \pm 0,09$
12 мес.	$0,6 \pm 0,2$	$-4,22 \pm 2,6$	$6,54 \pm 3,3$	$1,31 \pm 0,36$	$0,30 \pm 0,17$	$0,18 \pm 0,07$

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В., Рыжкова Е.Г., Галоян Н.С., Татевосян А.А. Новый скрининговый метод определения толерантного внутриглазного давления // Вестн. офтальмологии. 2009. 125. (5). 3–7.
2. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В., Татевосян А.А., Рыжкова Е.Г. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления // Вестн. офтальмологии. 2010. 126. (2). 3–7.
3. Водовозов А.М. Толерантное и интолерантное внутриглазное давление при глаукоме. Волгоград: БИ, 1991. 160 с.
4. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: МИА, 2008. 352 с.
5. Мамиконян В.Р. Максимум индивидуальной нормы офтальмотонуса – персонализированный критерий оценки внутриглазного давления // Вестн. офтальмологии. 2014. 130. (6). 71–78.
6. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы – «все или ничего» // Глаукома. 2009. (3). 40–51.
7. Aoyama A., Ishida K., Sawada A., Yamamoto T. Target intraocular pressure for stability of visual field loss progression in normal-tension glaucoma // Jpn. J. Ophthalmol. 2010. 54. (2). 117–123.
8. Chandler P.A. Long-term results in glaucoma therapy // Am. J. Ophthalmol. 1960. 49. 221–246.
9. Cook J.A., Botello A.P., Elders A., Fathi Ali A., Azuara-Blanco A., Fraser C., McCormack K., Margaret Burr J. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry // Ophthalmology. 2012. 119. (8). 1552–1557.
10. European Glaucoma Society, Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th ed. Savona: PubliComm, 2014.
11. Hitchings R., Tan J. Target pressure // J. Glaucoma. 2001. 10. (5). 68–70.
12. Morita T., Shoji N., Kamiya K., Hagishima M., Fujimura F., Shimizu K. Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2010. 248. (1). 73–77.
13. Singh K., Spaeth G., Zimmerman T., Minckler D. Target pressure – glaucomatologists' holy grail // Ophthalmology. 2000. 107. (4). 629–630.

INDIVIDUAL NORMAL RANGE OF INTRAOCULAR PRESSURE IN EARLY GLAUCOMA DIAGNOSTICS

Elina Eduardovna KAZARYAN, Darya Maksimovna SAFONOVA,
Anna Georgievna MATYUSHCHENKO

Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B

Aim: to demonstrate the benefit of individual normal range of intraocular pressure (inIOP) in early glaucoma diagnostics. **Material and methods.** The study included 40 patients (40 eyes) without established glaucoma diagnosis, no hypotensive regimen and average IOP level corresponding with the typical norm of ≤ 21 mm Hg, but at the same time exceeding inIOP level of $\leq 13.4 \pm 4.1$ mm Hg. All patients underwent visometry, biomicroscopy, tonometry, inIOP calculation, standard automated perimetry, retinal tomography. Follow-up period was 12 months. **Results and discussion.** At the baseline examination we revealed glaucomatous changes of morphofunctional parameters. After IOP level reduction to correspond with the individual normal range, all parameters were stabilized and showed no progression during the follow-up period. **Conclusion.** The method of individual normal range of intraocular pressure calculation may prove to be beneficial for early glaucoma diagnostics, as well as treatment tactics assessment.

Key words: individual normal range of intraocular pressure, axial length of the eye, intraocular bloodflow, flowmetry, glaucoma.

Kazaryan E.E. – doctor of medical sciences, senior researcher of morphofunctional diagnostics department, e-mail: elina-kazaryan@mail.ru

Safonova D.M. – candidate of medical sciences, junior researcher of phacosurgery and intraocular correction department, e-mail: lamparus@gmail.com

Matyushchenko A.G. – laboratory assistant of department of corneal pathology, e-mail: aniuta.balayan@yandex.ru

НОВЫЙ СПОСОБ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ К ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Татьяна Николаевна САФОНОВА, Ольга Владимировна ГЛАДКОВА,
Наталья Павловна КИНТЮХИНА

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

Эффективность местного применения различных лекарственных средств в офтальмологии составляет не более 3 % из-за наличия анатомических и физиологических барьеров. Достижение терапевтического эффекта возможно при увеличении концентрации или кратности использования препарата. В статье представлены результаты по разработке нового типа лечебной контактной линзы для депонирования лекарственных препаратов с целью сокращения сроков лечения и получения результата без повторных манипуляций. Дана количественная оценка содержания препарата в линзе. Методом спектрометрии определена динамика выхода лекарственного вещества из линзы. Практически полная элиминация препарата из депо мягкой контактной линзы (МКЛ) (как на наружной, так и на внутренней поверхности линзы) наблюдается на 13–14-е сутки. С помощью метода хроматографии доказано отсутствие диффузии лекарства из насыщенных МКЛ при хранении в буферных растворах. Конструктивные особенности линзы (депо с лекарственным препаратом на наружной и/или внутренней поверхности лечебной МКЛ) дают возможность дозированного и направленного воздействия на различные структуры, составляющие глазную поверхность. Наличие прозрачного оптического центра позволяет сохранить высокие зрительные функции. При необходимости пролонгации терапии возможно повторное насыщение той же МКЛ лекарственным веществом.

Ключевые слова: лечебная мягкая контактная линза, циклоспорин А, спектрометрия, хроматография.

Эффективность доставки лекарственных веществ пораженным тканям всегда была актуальной задачей медицины. Особенно это касается офтальмологии, поскольку при местном применении лекарственных препаратов в виде капель, гелей, мазей, суспензий, инъекций и глазных лекарственных пленок не всегда возможно добиться желаемого клинического эффекта в короткие сроки и/или сохранить полученный результат без повторных манипуляций. Это связано с наличием анатомических и физиологических барьеров глаза, к которым относятся эпителий и строма роговицы [16]. Частичная потеря лекарственных средств происходит вследствие всасывания в сосуды лимбальной области [1]. Слезная жидкость, секретируемая слезными железами, также относится к физиологическим барьерам глаза. Постоянный ток слезы на глазной поверхности, обусловленный актом моргания и функционированием системы слезоотведения, способствует «разведению» и эвакуации лекарственных препаратов с глазной поверхности. В результате роговица поглощает не более 5% от первоначальной концентрации действующего вещества [8].

Повышение биодоступности препаратов возможно за счет увеличения концентрации лекарственного вещества либо кратности применения. Однако это может привести к развитию нежелательных побочных эффектов и снижению комплаенса [10]. Решением данной проблемы могли стать лечебные мягкие контактные линзы (МКЛ), насыщенные лекарственными веществами, поскольку они способствуют уменьшению системной абсорбции препаратов и повышению точности их дозирования. Биодоступность лекарств при использовании таких линз достигает 50 %, тогда как при капельных инстилляциях – только 2–3 % [12]. Эта идея нашла свое воплощение в работах О. Wichterle и D. Lim, которые в 1965 г. разработали МКЛ из поли-2-гидроксиэтилметакрилата. Авторы проводили насыщение МКЛ путем замачивания дегидратированных линз в растворе борной кислоты, основываясь на механизме абсорбции гидрофильного лекарственного вещества гидрогелем [6]. Это исследование дало толчок к изучению возможности насыщения МКЛ методом замачивания в растворах разных лекарственных веществ [6].

Сафонова Т.Н. – к.м.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: safotat@mail.ru

Гладкова О.В. – аспирант, e-mail: lykicheva_olga@mail.ru

Кинтюхина Н.П. – младший научный сотрудник, e-mail: natakind@yandex.ru

Появление новых материалов с повышенной кислородопроницаемостью стало дополнительным фактором в пользу предложенного способа. Для замедления выхода лекарственного вещества из МКЛ на глазную поверхность в линзы стали дополнительно загружать витамин Е. Как показали экспериментальные работы С. Peng с соавторами, концентрация витамина Е в линзах с течением времени не меняется [14]. Исследованиями других авторов доказано, что продолжительность высвобождения лекарственного вещества из МКЛ по сравнению с линзой без витамина Е увеличивается в 20–100 раз для гидрофильных препаратов, в 7–15 раз для гидрофобных лекарственных средств [11, 13]. М. Вурне и соавт. удалось синтезировать молекулярно-импринтированные МКЛ с возможностью последующего насыщения веществами с высокой молекулярной массой за счет образования нековалентных взаимодействий и водородных связей между полимером линзы и лекарственным препаратом, что позволяло удерживать препарат в МКЛ [3, 19]. А. Chauhan и соавт. загружали в МКЛ специально разработанные липосомы и микроэмульсии, содержащие крупные молекулы лекарственного вещества, последние выходили из МКЛ в течение 4–8 дней в зависимости от размера частиц [4]. Для пролонгирования выхода вещества из МКЛ Danion A. и соавт. предложили модифицировать поверхность МКЛ с помощью реакции полимеризации [5]. Еще одним решением вопроса было предложение использовать МКЛ, состоящие из нескольких слоев разных материалов и лекарственных веществ, что способствовало замедлению диффузии препарата на глазную поверхность [15]. A.L. Weiner запатентовал МКЛ, в которой лекарственное вещество содержалось в кольцевидной полости, проходящей по краю в толще линзы и разделенной на отсеки [18].

Вышеперечисленным линзам свойственен единый механизм выхода препарата из МКЛ на глазную поверхность, основанный на диффузии по градиенту концентрации без учета влияния давления век на поверхность МКЛ при моргании. Последнее обстоятельство, как доказали исследования R. Galante, является важным фактором воздействия на скорость выхода лекарства из МКЛ и суммарную концентрацию вещества на глазной поверхности [9]. В настоящее время нерешенной является проблема сохранения массы лекарственного вещества в МКЛ во время стерилизации и хранения (при замачивании в буферных растворах оно будет диффундировать из линзы в раствор). Попыткой решения проблемы стала МКЛ, предложенная S. Waite [17], которая содержит встроенный в толщу линзы модуль (объемом 3–12 мкл),

сквозные и несквозные хаотично расположенные на внутренней поверхности МКЛ отверстия, заполненные оптически прозрачным лекарственным веществом. Отверстия имели диаметр от 100 до 500 нм, что позволяло ингибировать диффузию препарата из МКЛ за счет поверхностного натяжения раствора в отверстиях. Концентрация лекарственного средства снижалась на 5–15 % в день в зависимости от конструкции линзы и частоты моргания, что позволяло эффективно использовать МКЛ в течение 2–7 дней, периодически перенасыщая лекарственным веществом, и хранить в буферных растворах до востребования. Основной недостаток линзы – невозможность ее насыщения оптически непрозрачными веществами из-за локализации модуля в оптической зоне, а расположенные на задней поверхности линзы отверстия позволяют воздействовать только на подлежащие ткани.

Целью настоящей работы явилось усовершенствование лечебной МКЛ, позволяющей как целенаправленно и дозированно воздействовать на конкретные структуры глазной поверхности, так и расширить спектр насыщающих линзу препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Линзу изготавливали из силикон-гидрогеля методом сферотокарного точения лазерным инструментом (НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва). Диаметр линзы от 14,3 до 15 мм, в зависимости от размеров глаза, с учетом перекрытия линзой лимбальной зоны. По краю линзы расположена фаска шириной 1 мм, радиусом на 1 мм больше внутреннего радиуса МКЛ, что способствует минимальному смещению при моргании и экскурсии глазного яблока, увеличению подлинзового пространства. Линза имеет прозрачный центр, а также различное количество несквозных депо для лекарственного вещества, которые расположены на наружной или на внутренней поверхности МКЛ в зависимости от локализации патологического процесса. При поражении век, тарзальной конъюнктивы и слезоотводящих путей депо располагают на наружной поверхности МКЛ в количестве от 50–750 шт., в зависимости от необходимой концентрации лекарственного препарата. Депо на наружной поверхности образует сетку за исключением оптического центра, позволяя максимально использовать поверхность МКЛ и увеличить объем депонированного вещества.

При поражении бульбарной конъюнктивы, роговицы, склеры и подлежащих тканей депо (от 50 до 300 шт.) размещают в кольцевидных

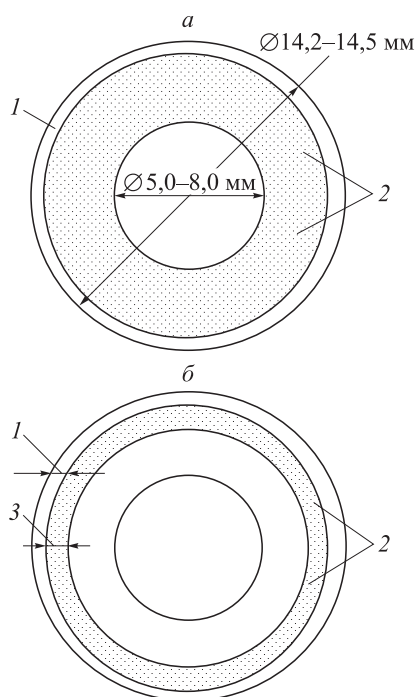


Рис. 1. Схематическое изображение лечебной МКЛ с депо на наружной (а) и внутренней (б) поверхности линзы: 1 – фаска, 2 – депо, заполненные лекарственным веществом, 3 – кольцевидное углубление с депо на внутренней поверхности МКЛ

углублениях шириной по 1,0 мм, проходящих на периферии с внутренней стороны МКЛ. Размещение депо в кольцевидных углублениях связано с возможным раздражением микронасечками поверхности эпителия конъюнктивы при расположении их на внутренней поверхности линзы. Количество кольцевидных углублений с встроенными депо может варьировать от 1 до 3 в зависимости от необходимой концентрации лекарственного вещества. Каждое депо представляет собой полусферу с микронасечками на ее поверхности и может иметь диаметр 100 мкм, глубину 30–40 мкм, микронасечки – длину от 5 до 10 мкм и ширину от 500 нм до 4 мкм. Микронасечки получают методом гравировки газовым CO_2 -лазером с длиной волны 10,6 мкм, мощностью излучения 30 Вт. Для получения одного депо используют 45 импульсов в одной точке с мощностью излучения 3 Вт. Расположение депо в виде сетки не позволяют деформировать форму и поверхность МКЛ. Микронасечки за счет поверхностного натяжения раствора способствуют ингибированию диффузии лекарственного вещества из линзы. Данная конфигурация депо позволяет загрузить большее количество препарата в МКЛ. Лекарственное вещество под действием вакуума загружают в депо МКЛ, насыщенные МКЛ стерилизуют и помещают в буферный раствор до востребования. За счет

особого дизайна депо лекарственный препарат не диффундирует из линзы в буферный раствор, что позволяет хранить насыщенные МКЛ длительно (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения свойств предлагаемой оригинальной контактной линзы на первом этапе было произведено определение массы лекарственного вещества в линзе, в качестве которого использовали 0,05%-й раствор циклоспорина А (ЦиА) (Аллерган, США). На электронных весах взвешивали шесть ненасыщенных МКЛ с депо на наружной и внутренней стороне, после насыщения взвешивание повторяли. Масса линзы без лекарственного препарата (М1) составила $0,094 \pm 0,003$ г, масса насыщенной МКЛ (М2) – $0,123 \pm 0,005$ г. Массу лекарственного препарата (М3) рассчитывали по формуле: $M3 = M2 - M1$, она составила $0,029 \pm 0,002$ г.

На втором этапе определяли динамику выхода лекарственного препарата из насыщенной линзы. Для этого насыщенные смесью лекарственного вещества и флуорофора (GeP640, Thermo Fhisher Scientific, США) МКЛ помещали на глаз пациента. Измерения проводили перед лечением и на 1, 3, 5, 7, 14-е сутки ношения МКЛ. В связи с неравномерным распределением лекарственного вещества по объему МКЛ (только в депо) спектрометрию выполняли по разработанной оригинальной методике. Линзу помещали в кювету, заполненную оптически пассивным раствором для хранения и очистки МКЛ (ReNu, Bausch and Lomb, США). Для создания широкого пучка возбуждающего излучения использовали светодиод с матированным оптическим элементом, излучающий на длине волны 470 нм. Низкая направленность светодиода позволяла экспонировать всю поверхность пика, посредством спектрометра (Biospec-001, Bruker Corporation, Германия) оценивали падение интенсивности флуоресценции поверхности интегрирующей оптической полусферы с редкоземельным покрытием. Флуоресценция покрытия полусферы не возбуждалась при длине волны более 490 нм, что позволило регистрировать долю, переизлученную флуорофором, содержащимся в лекарственном веществе и обладающим максимумом интенсивности флуоресценции 520 нм при возбуждении светодиодом, примененным в системе. Таким образом, суммарная регистрируемая интенсивность флуоресценции интегрирующей полусферы в диапазоне 490–570 нм имела обратную зависимость от концентрации лекарственного вещества в объеме МКЛ.

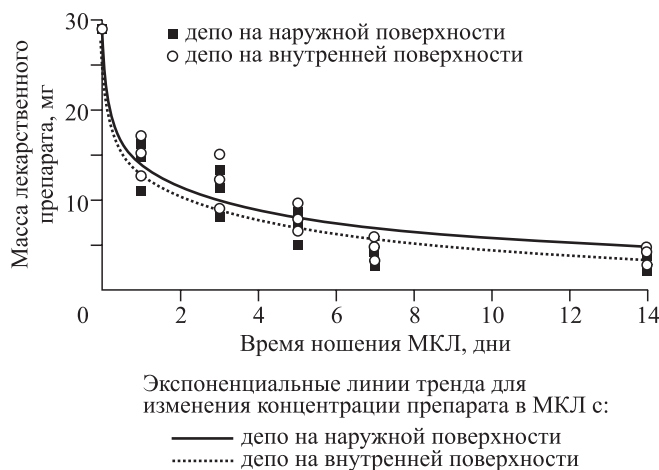


Рис. 2. Динамика выхода лекарственного препарата из насыщенной линзы

Предварительно система была градуирована по известным количествам флуорофора в полностью насыщенной экспериментальной контактной линзе с его концентрациями 100, 50, 20 и 10 % от концентрации в клиническом эксперименте, что приблизительно имитировало кратный дефицит вещества. Результаты оценки остаточного количества вещества в МКЛ при проведении клинического эксперимента представлены на рис. 2. Обнаружено, что практически полная элиминация препарата из депо МКЛ (как на наружной, так и на внутренней поверхности линзы) наблюдается на 13–14-е сутки. По истечении этого времени в линзе остаются следовые концентрации (менее 5 мг) лекарственного вещества (0,05%-го раствора ЦиА), в которых он не обладает необходимой терапевтической активностью. Период полувыведения препарата из МКЛ составляет 3–4 суток и зависит от частоты моргания пациента.

На третьем этапе оценивали наличие лекарственного вещества в буферном растворе (ReNu, Bausch and Lomb, США). Для доказательства отсутствия диффузии лекарства из насыщенных МКЛ при хранении в буферных растворах определяли его содержание в образцах, полученных после замачивания насыщенной МКЛ в буферном растворе в течение одной недели. В качестве лекарственного препарата использовали 0,05%-й ЦиА. Для построения градуировочной зависимости готовили серию растворов в буфере с содержанием ЦиА 1, 2, 5, 10, 25 и 50 мг/л с помощью хроматографии (Agilent 1200, Agilent Technologies, США). Типичный вид хроматограммы раствора ЦиА представлен на рис. 3, пик с временем удерживания 2,57 мин соответствует ЦиА. Полученная градуировочная зависимость описывается уравнением: $A = (7,32 \pm 0,02) \times C + (3,19 \pm 0,06)$ ($n = 6$, $P = 0,95$), где A – площадь хроматографи-

ческого пика; C – концентрация ЦиА (мг/л) в анализируемом растворе. Коэффициент корреляции $r = 0,9976$. Предел обнаружения (найденный как концентрация, соответствующая пику с $S/N = 3$, где S – чувствительность; N – предел обнаружения) составляет 1 мг/л, нижняя граница определяемых концентраций – 3 мг/л (см. рис. 3).

В качестве исследуемых образцов использовали: образец № 1 – буферный раствор, в котором замачивали МКЛ с 0,05%-м раствором ЦиА, депонированным на внутренней поверхности линзы; образец № 2 – буферный раствор, в котором замачивали МКЛ с 0,05%-м раствором ЦиА, депонированным на наружной поверхности линзы; образец № 3 – буферный раствор (контроль). Во всех образцах (№ 1, 2, 3) содержание ЦиА, определенное по предложенной методике, оказалось ниже предела обнаружения (менее 1 мг/л). Данный эксперимент доказывает, что лекарственный препарат выходит из насыщенной МКЛ только

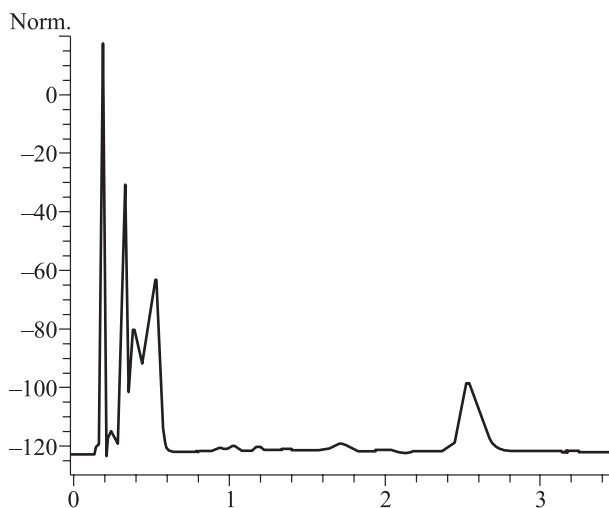


Рис. 3. Хроматограмма раствора ЦиА в буфере

при давлении век на поверхность линзы, поэтому насыщенные линзы можно стерилизовать и хранить в буферных растворах без снижения концентрации лекарства в МКЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная оригинальная модель лечебной МКЛ предназначена для депонирования различных лекарственных веществ [2]. Отличительной особенностью линзы является наличие прозрачного оптического центра, позволяющего сохранить зрительные функции. За счет этого возможно насыщение линзы лекарственными веществами любой оптической плотности, что расширяет арсенал применяемых лечебных средств. Расположение депо на наружной или на внутренней поверхности МКЛ в зависимости от локализации патологического процесса позволяет более целенаправленно доставить лекарственный препарат к пораженной ткани, что расширяет показания к ее использованию. Особый дизайн депо препятствует самопроизвольной диффузии лекарственного вещества из линзы в буферный раствор, что дает возможность хранить насыщенные МКЛ длительное время. Лекарство выходит из линзы только под действием давления век при моргании. Полное опорожнение депо происходит в течение 7–14 дней в зависимости от количества депо и лекарственного препарата. При необходимости пролонгации терапии возможно повторное насыщение той же МКЛ лекарственным веществом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 464 с.
2. Сафонова Т.Н., Гладкова О.В., Новиков И.А., Боев В.И., Кинтяхина Н.П. Лечебная силикон-гидрогелевая мягкая контактная линза. Патент РФ RU2612121C1; опубл. 27.01.2016.
3. Byrne M., Venkatesh S. Applications of biomimetic systems in drug delivery // Expert Opin. Drug Deliv. 2005. 2. (6). 1085–1096.
4. Chauhan A., Gulsen D. Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery // Curr. Eye Res. 2005. 30. (12). 1071–1080.
5. Danion A., Brochu H., Martin Y., Vermette P. Fabrication and characterization of contact lenses bearing surfaceimmobilized layers of intact liposomes // J. Biomed. Mater. 2007. 82. 41–51.
6. Dixon P., Shafor C., Gause S., Hsu K.H., Powell K.C., Chauhan A. Therapeutic contact lenses: a patent review // Expert Opin. Ther. Pat. 2015. 25. (10). 1117–1129.
7. Dreifus M., Wichterle O., Lim D. Intra-cameral lenses made of hydrocolloidal acrylates // Cesk. Oftalmol. 1960. 16. 154–159.
8. Duvvuri S., Majumdar S., Mitra A.K. Drug delivery to the retina: challenges and opportunities // Expert Opin. Biol. Ther. 2003. 3. (1). 45–56.
9. Galante R., Paradiso P., Moutinho M.G., Fernandes A.I., Mata J.L., Matos A.P., Colaço R., Saramago B., Serro A.P. About the effect of eye blinking on drug release from pHEMA-based hydrogels: an *in vitro* study // J. Biomater Sci. Polym. Ed. 2015. 26. (4). 235–251.
10. Hegde R.R., Verma A., Ghosh A. Microemulsion: New insights into the ocular drug delivery // ISRN Pharm. 2013. 2013. 826798.
11. Hsu K., Fentzke R.C., Chauhan A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin E modified silicone-hydrogel contact lenses // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2013. 85. 531–540.
12. Li C., Chauhan A. Modeling ophthalmic drug delivery by soaked contact lenses // Ind. Eng. Chem. Res. 2006. 45. 3718–3734.
13. Peng C., Chauhan A. Extended cyclosporine delivery by silicone-hydrogel contact lenses // J. Controlled Release. 2011. 154. 267–274.
14. Peng C., Kim J., Chauhan A. Extended delivery of hydrophilic drugs from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E diffusion barriers // Biomaterials. 2010. 31. 4032–4047.
15. Su X., Kim B., Kim S. Layer-layer-assembled multilayer films for transcutaneous drug and vaccine delivery // ACS Nano. 2008. 3. 3719–3729.
16. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2006. 58. (11). 1131–1135.
17. Waite S., Gupta A., Schnell U. Drug delivery from contact lenses with a fluidic module. Patent USA US20160018671A1; published 31.03.2014.
18. Weiner A.L., Kabra B.P. Pulsatile peri-corneal drug delivery device. Patent USA US20160018671A1; published 25.01.2011.
19. White C.J., Byrne M.E. Molecularly imprinted therapeutic contact lenses // Expert Opin. Drug Deliv. 2010. 7. 765–780.

NEW METHOD OF DRUGS DELIVERY TO THE OCULAR SURFACE

**Tat'yana Nikolaevna SAFONOVA, Ol'ga Vladimirovna GLADKOVA,
Nataliya Pavlovna KINTYUKHINA**

*Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B*

The effectiveness of topical application of various drugs in ophthalmology is no more than 3 % due to the presence of anatomical and physiological barriers. The therapeutic effect accomplishment is possible with increasing concentration or multiplicity of drug use. The article presents the results of the development of a new type of therapeutic contact lens for the deposition of medications in order to shorten the periods of treatment and to obtain a result without repeated manipulation. The quantitative evaluation of the drug content in the lens is given. The dynamics of the release of the drug substance from the lens was determined by the method of spectrometry. Practically complete elimination of the drug from the soft contact lens (SCL) depot (both on the outer and inner surfaces of the lens) is observed on the 13–14 day. With the help of the chromatography method, the absence of drug diffusion from saturated SCL during storage in buffer solutions was proved. The design features of the lens: a depot with a drug on the external and / or internal surface of the therapeutic SCL allow for a dosed and directed effect on various structural components of the ocular surface. The presence of a transparent optical center allows maintaining high visual functions. If it is necessary to prolong therapy, it is possible to re-saturate the same SCL with a drug substance.

Key words: therapeutic soft contact lens, cyclosporin A, spectrometry, chromatography.

Safonova T.N. – candidate of medical sciences, leading researcher, e-mail: safotat@mail.ru

Gladkova O.V. – postgraduate student, e-mail: lykicheva_olga@mail.ru

Kintyukhina N.P. – junior researcher, e-mail: natakint@yandex.ru

СПЕКТР МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНИ ШТАРГАРДТА

Наталья Леонидовна ШЕРЕМЕТ¹, Ирина Григорьевна ГРУШКЭ¹,
Нино Владимировна ЖОРЖОЛАДЗЕ¹, Ирина Адольфовна РОНЗИНА¹,
Азнив Ашотовна МИКАЕЛЯН¹, Сергей Александрович КУРБАТОВ²,
Виталий Викторович КАДЫШЕВ³, Кирилл Игоревич АНОШКИН³,
Владимир Викторович СТРЕЛЬНИКОВ³

¹ ННИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россоломо, 11, корп. А, Б

² Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр

394018, г. Воронеж, пл. Ленина, 5а

³ Медико-генетический научный центр

115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

Цель исследования – оценить спектр молекулярно-генетических нарушений и разнообразие клинических форм у пациентов с болезнью Штаргардта. **Материал и методы.** В исследование включены 56 пациентов в возрасте на момент обследования от 15 до 74 лет, которым в анамнезе или при осмотре был поставлен диагноз болезнь Штаргардта. Всем больным проводили стандартные и дополнительные офтальмологические методы исследования, а также высокопроизводительное параллельное секвенирование кодирующих последовательностей и прилежащих участков интронов генов *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* и *CNGB3*, а также минорных экзонов гена *ABCA4*. **Результаты.** Мутации в одном из четырех генов (*ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* и *CNGB3*) обнаружены у 46 из 56 обследованных (82,1 %). Выявлена обратная корреляция между длительностью заболевания и потерей остроты зрения в год для трех групп ($k = -0,86$, $k = -0,93$, $k = -0,63$, $p < 0,05$ соответственно при дебюте болезни Штаргардта в возрасте менее 10 лет, 11–30 лет и более 31 года). Частая мутация гена *ABCA4* p.G1961E обнаружена у 18 пациентов и в 83 % случаев (15 человек) ассоциирована с легким течением болезни Штаргардта. Комплексная мутация [p.L541P, p.A1038V] выявлена у 17 больных, в 53 % случаев (9 человек) определяет тяжелое течение заболевания. Однако в компаунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-мутацией p.G1961E в гене *ABCA4* отмечено относительно легкое течение болезни Штаргардта. **Заключение.** Потеря зрительных функций при болезни Штаргардта зависит от тяжести генетического дефекта в каждом конкретном случае и от длительности заболевания в общем по выборке.

Ключевые слова: болезнь Штаргардта, палочко-колбочковая дистрофия, мутации, высокопроизводительное параллельное секвенирование, *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1*, *CNGB3*.

Шеремет Н.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований в офтальмологии, e-mail: sheremet_n@mail.ru

Грушкэ И.Г. – аспирант, e-mail: irina.grusca@mail.ru

Жоржоладзе Н.В. – к.м.н., младший научный сотрудник, e-mail: nino1998@mail.ru

Ронзина И.А. – к.м.н., научный сотрудник отделения функциональных методов исследования, e-mail: ronzinirina@yandex.ru

Микаелян А.А. – аспирант, e-mail: asia-07@mail.ru

Курбатов С.А. – врач-нейрогенетик, e-mail: kurbatov80@list.ru

Кадышев В.В. – старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, e-mail: Vvh.kad@gmail.com

Аношкин К.И. – научный сотрудник лаборатории эпигенетики, e-mail: Anoshkin@epigenetic.ru

Стрельников В.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией эпигенетики, e-mail: vstrel@list.ru

Болезнь Штаргардта (БШ) – это *ABCA4*-ассоциированная дистрофия сетчатки, являющаяся наиболее распространенным заболеванием среди наследственных дистрофий, наследуется по аутосомно-рецессивному типу (для генетического подтверждения диагноза необходимо обнаружение двух мутаций) и характеризуется высокой клинической и генетической гетерогенностью. Частота встречаемости варьирует в разных популяциях, в среднем оценивается как 1 : 8000–10000. Клинические проявления БШ отличаются широкими вариациями по возрасту начала и тяжести фенотипа. Чаще всего заболевание возникает в возрасте 7–15 лет, однако может дебютировать у пациентов старшего возраста, в редких случаях даже после 50 лет. Клиническая картина характеризуется двухсторонним снижением остроты зрения, дисхроматопсией, формированием центральной скотомы, атрофического очага в макулярной зоне с локализованными вокруг очага или распространенными по всему главному желто-белыми пятнами. Степень и скорость прогрессирования морфофункциональных нарушений варьируемы: от умеренных и медленных изменений до значительного снижения зрительных функций, выраженных атрофических изменений в хориоретинальном комплексе, которые приводят к развитию выраженной географической атрофии. Лучший прогноз обычно ассоциирован с поздним началом, при котором снижение остроты зрения происходит более медленно. Однако и в этих случаях при длительном наблюдении потеря зрительных функций аналогична БШ с ранним началом [14]. Различный фенотип зависит от генетического варианта мутации и степени остаточных функций гена.

Изучение молекулярно-генетической основы БШ позволило выявить в настоящее время и другие гены (*ELOVL4*, *PROM1*, *CNGB3*), мутации которых приводят к сходным клиническим проявлениям и ассоциированы с «Штаргардтоподобным заболеванием» [8]. Цель настоящего исследования – оценить спектр молекулярно-генетических нарушений и разнообразие клинических форм у пациентов с БШ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 56 пациентов из 51 неродственной семьи в возрасте на момент обследования от 15 до 74 лет, которым в анамнезе и при осмотре был поставлен диагноз БШ на основании данных офтальмоскопической, аутофлуоресцентной картины, оптической когерентной томографии и электрофизиологических исследований (подробное описание представлено в

статье Н.Л. Шеремет и соавт.) [3]. Критерием исключения из исследования было наличие других глазных заболеваний, кроме БШ, которые могли повлиять на изменение функции зрения и анализ результатов обследования. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

Клинические исследования включали стандартные и дополнительные офтальмологические методы (кинетическую и статическую периметрию в пределах 60° поля зрения, спектральную оптическую когерентную томографию сетчатки, аутофлуоресценцию, регистрацию максимальной ганцфельд-электроретинографии и мультифокальной электроретинографии).

Материалом для генетического анализа служила ДНК, выделенная из клеток периферической крови пациентов и их родственников. Забор крови производился из локтевой вены в вакуумные пробирки для клинических исследований цельной крови с ЭДТА. Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Высокопроизводительное параллельное секвенирование кодирующих (экзонных) последовательностей и прилегающих участков интронов генов *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1*, *CNGB3* проводили на приборе Ion Torrent PGM (Life Technologies, США). Для обогащения образцов ДНК фрагментами целевых участков генома методом AmpliSeq разработали два пула праймеров (в общей сложности 294 пары), обеспечивающих полное покрытие экзонов *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* и *CNGB3* и 99%-е покрытие прилежащих интронных последовательностей протяженностью не менее 100 п.н. В состав разработанной панели включили 33 пары праймеров для секвенирования известных на сегодняшний день мутационных экзонов *ABCA4* [1].

Результаты секвенирования анализировали с использованием программного обеспечения Torrent Suite в составе: Base Caller (первичный анализ результатов секвенирования), Torrent Mapping Alignment Program – TMAP (выравнивание последовательностей относительно референсного генома NCBI build 37 – hg19), Variant Caller (выявление вариаций нуклеотидных последовательностей). Аннотацию функционального значения генетических вариаций и фильтрацию известных полиморфизмов проводили с помощью компьютерной программы ANNOVAR [16]. Визуальный анализ данных, ручную фильтрацию артефактов секвенирования и выравнивание последовательностей осуществляли с применением программы Integrative Genomic Viewer – IGV [12]. Достоверность выявления мутаций валидирована секвенированием ДНК по Сэнгеру. Секвенирова-

ние по Сэнгеру использовали также для анализа сегрегации генетических вариантов в семьях, в том числе для определения *цис/транс*-положения мутаций p.L541P и p.A1038V, зачастую располагающихся на одном аллеле и составляющих в таком случае гаплотип или комплексную мутацию.

Статистический анализ результатов проводили с использованием непараметрических статистик (критерий Краскела – Уоллиса, гамма-корреляция).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования генов *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* и *CNGB3* мутации в одном из них обнаружены у 46 из 56 больных (82,1 %). Мутации в гене *ABCA4* выявлены в 71,4 % случаев (40 пациентов), из них полное молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза БШ (две мутации) получено в 82,5 % (33 пациента), один патогенный аллель гена *ABCA4* обнаружен у семи больных (17,5 %). Мутации в гене *PROM1* выявлены у четырех пациентов (7,1 %), в гене *CNGB3* – у двух (3,6 %), у 10 пациентов (17,8 %) мутации не обнаружены. В настоящем исследовании выявлено семь ранее не описанных мутаций в гене *ABCA4*, в том числе две миссенс-мутации (p.P1088T и p.G1977C), одна нонсенс-мутация (p.L737X), одна инсерция нуклеотида со сдвигом рамки считывания (p.L1902fs) и три мутации сайтов сплайсинга (с.570+2T>C, с.4540–1G>A и с.4634+1G>–). Все мутации, выявленные в гене *PROM1*, за исключением p.R373C, описаны нами впервые. Все мутации, обнаруженные нами в гене *CNGB3*, ранее были описаны в литературе и в базах данных мутаций.

Средний возраст начала заболевания составил $18,5 \pm 12,5$ (от 6 лет до 61 года). В 37,5 % случаев (21 человек) отмечено раннее начало (менее 10 лет), в 42,9 % (24 человека) – более позднее (11–30 лет) и в 19,6 % (11 человек) – позднее начало (более 31 года). Острота зрения, дли-

тельность заболевания, потеря остроты зрения в год, а также показатели средней световой чувствительности (MS) и среднего дефекта световой чувствительности (MD) в зависимости от дебюта наследственного заболевания сетчатки (НЗС) представлены в табл. 1. Пациенты с более поздним началом заболевания отличались по его длительности от первых двух групп, однако по остальным показателям различия не были выявлены. Установлена обратная корреляция между длительностью заболевания и потерей остроты зрения в год для всех трех групп (соответственно $k = -0,86$, $k = -0,93$, $k = -0,63$, $p < 0,05$). Корреляция остроты зрения и потери зрения в год с дебютом НЗС была отмечена только для группы пациентов с поздним развитием заболевания ($k = 0,43$, $k = -0,56$, $p < 0,05$), что свидетельствует о более высокой остроте зрения при более позднем начале заболевания.

В нашей выборке пациентов отмечено разнообразие мутаций гена *ABCA4*, которые приводят к всевозможным фенотипическим проявлениям. Выявлены 35 различных мутаций (миссенс, нонсенс, сплайсинга, делеции со сдвигом рамки считывания) в гене *ABCA4*, из них наиболее частыми, действительно распространенными в выборке российских больных с БШ, являются три – p.L541P, p.A1038V и p.G1961E (31 человек) (табл. 2) [2]. Наиболее часто встречающаяся мутация гена *ABCA4* p.G1961E обнаружена у 18 пациентов и в 83 % случаев (15 человек) ассоциирована с легким течением БШ, даже при наличии второй тяжелой мутации, приводящей к значительным нарушениям или к полной утрате функции белка. Однако в редких случаях (три человека) выявлен более тяжелый фенотип при мутации p.G1961E, что, вероятно, обусловлено другими генетическими факторами.

Концепция «мягких», «умеренных» и «тяжелых» мутаций (mild/moderate/severe mutations) предложена группой Ф. Кремерса [15] вскоре после того, как был картирован ген *ABCA4* и доказана роль его повреждений в этиологии некоторых

Таблица 1

Характеристика НЗС в зависимости от дебюта заболевания

Начало НЗС	Длительность	Острота зрения	Потеря остроты зрения в год	MS	MD
Менее 10 лет	$28,38 \pm 14,94$	$0,11 \pm 0,11$	$0,04 \pm 0,02$	$13,04 \pm 8,26$	$18,07 \pm 8,70$
11–30 лет	$24,47 \pm 12,79^*$	$0,14 \pm 0,09$	$0,04 \pm 0,02$	$15,84 \pm 8,64$	$14,61 \pm 8,12$
Более 31 года	$15,50 \pm 6,37^\#$	$0,24 \pm 0,31$	$0,05 \pm 0,03$	$10,60 \pm 8,20$	$17,95 \pm 8,95$

Примечание. Расчет остроты зрения, потери остроты зрения в год, MS и MD осуществляли для пациентов с длительностью заболевания от 9 лет и более; обозначены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от величин соответствующих показателей: * – пациентов с дебютом НЗС в возрасте менее 10 лет, # – в возрасте 11–30 лет.

Таблица 2

Частота встречаемости мутаций *ABCA4*, *PROM1*, *CNGB3* у пациентов с генетически верифицированной БШ

Ген	Мутация		Количество пациентов	Начало НЗС, лет
<i>ABCA4</i>	p.G1961E	p.A1038V/ p.L541P	6	10–21
	p.G1961E	p.R1640W	1	43
		p.N1805D	1	33
		p.P1380L	1	32
		c.4540-1G>A	1	9
		p.V256V	1	18
		p.L1902fs	1	11
		p.P1088T	1	37
		p.L541P	1	18
		p.V1973X	1	15
		p.R1640Q	1	43
		–	2	16; 35
	p.A1038V/ p.L541P	p.R212C	1	7
		p.S404X	1	8
		c.4634+1G>-	2	6
		c.4540-2A>G	1	7
		p.G1977C	1	7
		p.C1490Y	1	8
		p.G863A	1	18
		–	3	13–23
	p.Q625X	p.G863A; p.R943Q	1	25
	p.L541P	p.Q635K	1	7
		c.5461-10T>C	1	7
	p.L1126H	p.Q876X	2	7;15
	p.L737X	p.P62L	1	15
	c.5714+5C>T	p.L1902fs	1	10
	p.G2074V	–	2	41; 46
	p.Y603H	c.5196+1137C>T	1	21
	c.570+2T>C	p.Q635K	1	7
<i>PROM1</i>	p.Q372X	p.Q372X	1	6
	p.R373C	–	1	25
	p.Y634X	–	1	17
	c.1301+2T>C	p.R202X	1	8
<i>CNGB3</i>	p.V770F	p.A807G	1	17
	p.T383fs	p.P273fs	1	7
Мутации не выявлены			10	
Всего			56	

наследственных форм дистрофии сетчатки, для объяснения клинического полиморфизма *ABCA4*-ассоциированных заболеваний. Ф. Кремерс с коллегами заложили основу модели клинико-генетических корреляций для больных с мутациями *ABCA4*, которая неоднократно, в том числе и в настоящей работе, доказывала свою справедливость для значительной доли пациентов. Использование такой классификации мутаций для

этой группы заболеваний является в настоящее время общепринятым [5, 13] и позволяет унифицировать профессиональный язык генетиков и офтальмологов, изучающих вопросы клинико-генетических корреляций в контексте *ABCA4*-ассоциированных заболеваний.

Мутации p.L541P, p.A1038V выявлены у 20 пациентов, у 17 (85 %) из которых они составляют гаплотип, т.е. представляют собой единую,

комплексную, мутацию, которая в 53 % случаев (9 человек) определяет тяжелое течение. Однако в компаунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-мутацией p.G1961E обнаружено относительно легкое течение БШ. Необходимо отметить, что выявление у пробанда одной мутации в гене *ABCA4* не исключает рецессивную сегрегацию БШ в связи с возможным наличием трудной в детекции второй патогенной мутации, находящейся в регуляторной нуклеотидной последовательности, или протяженной делеции/дупликации. В таких случаях всегда стоит вопрос о проведении корректного медико-генетического консультирования.

У пациентов с мутациями в генах *PROM1* и *CNGB3* отмечены фенотипические проявления различной тяжести: у двух больных с двумя мутациями в гене *PROM1* и у одного человека с двумя мутациями со сдвигом рамки считывания в *CNGB3* фенотип ассоциирован с тяжелой формой заболевания, типичной для палочко-колбачковой дистрофии (ПКД); у двух пациентов с одной выявленной мутацией в гене *PROM1* и одного больного с миссенс-мутациями в *CNGB3* – более легкий фенотип.

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо классической клинической картины с дебютом заболевания в первые два десятилетия жизни, в некоторых случаях БШ может дебютировать и у пациентов более старшего возраста, в редких случаях после 50 лет [17]. Как показало данное исследование, позднее начало заболевания БШ отмечено у 19,6 % пациентов. Однако тяжесть заболевания в нашей выборке практически не зависит от возраста дебюта заболеваемости, что согласуется с отдельными клиническими примерами: более легкие формы течения БШ при достаточно раннем начале и быстро прогрессирующее течение НЗС с выраженными морфофункциональными изменениями при позднем развитии заболевания. В то же время получена обратная корреляция тяжести проявлений БШ с длительностью заболевания для всех трех групп, свидетельствующая о прогрессировании дистрофии сетчатки в большинстве случаев.

Известно, что тяжесть фенотипа зависит от тяжести мутации. В данном исследовании ранний дебют заболевания (менее 10 лет) отмечен в большинстве случаев при двух тяжелых мутациях гена *ABCA4* (p.A1038V/p.L541P в гетерозиготном состоянии с p.S404X, p.R212C, c.4634+1G>-, p.G1977C, p.C1490Y, c.4540-2A>G; p.L541P в сочетании с p.Q635K, c.5461-10T>C; c.570+2T>C в гетерозиготном состоянии с p.Q635K). В таких

случаях изначальная БШ может прогрессировать с течением времени в тяжелую распространенную дегенерацию, диагностируемую как ПКД [6, 9, 18]. Более позднее начало заболевания отмечено при мягких/умеренных мутациях и ассоциировано в большинстве случаев с локальными поражениями сетчатки [4,7]. Поздний дебют, по данным нашего исследования, был замечен преимущественно у пациентов с мутацией p.G1961E. С одной стороны, позднее начало заболевания можно оценивать как благоприятный показатель, однако при тяжелых мутациях в некоторых случаях с течением времени зрительные функции при позднем начале снижаются также быстро, как и при раннем дебюте заболевания.

Различные мутации в гене *PROM1* и их сочетание в зависимости от тяжести мутантного аллеля обуславливают разнообразие фенотипических проявлений НЗС от легкой формы БШ до ПКД и пигментной абииотрофии. Миссенс-мутация p.R373C (выявлена у одного пациента) – единственная известная миссенс-мутация в гене *PROM1*, ассоциированная с аутосомно-доминантной макулопатией или «Штаргардтоподобным заболеванием» [10]. Нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга и мутации со сдвигом рамки считывания в гене *PROM1* обычно ассоциируются с аутосомно-рецессивной пигментной абииотрофией и тяжелой формой ПКД [11]. В целом молекулярная патология гена *PROM1* при НЗС изучена недостаточно, количество научных работ по их мутационному профилированию на фоне «мажорного» гена *ABCA4* незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потеря зрительных функций при болезни Штаргардта зависит от тяжести генетического дефекта в каждом конкретном случае и от длительности заболевания в общем по выборке.

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение НИР в 2018 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карандашева К.О., Жоржолодзе Н.В., Шеремет Н.Л., Кузнецова Е.Б., Танас А.С., Аношкин К.И., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Мутации криптических сайтов сплайсинга в некодирующих областях гена *ABCA4* при болезни Штаргардта // Мед. генетика. 2016. 15. (6). 31–36.
2. Шеремет Н.Л., Жоржолодзе Н.В., Ронзина И.А., Грушкэ И.Г., Курбатов С.А., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Щербакова П.О., Танас А.С., Поляков А.В., Стрельников В.В. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Штаргардта // Вестн. офтальмологии. 2017. 133. (4). 4–11.

3. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Жоржолодзе Н.В., Стрельников В.В. Взаимосвязь структурных и функциональных изменений сетчатки при болезни Штаргардта // Вестн. офтальмологии. 2016. 132. (3). 42–48.
4. Battu R., Verma A., Hariharan R., Krishna S., Kiran R., Jacob J., Ganapathy A., Ramprasad V.L., Kumaramanickavel G., Jeyabalan N., Ghosh A. Identification of novel mutations in *ABCA4* gene: Clinical and genetic analysis of Indian patients with Stargardt disease // Biomed. Res. Int. 2015. 2015. 940864.
5. Cornelis S.S., Bax N.M., Zernant J., Allikmets R., Fritsche L.G., den Dunnen J.T., Ajmal M., Hoyng C.B., Cremers F.P. In silico functional meta-analysis of 5,962 *ABCA4* variants in 3,928 retinal dystrophy cases // Hum. Mutat. 2017. 38. (4). 400–408.
6. Fakin A., Robson A.G., Fujinami K., Moore A.T., Michaelides M., Pei-Wen Chiang J., Holder G., Webster A.R. Phenotype and progression of retinal degeneration associated with nullizigosity of *ABCA4* // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. 57. (11). 4668–4678.
7. Gemenetzi M., Lotery A.J. Phenotype/genotype correlation in a case series of Stargardt's patients identifies novel mutations in the *ABCA4* gene // Eye (Lond). 2013. 27. (11). 1316–1369.
8. Imani S., Cheng J., Shasaltaneh M.D., Wei C., Yang L., Fu S., Zou H., Khan M.A., Zhang X., Chen H., Zhang D., Duan C., Lv H., Li Y., Chen R., Fu J. Genetic identification and molecular modeling characterization reveal a novel *PROM1* mutation in Stargardt4-like macular dystrophy // Oncotarget. 2018. 9. (1). 122–141.
9. Maia-Lopes S., Aguirre-Lamban J., Castelo-Branco M., Riveiro-Alvarez R., Ayuso C., Silva E.D. *ABCA4* mutations in Portuguese Stargardt patients: identification of new mutations and their phenotypic analysis // Mol. Vis. 2009. 15. 584–591.
10. Michaelides M., Gaillard M.C., Escher P., Tiab L., Bedell M., Borruat F.X., Barthelmes D., Carmona R., Zhang K., White E., Mc. Clements M., Robson A.G., Holder G.E., Bradshaw K., Hunt D.M., Webster A.R., Moore A.T., Schorderet D.F., Munier F.L. The *PROM1* mutation p.R373C causes an autosomal dominant bull's eye maculopathy associated with rod, rod-cone, and macular dystrophy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (9). 4771–4780.
11. Permanyer J., Navarro R., Friedman J., Poma-res E., Castro-Navarro J., Marfany G., Swaroop A., González-Duarte R. Autosomal recessive retinitis pigmentosa with early macular affection caused by premature truncation in *PROM1* // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. 51. (5). 2656–2663.
12. Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.S., Getz G., Mesirov J.P. Integrative genomics viewer // Nat. Biotechnol. 2011. 29. (1). 24–26.
13. Sangermano R., Khan M., Cornelis S.S., Richelle V., Albert S., Garanto A., Elmelik D., Qamar R., Lugtenberg D., van den Born L.I., Collin R.W.J., Cremers F.P.M. *ABCA4* midgenes reveal the full splice spectrum of all reported noncanonical splice site variants in Stargardt disease // Genome Res. 2018. 28. (1). 100–110.
14. Tanna P., Strauss R.W., Fujinami K., Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options // Br. J. Ophthalmol. 2017. 101. (1). 25–30.
15. Van Driel M.A., Maugeri A., Klevering B.J., Hoyng C.B., Cremers F.P. ABCR unites what ophthalmologists divide(s) // Ophthalmic. Genet. 1998. 19. (3). 117–122.
16. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // Nucleic Acids Res. 2010. 38. (16). e164.
17. Westeneng-van Haften S.C., Boon C.J., Cremers F.P., Hoefsloot L.H., den Hollander A.I., Hoyng C.B. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease // Ophthalmology. 2012. 119. (6). 1199–1210.
18. Xi Q., Li L., Traboulsi E.I., Wang Q.K. Novel *ABCA4* compound heterozygous mutations cause severe progressive autosomal recessive cone-rod dystrophy presenting as Stargardt disease // Mol. Vis. 2009. 15. 638–645.

SPECTRUM OF MOLECULAR GENETIC ALTERATIONS AND DIVERSITY OF CLINICAL FORMS OF STARGARDT DISEASE

Nataliya Leonidovna SHEREMET¹, Irina Grigoryevna GRUSHKE¹,
Nino Vladimirovna ZHORZHOLADZE¹, Irina Adolfovna RONZINA¹,
Azniv Ashotovna MIKAELIAN¹, Sergey Aleksandrovich KURBATOV²,
Vitaliy Viktorovich KADYSHEV³, Kirill Igorevich ANOSHKIN³,
Vladimir Viktorovich STRELNIKOV³

¹ Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B

² Voronezh Regional Medical Diagnostic Centre
394018, Voronezh, Lenin av., 5a

³ Research Centre for Medical Genetics
115522, Moscow, Moskvorech'e str., 1

Purpose of the study was to assess the spectrum of molecular genetic disorders and the variety of clinical forms in patients with Stargardt disease. **Material and methods.** 56 patients aged 15–44 years who had been diagnosed with Stargardt disease in a history or at the time of the examination were included in the study. All patients underwent standard complete ophthalmic examination, as well as high-performance parallel sequencing of the coding sequences and adjacent areas of the introns of the *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* and *CNGB3* genes, as well as of the minor exons of the *ABCA4* gene. **Results.** Mutations in one of 4 genes (*ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1* and *CNGB3*) were detected in 46 of 56 patients (82.1 %). An inverse correlation was found between the duration of the disease and the loss of visual acuity per year for the three groups ($k = -0.86$, $k = -0.93$, $k = -0.63$, $p < 0.05$, respectively, with the debut of the Stargardt disease at 10 year, 11–30 year and > 31 year). A frequent mutation of the *ABCA4* gene, p.G1961E was detected in 18 patients and in 83 % of cases (15 patients) is associated with a mild course of Stargardt disease. Complex mutation [p.L541P, p.A1038V] was detected in 17 patients, in 53 % (9 people) of cases was associated with more severe phenotype. However, in the compound heterozygous state with the missense mutation p.G1961E, a relatively mild course of the disease was observed. **Conclusions.** The loss of visual functions in Stargardt disease depends on the severity of the genetic defect in each case and on the disease's duration in general.

Key words: Stargardt disease, cone-rod dystrophy, mutation, high-performance parallel sequencing, *ABCA4*, *ELOVL4*, *PROM1*, *CNGB3*.

Sheremet N.L. – doctor of medical sciences, leading researcher of department of clinical research in ophthalmology, e-mail: sheremet_n@mail.ru

Grushke I.G. – postgraduate student, e-mail: irina.grusca@mail.ru

Zhorzholadze N.V. – candidate of medical sciences, junior researcher, e-mail: nino1998@mail.ru

Ronzina I.A. – candidate of medical sciences, researcher of department of clinical research in ophthalmology, e-mail: ronzinirina@yandex.ru

Mikaelyan A.A. – postgraduate student, e-mail: asia-07@mail.ru

Kurbatov S.A. – neurogeneticist, e-mail: kurbatov80@list.ru

Kadyshev V.V. – senior researcher of laboratory for genetic epidemiology, e-mail: Vvh.kad@gmail.com

Anoshkin K.I. – researcher of epigenetics laboratory, e-mail: Anoshkin@epigenetic.ru

Strelnikov V.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the epigenetics laboratory, e-mail: vstrel@list.ru

ВЛИЯНИЕ КРЫЛОНЕБНОЙ БЛОКАДЫ НА ИЗМЕНЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ

Ирина Геннадьевна ОЛЕЩЕНКО¹, Дмитрий Владиславович ЗАБОЛОТСКИЙ²,
Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА^{1,3}, Марина Александровна ГАСПАРЯН¹,
Юлия Владимировна КУРСАКОВА¹

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664079, г. Иркутск, мкрн. Юбилейный, 100

Цель исследования – оценить влияние крылонебной блокады на состояние окислительно-восстановительного потенциала при хирургическом лечении врожденной катаракты у детей. **Материал и методы.** В проспективное нерандомизированное исследование включено 54 пациента, прооперированных в плановом порядке. В 1-ю группу ($n = 26$) вошли пациенты, которым проводилась анестезия на основе севофлурана в сочетании с крылонебной блокадой в качестве регионарного компонента; отличительной чертой 2-й группы ($n = 28$) было выполнение в качестве регионарного компонента ретробульбарной блокады. Оценивался интегральный показатель в виде окислительно-восстановительного коэффициента (FORD/FORT) до и после операции. Исследовалась характеристика вариабельности сердечного ритма в частотной области. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты убедительно показывают, что использование крылонебной блокады сопровождается адекватной антиноцицептивной защитой организма на этапе выполнения оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. Положительный эффект продленной регионарной анальгезии обусловлен блокадой не только ноцицептивных путей, но и симпатической иннервации за счет воздействия на периаартериальное симпатическое сплетение внутренней сонной артерии. Антиоксидантная и антиноцицептивная эффективность крылонебной блокады согласуется и с положительной динамикой клинических показателей. Таким образом, крылонебная блокада в хирургии врожденной катаракты у детей является не только методом послеоперационного обезболивания, но и лечебным фактором, оказывающим существенное положительное влияние на исход хирургического лечения в целом.

Ключевые слова: окислительно-восстановительный коэффициент, крылонебная блокада, вариабельность сердечного ритма.

Известно, что активные формы кислорода, высвобождаемые при гибели клеток в результате их первичного повреждения, могут изменять окислительно-восстановительный баланс организма и определять степень выраженности воспалительного процесса. Повышенная продукция как внутри-, так и внеклеточных активных форм

кислорода и азота, снижение антиоксидантной способности приводят к повреждению белков, липидов и нуклеиновых кислот [5, 7]. В свою очередь накопление окисленных продуктов обуславливает потерю клеткой энергии, нарушение сигнальной, транспортной и других жизненно важных функций. То есть универсальный меха-

Олещенко И.Г. – врач отделения анестезиологии и реаниматологии, e-mail: iga.oleshenko@mail.ru

Заболотский Д.В. – д.м.н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии и неотложной педиатрии, zdv4330303@gmail.com

Юрьева Т.Н. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Гаспарян М.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии и реаниматологии

Курсакова Ю.В. – врач клинической лабораторной диагностики, зав. клинко-диагностической лабораторией

низм окислительного стресса играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний и патологических процессов, приводя к гибели клетки в результате ее некроза или апоптоза [4, 8, 11]. В связи с этим важно, чтобы любое альтеративное воздействие, в том числе и хирургическая травма, сопровождалось полноценной антиоксидантной защитой, которая участвует в инактивации реакционноспособных соединений, препятствуя проявлению их токсического действия в тканях в условиях развития окислительного стресса.

Регионарные методики обезболивания давно и прочно занимают ведущее место в арсенале анестезиологов всего мира, что оправданно с точки зрения теории боли [2, 6, 13]. Повышение адекватности анестезиологической защиты при их применении происходит за счет превентивного блока как афферентных импульсов из области операции, так и эфферентных симпатических импульсов к операционной ране. Регионарная анестезия обеспечивает улучшение системного или регионарного кровотока, уменьшение агрегации тромбоцитов, что при хирургических вмешательствах улучшает приживаемость тканей [9].

Все это позволяет предположить, что, кроме адекватного обезболивания, одним из механизмов действия регионарной анестезии является ограничение основных компонентов хирургического стресс-ответа.

Цель работы – оценить влияние крылонебной блокады на состояние окислительно-восстановительного потенциала при хирургическом лечении врожденной катаракты у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». У пациентов получено информи-

рованное согласие на участие в исследовании. В проспективное нерандомизированное исследование включено 54 человека, прооперированных в плановом порядке, которые были разделены на две группы в зависимости от вида анестезии. В 1-й группе ($n = 26$) проводилась анестезия на основе севофлана в сочетании с крылонебной блокадой в качестве регионарного компонента [3]; отличительной чертой 2-й группы ($n = 28$) было выполнение в качестве регионарного компонента ретробульбарной блокады. Всем детям одним хирургом осуществлены офтальмохирургические вмешательства, признанные нами равнозначными по травматичности. Больные в группах по полу и возрасту, массе тела и статусу по ASA статистически значимо не различались (табл. 1).

Для прямой оценки редокс-статуса у детей с помощью анализатора FORM Plus CR 3000 («Callegary», Италия) исследовали выраженность окислительного стресса (FORT), антиоксидантной защиты (FORD) и интегрального показателя в виде окислительно-восстановительного коэффициента (FORD/FORT) до и после оперативного вмешательства [14]. С помощью монитора для записи сердечного ритма «HaertSense» производства НПП «Живые системы» онлайн в режиме реального времени оценивали характеристики вариабельности сердечного ритма в частотной области с анализом следующих параметров: LF – индикатор активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС); HF – индикатор активности парасимпатического отдела ВНС; LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей в абсолютных единицах, отражающее вагусно-симпатический баланс; индекс напряжения (ИН) – интегральный показатель, характеризующий степень напряжения систем адаптации организма к условиям внешней среды; Амо – число кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, которая отражает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца. Для математической обработки сердечного ритма использовали программное обеспечение «ORTO Science». На первые сутки после операции определяли степень

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых пациентов ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 28$	p
Возраст, лет	$8,07 \pm 3,14$	$7,6 \pm 2,9$	0,989
Масса, кг	$30,73 \pm 10,4$	$31,78 \pm 6,36$	0,65
Кол-во муж./жен., n	13/13	20/6	0,112
Статус по ASA, I-II/III-IV класс, n	22/4	25/3	0,81

выраженности воспалительной реакции глаза, дополнив его оценкой степени выраженности феномена Тиндаля.

Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$) или в виде Me и первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей. Для оценки различий количественных данных использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона соответственно в несвязанных и связанных выборках, для номинальных данных применяли критерий χ^2 . Наличие связи основного показателя – вида регионарной блокады – с показателями, характеризующими механизмы их действия, устанавливали с помощью анализа ROC (Receiver Operator Characteristic). Для определения порога отсечения строили характеристическую кривую, численный показатель представлен в виде значения площади под ROC-кривой AUC (Area Under Curve), границ доверительного интервала и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определяли как порог отсечения параметра. Для порога отсечения рассчитывали значения чувствительности и специфичности с доверительным интервалом [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты вариационной кардиоинтервалографии в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде продемонстрировали существенную разницу напряженности адаптационно-компенсаторных механизмов организма у пациентов двух исследуемых групп. ИН у больных 2-й клинической группы на всех этапах операции превышал показатели 1-й группы, а в момент максимальной хирургической агрессии отмечены пиковые значения данного показателя (рис. 1). По окончании хирургического вмешательства ИН достоверно превышал дооперационные абсолютные величины, но у больных 1-й группы – лишь на 38,9 %, а во 2-й группе – в 2,3 раза, что свидетельствует о более выраженной активации симпатoadреналовой системы в ответ на хирургическую травму.

Развитие регионарного блока у пациентов 1-й группы сопровождалось снижением общей спектральной мощности, преимущественно спектра LF – вследствие развития симпатической блокады, и величина показателя вагосимпатического баланса (LF/HF) составила 0,97 на 4-м этапе после постановки крылонебной блокады. На 5-м

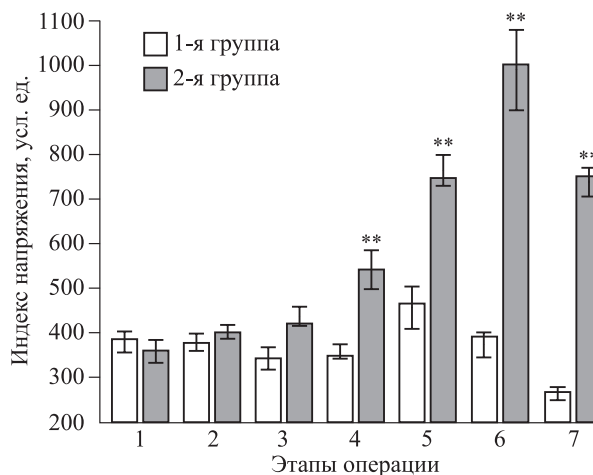


Рис. 1. Динамика индекса напряжения во время оперативного вмешательства у пациентов 1-й (регионарный компонент – крылонебная блокада) и 2-й клинической группы (регионарный компонент – ретробульбарная блокада). Здесь и на рис. 2 данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; ** – отличие от величины соответствующего показателя пациентов 1-й группы статистически значимо при $p < 0,01$

и 6-м этапах величина соотношения LF/HF увеличилась на 33 % со снижением частот LF, что отражает развитие симпатолизиса на этих этапах.

Частотный анализ у пациентов 2-й группы, где использовалась ретробульбарная блокада в качестве регионарного компонента с момента выполнения блокады (4-й этап), показал возрастание низкочастотных волн LF, что отражало активацию гипоталамического центрального контура регуляции и свидетельствовало о напряжении механизмов гомеостаза, соотношение LF/HF составило 1,1. На 6-м этапе регистрировался центральный вариант перенапряжения вегетативной регуляции с блокадой парасимпатических влияний и формированием акцентированного симпатического синергизма, LF/HF возросло на 55 % и составило 1,3. По окончании операции выявлено ослабление степени централизации управления системы кровообращения и сохранение сдвига симпатопарасимпатического баланса с вагусных влияний к симпатическому компоненту, что проявилось увеличением спектра HF и уменьшением соотношения LF/HF до 1,1. На всех этапах исследования у пациентов 2-й группы, в отличие от больных 1-й группы, вегетативный баланс характеризовался высокой общей спектральной мощностью LF-компонента, что свидетельствовало об увеличении активности нейрогуморальных и адренергических систем регуляции гомеостаза (рис. 2).

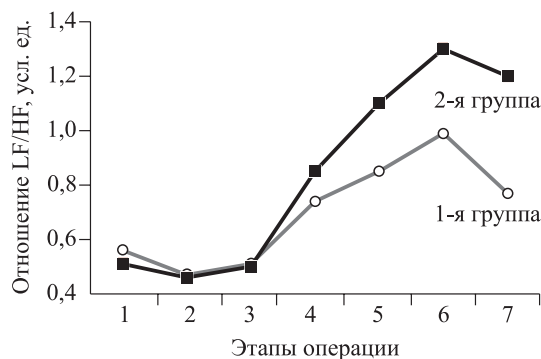


Рис. 2. Динамика отношения низкочастотной к высокочастотной составляющей частотного анализа во время оперативного вмешательства у пациентов 1-й (регионарный компонент – крылонебная блокада) и 2-й клинической группы (регионарный компонент – ретробульбарная блокада)

У пациентов 1-й группы коэффициент соотношения суммарной концентрации антиоксидантов к стационарной концентрации свободных радикалов достоверно вырос после операции с $0,45 \pm 0,5$ до $0,62 \pm 0,2$ ($p < 0,005$), и это увеличение составило 37 % от исходного значения, в то время как у пациентов 2-й группы значимого изменения данного показателя не произошло (рис. 3).

Исследование взаимосвязи между величиной окислительно-восстановительного коэффициента и напряжением вегетативной системы с помощью линейной регрессии по Пирсону показало отсутствие достоверных корреляционных зависимостей на этапах операции у пациентов 1-й клинической группы. В то же время у пациентов 2-й группы наблюдалась однонаправленная отрицательная взаимосвязь между исследуемыми показателями на этапе начала оперативного вмешательства (5-й этап) и самого травматичного момента операции (6-й этап) (соответственно $R = -0,47$, $p = 0,000$; $R = -0,48$, $p = 0,000$), т.е. интраоперационное напряжение вегетативной нервной системы обуславливало снижение антиокси-

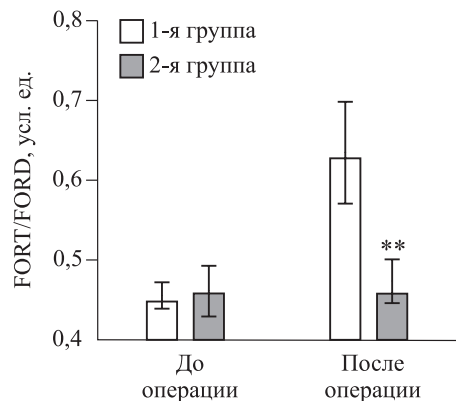


Рис. 3. Динамика изменения окислительно-восстановительного коэффициента у пациентов до и после оперативного вмешательства

дантной защиты организма в послеоперационном периоде.

Оценка степени воспалительной реакции глаза на первые сутки после операции позволила выявить следующее. У пациентов, которым в качестве регионарного компонента сочетанной анестезии использовалась крылонебная блокада, в 84,6 % случаев была отмечена воспалительная реакция слабой степени выраженности, характеризующаяся наличием единичных форменных элементов во влаге передней камеры, у 15,3 % больных – умеренная воспалительная реакция в виде феномена Тиндаля II степени. Во 2-й группе феномен Тиндаля II степени определялся в 4 раза чаще в 57,1 % случаев, у 7,1 % пациентов имела клеточная реакция III степени выраженности (табл. 2).

Для определения связи между основным показателем (видом регионарной блокады) и характеристиками воспалительной реакции глаза (отек роговицы, радужки, феномен Тиндаля) был выполнен ROC-анализ. Качество полученной модели оценивалось согласно традиционной экспертной шкале. Выявлено, что вид регионарной

Таблица 2

Характеристика воспалительной реакции глаза пациентов на 1-е сутки после операции, n (%)

Реакция	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 28
Отек радужки	3 (11,5)	11* (39,28)
Отек конъюнктивы	6 (23)	7* (25)
Феномен Тиндаля I степени	22 (84,6)	10* (35,7)
Феномен Тиндаля II степени	4 (15,3)	16* (57,1)
Феномен Тиндаля III степени	0	2* (7,1)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов 1-й группы статистически значимо при $p < 0,05$.

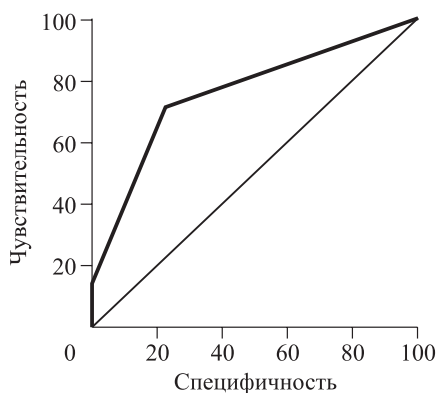


Рис. 4. ROC-кривая выраженности феномена Тиндаля

анестезии с максимальной чувствительностью и специфичностью определял степень выраженности феномена Тиндаля ($AUC = 0,758$, $p < 0,001$; рис. 4), что имеет принципиальное значение в офтальмохирургии, особенно у пациентов детского возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что общая и регионарная анестезия может оказывать воздействие на метаболизм кислорода за счет афферентных, соматических и вегетативных нервных стимулов с места повреждения. Повреждающий эффект активных форм кислорода и азота затрагивает различные органы и влияет на каскад внутри- и внеклеточных сигналов, воздействуя на состояние ангиогенно-воспалительного стресса, послеоперационную боль и процессы репарации после хирургического вмешательства. При симпатической гиперактивации не только усиливается функциональная взаимосвязь Т- и В-звеньев иммунитета, но и происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса, что сопровождается повышенным образованием продуктов неферментативного окисления адреналина, в частности адренохрома и H_2O_2 , и способствует усилению перекисного окисления липидов. Анализ литературы дает основание выделить гиперактивацию симпатико-адреналовой системы в качестве ключевого фактора увеличения интенсивности перекисного окисления липидов, иммуновоспалительных процессов и продукции цитокинов [10].

Реализация механизмов контроля боли возможна не только ноницептивной блокадой, но и включением различных нейротрансмиттерных механизмов. Эти системы работают не изолированно, а взаимодействуют между собой, регулируя не только болевую чувствительность, но и сопряженные с болью вегетативные, моторные,

нейроэндокринные проявления. Помимо этого, M.W. Hollmann в своей работе отметил, что минимальные плазменные концентрации местных анестетиков препятствуют избыточной миграции нейтрофилов, их адгезии к эндотелию и его повреждению, а также подавляют синтез свободных радикалов [9]. Параллельно подавляется высвобождение из тучных клеток гистамина, что способствует снижению микрососудистой проницаемости, экстравазации альбумина и, следовательно, уменьшает интерстициальный отек тканей [12]. С клинической точки зрения особенно важно модулирующее действие местных анестетиков на клетки воспаления, в частности полиморфно-ядерные нейтрофилы и моноциты [1].

Полученные результаты убедительно показывают, что использование крылонебной блокады как компонента сочетанной анестезии на основе севорана у детей во время хирургического лечения врожденной катаракты сопровождается адекватной антиноцицептивной защитой организма на этапе выполнения оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. Положительный эффект продленной регионарной анальгезии обусловлен блокадой не только ноницептивных путей, но и симпатической иннервации за счет воздействия на периаартериальное симпатическое сплетение внутренней сонной артерии [15]. Антиоксидантная и антиноцицептивная эффективность крылонебной блокады согласуется и с положительной динамикой клинических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, крылонебная блокада как компонент сочетанной анестезии при хирургии врожденной катаракты у детей обладает не только обезболивающим действием, но имеет антиоксидантный эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н.В. Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анестезиология и реаниматология. 2000. (1). 59–66.
2. Коробова Л.С., Балашова Л.М., Подусков Е.В., Кузнецова Ю.Д., Милащенко Т.А., Овчар Р.А. Опыт применения мультимодальной анестезии в офтальмохирургии у детей с ретинопатией недоношенных // Рос. педиатр. офтальмол. 2016. 11. (4). 207–211.
3. Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н., Заболотский Д.В., Горбачев В.И. Блокада крылонебного узла, как компонента сочетанной анестезии при оперативных вмешательствах по поводу врожден-

ной катаракты глаза у детей // Регионар. анестезия и лечение остр. боли. 2017. 11. (3). 202–207.

4. Abramson J.L., Hooper W.C., Jones D.P., Ashfaq S., Rhodes S.D., Weintraub W.S., Harrison D.G., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease // *Atherosclerosis*. 2005. 178. (1). 115–121.

5. Azzi A. Oxidative stress: A dead end or laboratory hypothesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. 362. 230–232.

6. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., Bickler S., Brennan T., Carter T., Cassidy C.L., Chittenden E.H., Degenhardt E., Griffith S., Manworren R., McCarberg B., Montgomery R., Murphy J., Perkal M.F., Suresh S., Sluka K., Strassels S., Thirlby R., Viscusi E., Walco G.A., Warner L., Weisman S.J., Wu C.L. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council // *J. Pain*. 2016. 17. 131–157.

7. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003. 15. 247–254.

8. Giustarini D., Dalle-Donne I., Tsikas D., Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009. 46. (5-6). 241–281.

9. Hollmann M.W., Durieux M.E. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? // *Anesthesiology*. 2000. 93. (3). 858–875.

10. Kishi T., Hirooka Y. Oxidative stress in the brain causes hypertension via sympathoexcitation // *Front. Physiol.* 2012. 3. 335.

11. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // *Toxicol. Pathol.* 2002. 30. 620–650.

12. Michelet P., Roch A., D'Journo X.B., Blayac D., Barrau K., Papazian L., Thomas P., Auffray J.P. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007. 51. (5). 587–594.

13. Miller R.D., Eriksson L.I., Fleisher L.A., Wiener-Kronish J., Cohen N., Young W. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 8th Edition. Chapter 92. Regional Anesthesia in Children. Elsevier, 2014.

14. Pavlatou M.G., Papastamataki M., Apostolou F., Papassotiriou I., Tentolouris N. FORT and FORD: two simple and rapid assays in the evaluation of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2009. 58. (11). 1657–1662.

15. Rusu M.C., Pop F. The anatomy of the sympathetic pathway through the pterygopalatine fossa in humans // *Ann. Anat.* 2010. 192. (1). 17–22.

16. Zar J.H. Biostatistical analysis. 5th ed. Pearson, 2009. 944 p.

INFLUENCE OF THE SPHEROPALATINE BLOCKADE ON THE CHANGE IN OXIDATION-REDUCTION POTENTIAL IN THE SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL CATARACT

Irina Gennadevna OLESHCHENKO¹, Dmitriy Vladislavovich ZABOLOTSKIY²,
Tatyana Nikolaevna YUREVA^{1,3}, Marina Aleksandrovna GASPARYAN¹,
Yuliya Vladimirovna KURSAKOVA¹

¹ Irkutsk Branch of Federal State Institution «Eye Microsurgery» n.a. S. Fyodorov of Minzdrav of Russia
664033, Irkutsk, Lermontov str., 337

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of Minzdrav of Russia
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Affiliated Branch of Russian State Medical
Academy of Continuous Postgraduate Education of Minzdrav of Russia
664049, Irkutsk, district Yubileiny, 100

Purpose of the study was to evaluate the influence of the spheropalatine blockade on the state of redox potential in the surgical treatment of congenital cataract in children. **Materials and methods.** A prospective, nonrandomized study included 52 patients who underwent planned surgery. The first group ($n = 26$) included patients underwent anesthesia based on sevoflurane in combination with spheropalatine blockade as a regional component; a distinctive feature of 2nd group ($n = 28$) was the implementation of a retrobulbar blockade as a regional component. The integral index in the form of the redox coefficient (FORD / FORT) before and after operation was estimated. The characteristic of heart rate variability in the frequency domain with the analysis of low frequency / high frequency parameters and the stress index of autonomic system was studied. **Results and discussion.** The obtained results convincingly show that the use of the spheropalatine blockade is accompanied by adequate antinociceptive protection of the body at the stage of the operative intervention and in the early postoperative period. The positive effect of prolonged regional analgesia is due to blockade not only of nociceptive pathways, but also of sympathetic innervation due to the effect on the periarterial sympathetic plexus of the internal carotid artery. The antioxidative and antinociceptive efficacy of the spheropalatine blockade is consistent with the positive dynamics of clinical indices. Thus, spheropalatine blockade in the surgery of congenital cataract in children is not only a method of postoperative analgesia, but also a therapeutic factor that has a significant positive effect on the outcome of surgical treatment in general.

Key words: redox coefficient, spheropalatine blockade, heart rate variability.

Oleshchenko I.G. – physician of anesthesiology and intensive care department, e-mail: iga.oleshenko@mail.ru
Zabolotskiy D.V. – doctor of medical sciences, head of the chair for anesthesiology and intensive care medicine and emergency, e-mail: zdv4330303@gmail.com

Yureva T.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific sciences, e-mail: tnyurieva@mail.ru
Gasparyan M.A. – anesthesiologist, head of anesthesiology and intensive care department
Kursakova Yu.V. – pathologist, head of clinical diagnostics laboratory

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФАКТОРОВ ГИПОКСИИ HIF1 α И HIF2 α НА ТЕЧЕНИЕ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ОККЛЮЗИЙ

Мария Викторовна БУДЗИНСКАЯ, Александра Вадимовна ШЕЛАНКОВА,
Анна Анатольевна ПЛЮХОВА, Элеонора Иосифовна РЕНДЕЛЬ

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

Проблема развития и течения ретинальных венозных окклюзий (РВО) актуальна на сегодняшний день. Этиология развития РВО многогранна и до конца не изучена. Одна из основных причин снижения зрения – развитие макулярного отека, главной проблемой в лечении которого является сложность прогнозирования повышения остроты зрения при сочетании заболевания с ишемией сетчатки. Одним из факторов риска развития ишемии является эндотелиальная дисфункция, важными маркерами которой служат эндотелин-1 и гипоксией индуцированные факторы (HIF1 α , HIF2 α). **Цель исследования** – оценить влияние системного уровня эндотелина-1 и факторов гипоксии на течение ретинальных венозных окклюзий. **Материал и методы.** Методом иммуноферментного анализа (ELISA) определяли содержание в сыворотке крови основных маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина 1, HIF1 α , HIF2 α) у 157 пациентов с РВО, среди которых 69 человек страдали окклюзией центральной вены сетчатки и 88 – окклюзией ветви центральной вены сетчатки. Средний возраст пациентов 73,4 $\pm$ 7,6 года. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с отеком диска зрительного нерва ($p = 0,018$). Статистически достоверных данных о влиянии на течение РВО факторов гипоксии HIF1 α и HIF2 α не обнаружено. **Заключение.** Оценка содержания основных маркеров эндотелиальной дисфункции может служить для понимания этиологии развития РВО и формирования правильной тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: ретинальные венозные окклюзии, макулярный отек, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, факторы гипоксии HIF1 α , HIF2 α .

Проблема развития и течения ретинальных венозных окклюзий (РВО) на сегодняшний день не теряет своей актуальности и вызывает особый интерес исследователей. Во всем мире более 16 миллионов пациентов страдают от развития окклюзий ретинальных вен [3, 9, 12]. Острая социальная значимость проблемы диктуется высоким процентом инвалидности пациентов после перенесенного заболевания. Этиология развития РВО многогранна и по сей день до конца не изучена. Одним из часто встречающихся осложнений РВО является макулярный отек [11], именно его развитие приводит к выраженному снижению остроты зрения у пациентов. Основной проблемой в лечении макулярного отека является сложность прогнозирования повышения остроты зрения, связанного с полной резорбцией интравитреальной жидкости, при сочетании заболевания с ишемией сетчатки [1].

Одним из факторов риска развития ишемии является эндотелиальная дисфункция [2, 6], которая приводит к нарушению целостности сосудистой стенки, повышению ее проницаемости и выходу компонентов крови в межклеточное пространство. Эндотелиальная дисфункция развивается при нарушении динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения и ремоделирования сосудов, местного воспаления, процессов гемостаза и тромболизиса [13, 14]. Маркер эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 (ЭТ-1) способствует развитию ретинальной ишемии [5, 8]. В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Еще од-

Будзинская М.В. – д.м.н., зав. отделом клинических исследований в офтальмологии, зам. директора по научной работе, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Шеланкова А.В. – младший научный сотрудник, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

Плюхова А.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com

Рендель Э.И. – к.м.н., зав. клинко-диагностической лабораторией, e-mail: labgb@mail.ru

ним маркером ЭД, приводящим к ишемии, может считаться гипоксией индуцированный фактор 1 α (HIF1) – транскрипционный фактор, обеспечивающий повышение экспрессии VEGF и рецепторов VEGF в ответ на гипоксию; в модельных экспериментах на животных, подверженных гипоксии, глобальной ишемии мозга и фокальной ишемии, показано увеличение экспрессии гена HIF1 α [4, 7, 10, 15]. Влияние эндотелина-1 и гипоксией индуцированных факторов (HIF1 α , HIF2 α) на развитие и течение РВО не изучены.

Цель исследования: оценить влияние системного уровня эндотелина-1 и факторов гипоксии на течение ретинальных венозных окклюзий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 157 пациентов с РВО, среди которых 69 человек страдали окклюзией центральной вены сетчатки и 88 – окклюзией ветви центральной вены сетчатки. Рецидивирующие серьезные инфекции в анамнезе и/или лечение активной системной инфекции на момент включения, наличие в анамнезе или клинические признаки диабетической ретинопатии или диабетический макулярный отек на любом глазу, инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда в течение 90 дней до включения в группу исследования являлись критериями исключения. Возраст пациентов варьировал от 50 до 80 лет (средний возраст $73,4 \pm 7,6$ года).

Всем пациентам помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию, проводили флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию. Флуоресцентную ангиографию выполняли по стандартной методике на фундус-камере «FF 450 plus» (Карл Цейс, Германия) и HRA (Heidelberg Engineering, Германия), в качестве контрастного вещества внутривенно вводили 5 мл 10%-го флуоресцеина натрия (флуоресцида) (Новартис, Швейцария). Оптическую коге-

рентную томографию проводили на томографе «SPECTRALIS®» (Heidelberg Engineering, Германия) в стандартном режиме.

Содержание ЭТ-1, HIF1 α , HIF2 α определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA). Образцы крови для определения уровня ЭТ-1 центрифугировали 20 мин при 2000 g при -4°C , аликвотировали и помещали в морозильную камеру (-80°C). Образцы крови для определения концентрации HIF1 α и HIF2 α инкубировали в течение двух часов при комнатной температуре, затем центрифугировали 20 мин при 1000 g и помещали полученную сыворотку в морозильную камеру (-80°C). Исследование проводилось в дублях с использованием диагностических тест-систем фирм BIOMEDICA (Германия) (ЭТ-1) и Cloud-Clone Corporation (США) (HIF1 α и HIF2 α). Величину экстинкции измеряли на спектрофотометре «StatFax-2100» (Awareness Technology, США) при длине волны 450 нм.

При статистической обработке данных для признаков, имеющих непараметрическое распределение, определяли медиану и межквартильный диапазон (Me [IQR]). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий U Манна – Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали при $p < 0,05$.

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение показателей содержания ЭТ-1, HIF1 α , HIF2 α отличалось от нормального, они составили соответственно 0,64 [3,67] фмоль/л, 0,56 [0,30] нг/мл и 0,52 [0,33] нг/мл. Различий в системном уровне исследуемых показателей в зависимости от локализации и типа окклюзии, рецидива заболевания, ишемии макулы и ишемии периферии не выявлено (табл. 1, 2). В то же время обнаружена статистически значимая зависимость

Таблица 1

Содержание ЭТ-1, HIF1 α , HIF2 α в зависимости от локализации и типа окклюзии

Показатель крови	Локализация окклюзии	Средний ранг	p	Тип окклюзии	Средний ранг	p
ЭТ-1, фмоль/мл	ОЦВС	37,11	0,14	Неишемический	35,67	0,10
	ОВЦВС	29,91		Ишемический	27,97	
HIF1 α , нг/мл	ОЦВС	33,00	0,80	Неишемический	30,23	0,14
	ОВЦВС	34,52		Ишемический	37,19	
HIF2 α , нг/мл	ОЦВС	37,05	0,20	Неишемический	33,16	0,60
	ОВЦВС	30,43		Ишемический	30,64	

Примечание. ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки, ОВЦВС – окклюзия ветвей центральной артерии сетчатки.

Таблица 2

Содержание ЭТ-1, HIF1 α , HIF2 α в зависимости от наличия ишемии макулы, рецидива заболевания отека ДЗН

Параметр	Содержание ЭТ-1, фмоль/л			Содержание HIF1 α , нг/мл			Содержание HIF2 α , нг/мл		
	Средний ранг		<i>p</i>	Средний ранг		<i>p</i>	Средний ранг		<i>p</i>
	Есть	Нет		Есть	Нет		Есть	Нет	
Ишемия макулы	35,31	32,10	0,70	43,13	32,76	0,20	43,75	30,89	0,068
Рецидив заболевания	24,67	33,78	0,20	30,22	34,59	0,50	40,64	31,50	0,22
Отек ДЗН	38,73	27,65	0,018	35,52	32,91	0,60	34,20	31,41	0,55

концентрации ЭТ-1 от наличия отека ДЗН (см. табл. 2).

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, обладающий мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами. Это самый сильный из всех эндогенных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффекты норадреналина, в 10 раз – ангиотензина II [1]. Доказано, что повышенный уровень эндотелина-1 в крови напрямую связан с увеличением частоты развития ишемии и инфарктов миокарда [6]. Помимо вазоконстрикторного действия, ЭТ-1 повышает сосудистую проницаемость, приводит к активации нейтрофилов и тучных клеток, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, усиливает индукцию экспрессии интегринов, увеличивающих миграцию и адгезию фибробластов и тромбоцитов. Развитие ретикулярной венозной окклюзии на фоне повышенного содержания в крови ЭТ-1, как показал наш анализ, протекает с выраженным отеком ДЗН, что возможно, может привести к развитию частичной атрофии зрительного нерва и необратимому снижению зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ влияния системного уровня эндотелина-1 и факторов гипоксии HIF1 α , HIF2 α на течение РВО. Выявлено статистически значимое повышение содержания эндотелина-1 у пациентов с отеком диска зрительного нерва ($p = 0,018$). При этом достоверных данных о влиянии на течение РВО факторов гипоксии HIF1 α и HIF2 α не обнаружено. Полученные результаты показывают необходимость дальнейшего изучения влияния эндотелиальной дисфункции на развитие и течение РВО, а также учета анализа показателей эндотелиальной дисфункции для понимания этиологии заболевания и формирования правильной тактики лечения пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bradshaw S.E., Gala S., Nanavaty M., Shah A., Mwamburi M., Kefalas P. Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion // BMC Ophthalmol. 2016. 16. 104.
2. Cheung N., Klein R., Wang J.J., Cotch M.F., Islam A.F., Klein B.E., Cushman M., Wong T.Y. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. 49. (10). 4297–4302.
3. Cugati S., Jie J.W., Rochtchina E., Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the blue mountains eye study // Arch. Ophthalmol. 2006. 124. (5). 726–732.
4. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. 1997. 18. 4–25.
5. Kida T., Flammer J., Oku H., Morishita S., Fukumoto M., Suzuki H., Konieczka K., Ikeda T. Suppressed endothelin-1 by anti-VEGF therapy is important for patients with BRVO-related macular edema to improve their vision // EPMA J. 2016. 7. (1). 18.
6. Kida T., Morishita S., Kakurai K., Suzuki H., Oku H., Ikeda T. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion // Clin. Ophthalmol. 2014. 8. 955–958.
7. Marti H.H., Risau W. Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and its receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. 95. 15809–15814.
8. Matsuura A., Yamochi W., Hirata K.-I., Kawashima S., Yokoyama M. Stimulatory interaction between vascular endothelial growth factor and endothelin-1 on each gene expression // Hypertension. 1998. 32. (1). 89–95.
9. McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L., Cheung N., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wong T.Y. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // Ophthalmology. 2010. 117. (6). 1113.e15–1123.e15.

10. Monacci W.T., Merrill M.J., Oldfield E.H. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues // *Am. J. Physiol.* 1993. 264. C995-C1002.
11. Ozkaya A., Alkin Z., Yesilkaya C. Ranibizumab in macular edema secondary to retinal vein occlusion in a real life practice: a retrospective case series // *Beyoglu Eye J.* 2016. 1. 5–9.
12. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N., Lim L., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H., Wong T.Y. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia // *Ophthalmology.* 2010. 117. (2). 13–319 e311.
13. Salvatore S., Vingolo E.M. Endothelin-1 role in human eye: a review // *J. Ophthalmol.* 2010. 2010. 354645.
14. Stangos A.N., Petropoulos I.K., Pournaras J.A., Mendrinou E., Pournaras C.J. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelin A receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51. (4). 2185–2190.
15. Wang G.L., Jiang B.-H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92. 5510–5514.

THE ROLE OF ENDOTHELIN-1, HIF1 α , HIF2 α IN RETINAL VEIN OCCLUSION

Mariya Viktorovna BUDZINSKAYA, Aleksandra Vadimovna SHELANKOVA,
Anna Anatol'yevna PLYUKHOVA, Eleonora Iosifovna RENDEL

*Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B*

The problem of development and course of retinal venous occlusions (RVO) is relevant for today. The etiology of development of the RVO is multifaceted, and has not been fully studied. One of the main reasons for the decline in vision is the development of macular edema. The main problem in the treatment of macular edema is the difficulty in predicting increased visual acuity when disease is combined with retinal ischemia. One of the risk factors for the development of ischemia is endothelial dysfunction, whose important markers are endothelin-1 and hypoxia-inducible factors (HIF1 α , HIF2 α). **Aim of the study** was to evaluate the effect of the systemic level of endothelin-1 and hypoxia factors on the course of retinal venous occlusions. **Material and methods.** Content of the main markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, HIF1 α , HIF2 α) was measured in 137 patients with RVO, among them 59 patients with central retinal vein occlusion and 78 – with central retinal vein branch occlusion. The average age of the patients was 73.35 ± 7.6 years. The level of markers of endothelial dysfunction was determined in serum by ELISA. **Results and discussion.** A statistically significant increase in endothelin-1 content in patients with optic nerve edema ($p = 0.018$) was found. There were no statistically significant data on the effect on the course of the RVO of hypoxia factors HIF1 α and HIF2 α . **Conclusion.** Assessment of main markers indices of endothelial dysfunction can be used for understanding the etiology of RVO development and the correct tactics of the patients' treatment forming.

Key words: retinal vein occlusions, macular edema, endothelial dysfunction, Endothelin-1 (ET-1), HIF1 α , HIF2 α .

*Budzinskaya M.V. – doctor of medical sciences, head of clinical research in ophthalmology department,
deputy director on the scientific work, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru*

Shelankova A.V. – junior researcher, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

Plyukhova A.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com

Rendel E.I. – candidate of medical sciences, head of clinical diagnostic laboratory, e-mail: labgb@mail.ru

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ И ГЛАУКОМА. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ

Анжелла Жановна ФУРЦОВА^{1,2}, Ольга Геннадьевна ГУСАРЕВИЧ²,
Михаил Сергеевич ТАРАСОВ¹, Мария Андреевна ВАСИЛЬЕВА¹,
Надежда Викторовна ЧУБАРЬ¹, Нелли Васильевна ЛИТВИНОВА¹

¹ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома являются в настоящее время основными причинами необратимой потери зрения в развитых странах. Анализ 5000 амбулаторных карт пациентов старше 50 лет выявил наличие глаукомы в 30,3 % случаев, ВМД – в 37,94 %, их сочетание – в 20,3 %. При этом в структуре ВМД признаки сухой формы заболевания диагностированы в 74 % случаев, географической атрофии – в 12 % и влажной формы – в 14 %. В статье проанализированы основные патогенетические механизмы развития заболеваний, показана роль различий в количественных и качественных составляющих биомаркеров окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, которые являются предикторами начала и развития коморбидной патологии, позволяют идентифицировать группы риска и прогноз терапии. Ведущая роль сосудистой теории патогенеза, связанной с нарушением перфузии головки зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи, определяет диагностическую значимость параметров толщины слоя перипапиллярных нервных волокон и слоя ганглиозных клеток сетчатки в дифференциальной диагностике этой патологии. Применение ингибиторов ангиогенеза при лечении ВМД на фоне глаукомы является безопасным и значимо не влияет на уровень офтальмотонуса и глазного кровотока, но требует тщательного мониторинга динамики зрительно-функциональных и структурных изменений сетчатки, зрительного нерва и своевременной коррекции терапии. Сочетанное течение заболеваний, имеющих нейродегенеративный характер поражения, ведет к снижению не только зрительных, но и когнитивных функций, значимо влияет на качество жизни пациентов старшей возрастной группы и их адаптацию в обществе.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, первичная открытоугольная глаукома, географическая атрофия.

Старение населения представляет собой глобальную тенденцию последних десятилетий, связанную с серьезными изменениями как в демографической политике, так и в кардинальной модификации и повышении доступности методов превентивного и хирургического лечения острой кардиоваскулярной и нейрососудистой патологии. По прогнозам ООН, в ближайшие 40 лет доля людей старше 60 лет увеличится почти в два раза: с 11,7 % в 2013 г. до 21,1 % мирового населения к 2050 г. [24].

В России средняя продолжительность жизни с 1995 по 2013 г. возросла на 7,4 года и составила 71,9 года [3]. С увеличением продолжительности жизни и количества пожилых людей в структуре населения резко повышается и распространенность возраст-зависимых заболеваний, из которых наиболее значимо влияющими на качество жизни являются заболевания органа зрения. Более 246 млн человек во всем мире испытывают зрительные нарушения, при этом 45 млн из них слепые, с ежегодным приростом 1–2 млн в год.

Фурсова А.Ж. – д.м.н., зав. офтальмологическим отделением, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru.

Гусаревич О.Г. – д.м.н., проф., e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

Тарасов М.С. – врач-офтальмолог, e-mail: kalman87@mail.ru

Васильева М.А. – врач-офтальмолог, e-mail: maryansk@mail.ru

Чубарь Н.В. – врач-офтальмолог, e-mail: nvchubar@mail.ru

Литвинова Н.В. – врач-офтальмолог, e-mail: ishenko1411nelli@yandex.ru

Глаукома и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) служат основными причинами выраженной потери зрения, а в случае глаукомы – даже полной слепоты [12, 25].

Метаанализ показал, что 7–8 % в мировой популяции страдают ВМД, примерное количество заболевших в мире к 2020 г. составит 196 млн человек и возрастет до 288 млн в 2040 г. [27]. Диагноз глаукомы установлен у 67 млн человек, что составляет 12,3 % мировой популяции, предполагается увеличение численности таких пациентов до 76 млн к 2020 г. и до 111,8 млн к 2040 г. В Европе глаукома диагностирована у 21,8 % населения, при этом в структуре слепоты она составляет 20,8 %, ВМД – 26 %, диабетическая ретинопатия – 8,9 % [20]. В Российской Федерации глаукома лидирует в структуре причин слепоты и составляет в среднем 27 %, доля ВМД – 12,5 % [1]. Эпидемиологические исследования выявили общую распространенность ВМД и глаукомы в популяции в возрасте 52–85 лет 0,1 %, а среди пациентов с ВМД заболеваемость глаукомой в среднем составила 5,4 % [15].

Представляется наиболее важным своевременное выявление ВМД у пациентов с глаукомой для назначения адекватной терапии и мониторинга функциональных и структурных изменений сетчатки до манифестации грубых дегенеративных повреждений, связанных с прогрессией глаукомы. Будучи хроническими прогрессирующими многофакторными заболеваниями, ВМД и глаукома становятся основными причинами страдания пациентов старшей возрастной группы. Общими признаками этих самостоятельных, вроде бы независимо протекающих заболеваний, являются связь с возрастом, общие факторы риска, бессимптомное начало, хроническое прогрессирующее течение, двусторонний несимметричный процесс, необходимость ранней диагностики. Сочетанное течение заболеваний при отсутствии адекватного контроля уровня внутриглазного давления, степени функциональных и структурных нарушений ведет к выраженному снижению или потере зрения.

Поражая периферическое и центральное зрение, оба заболевания значимо влияют на качество жизни и имеют более высокую вероятность страдания от проблем с передвижением, возможностью самостоятельного приема медикаментов, плохого психологического здоровья, что значимо влияет на состояние здоровья нации и увеличение расходов здравоохранения. Так, при развитой стадии глаукомы снижение светочувствительности на 5 дБ ассоциируется с ростом вероятности нарушений повседневной активности, а сниже-

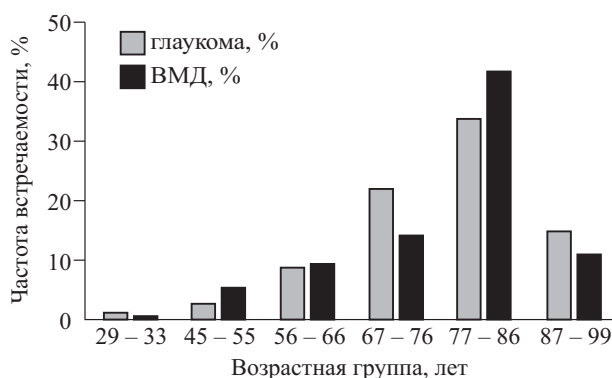


Рис. 1. Частота глаукомы и ВМД в различных возрастных группах

ние остроты зрения при ВМД лучше видящего глаза на 1 линию ассоциируется с 35 % ростом такой вероятности [18].

Анализ 5000 амбулаторных карт пациентов старше 50 лет, наблюдавшихся в консультативной поликлинике Новосибирской областной клинической больницы, и данных регистра показал, что диагноз «глаукома» установлен у 1651 (30,3 %) человека, «ВМД» – у 1897 (37,94 %), «катаракта» – у 3245 (64,9 %) человек. При этом сочетание глаукомы с ВМД обнаружено у 1015 (20,3 %) пациентов, глаукомы с катарактой – у 1289 (64,9 %), ВМД с катарактой – у 1579 (31,58 %). Среди больных глаукомой лица в возрасте старше 60 лет составляют 89,4 % (включая 25,97 % старше 80 лет), среди больных ВМД – 90 % (включая 54 % старше 80 лет). Частота заболеваемости в различных возрастных группах представлена на рис. 1. Из 1650 пациентов с глаукомой (учитываем один худший глаз) большинство (1421, 86,12 %) – с первичной открытоугольной глаукомой, при этом 963 (58,34 %) пациента наблюдаются более 5 лет.

При анализе частоты клинических форм обращает на себя внимание, что в структуре ВМД (1897 глаз) преобладает сухая форма – 74 %, пациенты с географической атрофией составили 12 %, влажная форма диагностирована у 14 % пациентов. При сочетанном течении заболевания (1021 глаз) более 79 % составляет сухая ВМД, количество глаз с географической атрофией возрастает до 14 %, и при этом уменьшается количество диагностированной влажной формы – 7 % (по сравнению с 14 % без ассоциации с глаукомой). Заслуживают внимания и полученные данные о зависимости распределения по формам ВМД в зависимости от стадии глаукомы (рис. 2).

Так, при начальной стадии глаукомы 78 % составляет сухая форма и 22 % влажная, при этом нет ни одного случая диагностированной географической атрофии. По мере прогрессирова-

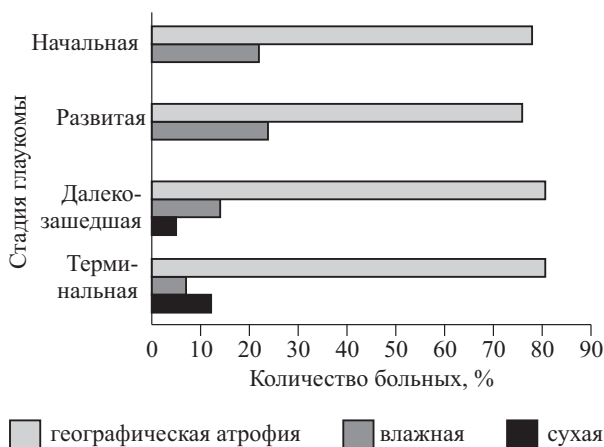


Рис. 2. Распределение по клиническим формам ВМД в зависимости от стадии глаукомы

ния глаукомного процесса происходит перераспределение в сторону увеличения сухой стадии и географической атрофии и уменьшение встречаемости влажной формы практически в 3 раза к терминальной стадии глаукомы. До настоящего времени всего несколько исследований затронуло проблему связи между глаукомой и заболеваниями сетчатки. Заслуживает внимания крупное исследование в США (5174 пациента), показавшее, что глаукома часто протекает на фоне других заболеваний глаз или параллельно с ними. При этом при первичной открытоугольной глаукоме (15,7 %) чаще, чем при других ее формах (включая нормотензивную, псевдоэкссудативную и пигментную), встречается коморбидная ретиальная патология [13]. В нашем исследовании преобладали пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (88 %), но среди них было 3 % лиц с закрытоугольной глаукомой и 9 % – с нормотензивной.

В литературе обсуждаются общие патофизиологические механизмы развития ВМД и глаукомы. До недавнего времени не было общепризнанного мнения о генетическом вкладе в развитие ВМД и первичной открытоугольной глаукомы. Результаты метаанализа идентифицировали 35 локусов, связанных с ВМД, и только 7 локусов, детерминирующих развитие глаукомы. Только для *ABCA1* подтверждена ассоциация с обоими заболеваниями [6]. Кроме того, показана роль идентичных циркулирующих биомаркеров, определяющих пути развития как глаукомы, так и ВМД. Различия в концентрациях становятся определяющими в развитии того или иного заболевания, но часто и детерминируют сочетанное их течение. Молекулярные патофизиологические механизмы развития и течения глаукомы связаны, прежде всего, с нейродегенеративными нарушениями. Вместе с

тем биомаркеры стресса, апоптоза, повреждения ДНК, молекулы клеточной адгезии, ремоделирования клеточных структур, нарушения энергетического метаболизма являются определяющими. Доказана строгая биологическая взаимосвязь между воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией в формировании и прогрессии ВМД. Различия в количественных и качественных составляющих биомаркеров, представляющих собой проявления окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления и определяют основные патогенетические механизмы развития заболеваний. Они служат предикторами начала болезни, ее развития, идентификации групп риска и даже прогноза терапии [26].

Так, при изучении структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с глаукомой и ВМД обращает на себя внимание, что у 79 % больных имелись нарушения липидного обмена и у 81 % – повышение уровня холестерина в сыворотке крови. Во всех группах пациентов обнаружено наличие сопутствующей патологии, при этом среди лиц, коморбидных по глаукоме и ВМД, достоверно увеличивается заболеваемость нозологическими формами с аналогичными сосудистыми механизмами патогенеза в своем развитии. Структура сопутствующих сосудистых заболеваний представлена на рис. 3.

Бесспорной является сосудистая теория развития этих заболеваний. Исследования Н. Remsch с соавт. показали, что у пациентов с неоваскулярной ВМД уменьшен хориоидальный и ретиальный кровоток [21]. Ишемия и гипоксия вследствие недостаточной хориоидальной перфузии активизируют развитие неоваскуляризации [4, 7]. Образование патологических сосудов служит пусковым механизмом развития хориоидальной неоваскуляризации, приводящей к значительной потере центрального зрения. Для глаукомы существуют две основные теории патогенеза: сосудистая и механическая. Повышение ВГД вызывает развитие глаукомной оптической нейропатии за счет компрессии решетчатой пластинки, нарушения кровообращения в ретиальных кровеносных сосудах и блока аксоплазматического тока в нервных волокнах, что усугубляет процесс и ведет к дальнейшему его прогрессированию. Исследования последних лет выдвинули на первый план важность именно сосудистой теории патогенеза, что объясняет связь между глаукомой и многими другими заболеваниями, имеющими аналогичные механизмы в своем развитии, включая нарушение перфузии головки зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи. Соответственно,

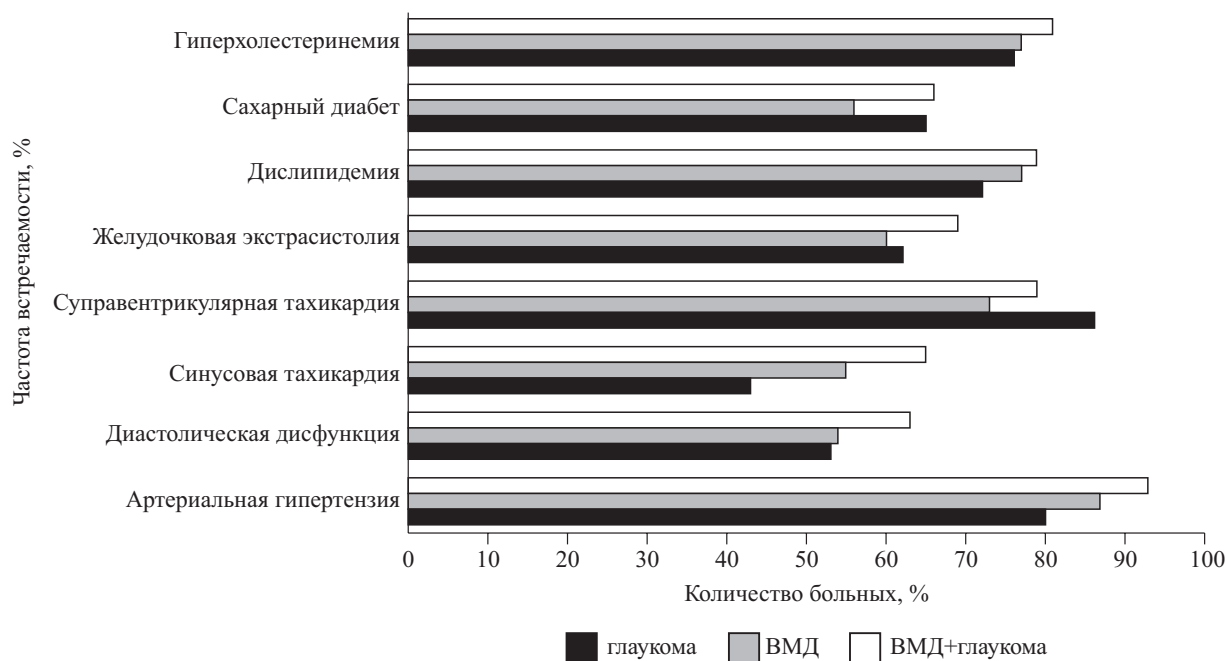


Рис. 3. Структура распределения сопутствующих заболеваний

глаукома и ВМД – два заболевания, разделяющие подобные патофизиологические механизмы развития. Так, при ВМД традиционно считалось, что все изменения происходят на уровне наружных слоев сетчатки, в частности пигментного эпителия и фоторецепторов с наружной пограничной мембраной [8]. Основные изменения, связанные с глаукомным процессом, определяются преимущественно во внутренних слоях сетчатки, в ганглиозно-клеточном комплексе: слое нервных волокон, слое ганглиозных клеток и внутреннем плексиформном слое [23].

В настоящее время, в связи с широким распространением оптической когерентной томографии, ангиографии пристальное внимание уделяется исследованию при ВМД и внутренних слоев сетчатки, в частности ганглиозно-клеточного комплекса. В работах I. Zucchiatti с соавт. показано достоверное уменьшение слоя ганглиозных клеток сетчатки при ВМД по сравнению с нормальной популяцией [29].

Исследования U. Rimayanti с соавт. [22] установили, что толщина ганглиозно-клеточного комплекса уменьшена в глазах с клиническими признаками васкулярной ВМД при отсутствии достоверного изменения парапапиллярной толщины слоя ретинальных нервных волокон в любом из квадрантов. В работе N.E. Medeiros с соавт. показано, что пациенты с неоваскулярной ВМД имели на 47 % меньшую толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки в отличие от неэкссудативной стадии, при которой когда нет достовер-

ного отличия [17]. При этом число ганглиозных клеток сетчатки не отличалось от такового в контрольной группе [11], что связано с нарушением кровоснабжения на фоне длительно существующего отека, ведущего к гибели не только фоторецепторов, но и клеток всех слоев. Точечные кровоизлияния сетчатки при нВМД, как правило, располагаются во внутренних слоях сетчатки [14]. Показана роль сосудистых аномалий в слое ганглиозных клеток, внутреннем плексиформном и внутреннем ядерном слоях, которые вызваны длительным существованием дистрофии сетчатки, локализованной в ее наружных отделах [5]. Кроме того, хроническая персистенция жидкости, как во внутренних, так и внешних слоях вызывает механическое сдавление клеточных структур сетчатки, приводящее к гибели ганглиозных клеток [17]. Таким образом, параметр уменьшения ганглиозно-клеточного комплекса не может быть определяющим отличием в группах пациентов с ВМД на фоне глаукомы и без нее. Но параметр толщины слоя ретинальных нервных волокон СНВС может использоваться для диагностики глаукомы на фоне сочетанной ретинальной патологии [23]. Полученные результаты согласуются с данными J.F. Griffith и J. Goldberg, что пациенты с глаукомой, имеющие коморбидную патологию сетчатки, имеют больший риск развития слепоты и низкого зрения, чем при их отсутствии [9].

Как часть центральной нервной системы, сетчатая оболочка может быть отражением всех патологических процессов, происходящих в го-

ловном мозге. Амилоидоз, сопровождающийся накоплением амилоида β , первоначально считался специфическим и эксклюзивным следствием изменений головного мозга, характерных для болезни Альцгеймера. В последнее время обнаружены аналогичные нарушения и в сетчатке. Патологические изменения, такие как синаптическая дисфункция, потеря нейронов, провоспалительная активность, митохондриальные нарушения и окислительный стресс, были связаны с накоплением амилоида β в тканях мозга. Сегодня доказано, что амилоидоз характерен для глаукомы и возрастной макулярной дегенерации. При этом при аналогичных болезнях Альцгеймера патологические изменения не являются специфичными для мозга и могут начинаться в сетчатке гораздо раньше. Поэтому, по мнению ряда исследователей-нейропатологов, сетчатка может быть «окном» в мозг для изучения ранних патофизиологических механизмов нейродегенерации. Предшественник амилоида – белок APP (amyloid precursor protein), трансмембранный гликопротеин 1-го типа, представленный несколькими изоформами, в здоровой сетчатке продуцируется ретинальным пигментным эпителием. Именно накопление амилоида β и APP в сетчатке запускает развитие амилоид-ассоциированной дегенерации, ведущей к амилоидной микроангиопатии, дисфункции митохондрий и активации микроглии [16]. В исследовании D. Prins с соавт. [19] показана роль изменений головного мозга, являющихся причиной снижения визофункциональных показателей при глаукоме, ВМД и врожденных дистрофиях сетчатки.

Обнаружена связь между дефектами полей зрения и уменьшением серого вещества в затылочном кортексе (преимущественно левая гемисфера), а также редукцией белого вещества в зоне зрительной лучистости и зрительной коры. Так, глаукома и ВМД, являясь нейродегенеративными заболеваниями, имеющими хроническое, прогрессирующее течение, как и болезнь Альцгей-

мера, сопровождаются дегенерацией латеральных колленчатых тел, уменьшением веса хиазмы зрительного пути, диаметра зрительного нерва, объема белого и серого вещества по всему зрительному пути с наличием четкой корреляции со стадией и длительностью заболевания. В исходе долгосрочного течения этих заболеваний лежит дистрофия кортекса и ретинопическая нейрональная дистрофия. Механизм развития идентичен и лечение должно быть направлено не только на глазные, но и на неврологические нарушения [19]. Вследствие этого становится очевидным и снижение когнитивных функций пациентов с сочетанным течением ВМД и глаукомы. В исследовании Nagabi H. показано, что пациенты с ВМД и глаукомой не просто имели меньшую скорость чтения, мыслительных процессов, процесса узнавания даже известных предметов, но и замедленную скорость и низкое качество запоминания, медленную скорость реакции, что неизбежно сопровождалось депрессивными расстройствами, сниженной возможностью самостоятельного передвижения и ограничением двигательной активности [10]. В соответствии с данными метаанализа частота депрессии в среднем при заболеваниях глаз составляет 25 %: при синдроме сухого глаза – 29 %, при глаукоме – 25 %, при ВМД – 24 % [28]. Комплексная оценка физического, психологического, эмоционального состояния больного, основанная на его субъективном восприятии, определяет качество жизни пациента [2]. Именно снижение качества жизни является еще одной значимой характеристикой этих параллельно протекающих заболеваний.

Использование опросника NEI-VFQ-25 позволило нам провести сравнительный анализ по основным характеристикам, влияющим на качество жизни больных глаукомой, ВМД, ВМД в сочетании с глаукомой и лиц группы контроля. Демографические и визофункциональные характеристики представлены в табл. 1 и 2. Анализ максимально скорректированной остроты зре-

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов в сравниваемых группах

Характеристика	Глаукома, <i>n</i> = 50	ВМД, <i>n</i> = 50	Глаукома + ВМД, <i>n</i> = 50	Контроль, <i>n</i> = 50
Возраст, лет	62,22 ± 5,66	64,88 ± 10,52	69,34 ± 8,66	66,63 ± 5,92
Количество мужчин/ количество женщин	22/28	29/21*	28/21*	23/27

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде среднее арифметическое ± стандартное отклонение; при сравнении количественных и номинальных данных применяли соответственно критерий Стьюдента и точный критерий Фишера; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Функциональные показатели пациентов в сравниваемых группах

Характеристика	Глаукома, n = 50	ВМД, n = 50	Глаукома + ВМД, n = 50	Контроль, n = 50
Максимально скорректированная острота зрения	0,40 ± 0,1	0,35 ± 0,11*	0,35 ± 0,02*	0,39 ± 0,13
Поля зрения, дБ				
24 -2 Md	-4,90 ± 2,34*	-2,12 ± 1,44	-6,60 ± 1,35*	-2,00 ± 1,26
24 -2 PSD	4,94 ± 3,45*	1,74 ± 1,11	5,77 ± 2,15*	1,14 ± 1,51
10 -2 Md	-2,34 ± 1,55*	-2,74 ± 1,55*	-7,34 ± 1,12*	-1,55 ± 0,46
10 -2 PSD	4,23 ± 0,72*	2,12 ± 0,50*	5,13 ± 2,71*	1,56 ± 0,93
Центральная скотома (число пациентов)	3*	19*	18*	0

ния достоверно снижен у пациентов с ВМД и в группе сочетанной патологии. Исследование центрального поля зрения по программе 24-2 выявляет большую пораженность в группах пациентов с глаукомой, как единственной патологии, так и в сочетании с ВМД, а по программе 10-2 большее поражение обнаружено в группе с ВМД (одиночной и в сочетании с глаукомой). Количество пациентов, считающих свои возможности по приведенным характеристикам удовлетворительными, представлено на рис. 4. Как следует из проведенного опроса, снижение качества жизни у пациентов с глаукомой и ВМД представлено по всем анализируемым параметрам. При этом у пациентов, страдающих одновременно и глаукомой, и ВМД, значительно снижается активность на близком расстоянии, а ощущение поля зрения, возможности передвижения на дальние расстояния и общее здоровье удовлетворяют не более 35 %

опрошенных. Обнаружена корреляция между остротой зрения, наличием центральных скотом и работой на близком расстоянии, что представляется логичным и закономерным.

ВЫВОДЫ

1. ВМД и глаукома, являясь хроническими прогрессирующими многофакторными заболеваниями, становятся основными причинами страдания пациентов старшей возрастной группы.

2. Оба заболевания имеют сходные патогенетические механизмы развития, часто сочетаются с сердечно-сосудистыми и нервно-дегенеративными заболеваниями, значимо влияют на качество жизни пациентов.

3. В клинической практике отмечено снижение случаев влажной формы ВМД на фоне заболеваемости первичной открытоугольной

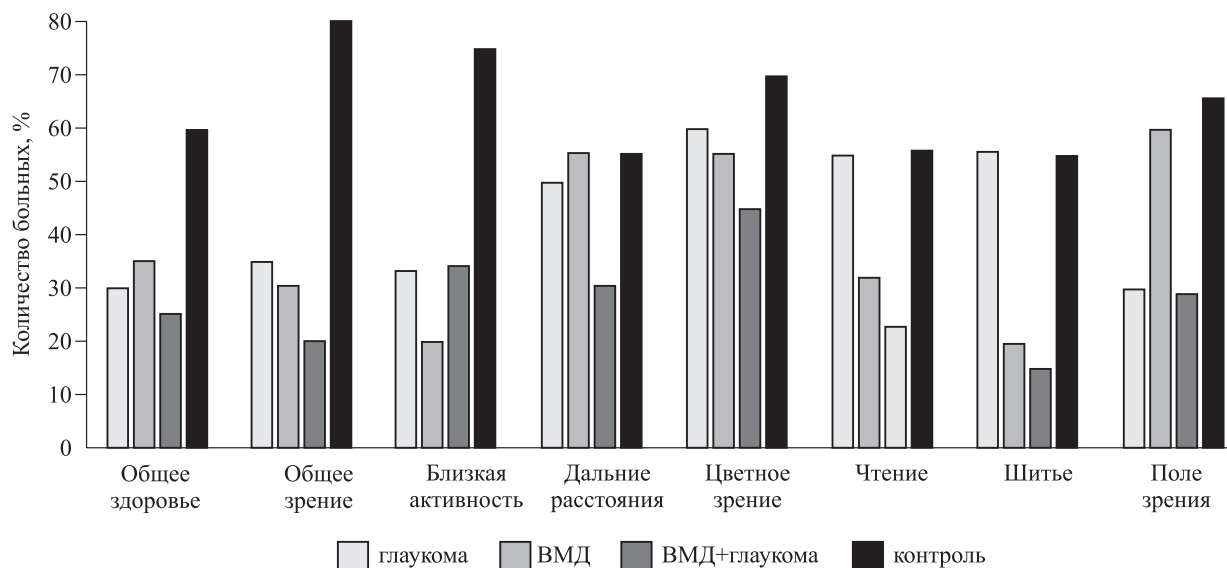


Рис. 4. Степень субъективной оценки качества жизни по различным характеристикам

глаукомой при увеличении тенденции раннего формирования географической атрофии.

4. Применение ингибиторов ангиогенеза в лечении неоваскулярной ВМД на фоне глаукомы является обоснованным и безопасным, но требует адекватной компенсации уровня внутриглазного давления, усиления контроля в группах риска за состоянием ВГД, прогрессией глаукомы.

5. Сочетанное течение ВМД и глаукомы определяет необходимость тщательного мониторинга динамики структурных и визофункциональных показателей для своевременного и адекватного лечения с целью сохранения зрительных функций и обеспечения приемлемого качества жизни у пациентов старшей возрастной группы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной рукописью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации // Российский офтальмологический конгресс «Белые Ночи»: тез. докл., СПб., 28–30 мая 2017 г. Санкт-Петербург, 2017. <http://glaucoma.eye-portal.ru/neroev-vv-disability-in-sight-in-russian-federation>.
2. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа групп, 2007. 320 с.
3. Статистика: Продолжительность жизни в России. <https://guxpert.ru/> Статистика: Продолжительность жизни в России.
4. Coleman D.J., Silverman R.H., Rondeau M.J., Lloyd H.O., Khanifar A.A., Chan R.V. Age-related macular degeneration: choroidal ischaemia? // *Br. J. Ophthalmol.* 2013. 97. (8). 1020–1029.
5. Coscas G., de Benedetto U., Coscas F., Li Calzi C.I., Vismara S., Roudot-Thoraval F., Bandello F., Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration // *Ophthalmologica.* 2013. 229. (1). 32–37.
6. Cuellar-Partida G., Craig J., Burdon K.P., Wang J.J., Vote B.J., Souzeau E., McAllister I.L., Isaacs T., Lake S., Mackey D.A., Constable I.J., Mitchell P., Hewitt A.W., MacGregor S. Assessment of polygenic effects links primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration // *Sci. Rep.* 2016. 6. 26885.
7. Feigl B. Age-related maculopathy – Linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis // *Prog. Retin. Eye Res.* 2009. 28. (1). 63–86.
8. Garner A., Sarks A., Sarks J.P. Degenerative and related disorders of the retina and choroids // *Pathobiology of ocular disease*, 2nd ed. / Ed. M. Dekker. N.Y., 1994. 631–674.
9. Griffith J., Goldberg J. Prevalence of comorbid retinal disease in patients with glaucoma at an academic medical center // *Clin. Ophthalmol.* 2015. 9. 1275–1283.
10. Harrabi H., Kergoat M.J., Rousseau J., Boisjoly H., Schmaltz H., Moghadaszadeh S., Roy-Gagnon M.H., Freeman E.E. Age-related eye disease and cognitive function // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015. 56. (2). 1217–1221.
11. Harwerth R., Wheat J., Rangaswamy N. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. 49. (10). 37–44.
12. Hochberg C., Maul E., Chan E.S., Van Landingham S., Ferrucci L., Friedman D.S., Ramulu P.Y. Association of vision loss in glaucoma and age-related macular degeneration with IADL disability // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. 53. (6). 32–38.
13. Hu C., Ho J., Lin H., Kao L. Association between open-angle glaucoma and neovascular age-related macular degeneration: a case-control study // *Eye.* 2017. 31. (6). 872–877.
14. Kashiwagi K., Iizuka Y., Tanaka Y., Araie M., Suzuki Y., Tsukahara S. Molecular and cellular reactions of retinal ganglion cells and retinal glial cells under centrifugal force loading // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. 45. (10). 3778–3786.
15. Krueger D., Milton R., Maunder L. The Framingham eye study: Introduction to the monograph // *Surv. Ophthalmol.* 1980. 24. (6). 614–620.
16. Masuzzo A., Dinat V., Cavanagh C., Mascarelli F., Krantic S. Amyloidosis in retinal neurodegenerative diseases // *Front. Neurol.* 2016. 7. 127.
17. Medeiros N.E., Curcio C.A. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. 42. (3). 795–803.
18. Morgan J. Optic nerve head structure in glaucoma: Astrocytes as mediators of axonal damage // *Eye.* 2000. 14. (3b). 437–444.
19. Prins D., Hanekamp S., Cornelissen F. Structural brain MRI studies in eye diseases: are they clinically relevant? A review of current findings // *Acta Ophthalmol.* 2015. 94. (2). 113–121.
20. Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review // *Ophthalmic Res.* 2012. 47. (4). 171–188.
21. Remsch H., Spraul C., Lang G., Lang G. Changes of retinal capillary blood flow in age-related maculopathy // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000. 238. (12). 960–964.
22. Rimayanti U., Kiuchi Y., Yamane K. et al. Inner retinal layer comparisons of eyes with exudative age-related macular degeneration and eyes with

age-related macular degeneration and glaucoma // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013. 252. (4). 563–570.

23. Tan O., Chopra V., Lu A.T., Schuman J.S., Ishikawa H., Wollstein G., Varma R., Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography // Ophthalmology. 2009. 116. (12). 2305–2314.

24. Taylor H. The global issue of vision loss and what we can do about it // Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.). 2016. 5. (2). 95–96.

25. Umfress A., Brantley M. Eye care disparities and health-related consequences in elderly patients with age-related eye disease // Semin. Ophthalmol. 2016. 31. (4). 432–438.

26. Velpandian T., Nath M., Halder N. Circulating biomarkers in glaucoma, age-related macular degene-

ration, and diabetic retinopathy // Indian J. Ophthalmol. 2017. 65. (3). 191–198.

27. Wong W., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // Lancet Glob. Health. 2014. 2. (2). e106-e 116.

28. Zheng Y., Wu X., Lin X., Lin H. The prevalence of depression and depressive symptoms among eye disease patients: A systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2017. 7. 453–464.

29. Zucchiatti I., Parodi M., Pierro L., Cicinelli M.V., Gagliardi M., Castellino N., Bandello F. Macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer comparison in different stages of age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. 2015. 160. (3). 602–607.

AGE- MACULAR DEGENERATION AND GLAUCOMA. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINIC-PATHOGENETIC ASPECTS

**Anzhella Zhanovna FURSOVA^{1,2}, Olga Gennadyevna GUSAREVICH²,
Mihail Sergeevich TARASOV¹, Mariya Andreevna VASILYEVA¹,
Nadezhda Viktorovna CHUBAR¹, Nelli Vasilyevna LITVINOVA¹**

¹ *State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630008, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Nowadays age-related macular degeneration (AMD) and glaucoma are the main causes of the irreversible loss of sight in the developed countries. The analysis of 5000 of out-patient records of senior patients (over 50 years) has revealed glaucoma in 30.3 %, AMD in 37.94 %, and their combination in 20.3 % cases. In AMD, the structure signs of the dry form of the disease are diagnosed in 74 % of the cases, the geographical atrophy in 12 % and the wet atrophy — in 14 %. Primary open-angle glaucoma reduces risk of the wet AMD development while the tendency of early formation of the geographical atrophy of the retina increases and the share of the patients with the wet form goes down to 7 %. The article is intended to scrutinize the main pathogenetic mechanisms of the development of the diseases. Distinctions in the quantitative and qualitative components of biomarkers of the oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation are analysed as predictors of the start and development of comorbid pathology. This allows to identify the risk groups and therapy prospects. The vascular theory of pathogenesis related to the reduction of the perfusion of the head of the optic nerve, retina and chorioidea defines the diagnostic importance of the layer thickness parameters of the peripapillar nervous fibers and ganglion cell in differential diagnostics of this pathology. Application of anti-VEGF to patients with AMD and glaucoma is harmless and does not significantly influence the level of intraocular pressure and intraocular blood circulation. However, it requires careful monitoring of dynamics of the visual-functional and structural changes of the retina and optic nerve, as well as timely therapy correction. A combined course of the diseases with neurodegenerative nature of lesion leads to decrease of not only visual, but also cognitive functions, significantly influences of the senior age group patients' quality of life and their adaptation in society.

Key words: age-related macular degeneration, open-angle glaucoma, geographic atrophy.

*Fursova A.Zh. – doctor of medical sciences, head of department, Novosibirsk State Region Hospital,
e-mail: anzhellafursova@yandex.ru*

*Gusarevich O.G. – doctor of medical sciences, professor, Novosibirsk State Region Hospital,
e-mail: olga.gusarevich@gmail.com*

Tarasov M.S. – ophthalmologist, Novosibirsk State Region Hospital, e-mail: kalman87@mail.ru

Vasilyeva M.A. – ophthalmologist, Novosibirsk State Region Hospital, e-mail: maryansk@mail.ru

Chubar N.V. – ophthalmologist, Novosibirsk State Region Hospital, e-mail: nvchubar@mail.ru

Litvinova N.V. – ophthalmologist, Novosibirsk State Region Hospital, e-mail: ishenko1411nelli@yandex.ru

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЯХ РОГОВИЦЫ

Евгения Алексеевна СОЗУРАКОВА^{1,2}, Елена Владимировна ГРОМАКИНА^{1,2},
Андрей Владимирович ШАБАЛДИН², Дарья Юрьевна СЕДОВА¹

¹ Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница
650066, г. Кемерово, просп. Октябрьский, 22а

² Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Цель исследования – изучить наличие и локальные уровни маркеров воспаления (цитокинов) во влаге передней камеры и в крови у пациентов с проникающим ранением роговицы. **Материал и методы.** Проведено обследование 30 пациентов в возрасте 24–55 лет (средний возраст $31,2 \pm 0,34$ года) с проникающим ранением роговицы глаза, на 1–2-е сутки от момента травмы. Контрольную группу составили 30 больных в возрасте 38–55 лет (средний возраст $43,9 \pm 0,21$ года), госпитализированных в плановом порядке на оперативное лечение – факэмульсификацию катаракты без сопутствующей патологии. Всем пациентам выполнен забор влаги передней камеры глаза: в основной группе во время первичной хирургической обработки, в контрольной – при проведении факэмульсификации катаракты, а также забор периферической крови, непосредственно перед операцией. Исследовали содержание IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IFN- α , TNF- α методом ИФА, а также экспрессию герпетических вирусов (цитомегаловирус и вирус простого герпеса I и II типа) методом ПЦР. **Результаты и их обсуждение.** У обследованных в крови и во влаге передней камеры глаза обнаруживались все исследуемые цитокины. Во влаге передней камеры глаза пациентов основной группы концентрация IL-1Ra, IL-1 β , TNF- α и IL-4 была выше по сравнению с контрольной группой. Системный врожденный иммунитет был активирован в основной группе, содержание С-реактивного белка в крови пациентов основной группы превышало величину соответствующего показателя лиц группы контроля. **Заключение.** Острый период травмы глаза сопровождается локальным и системным повышением концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, что указывает на дисбаланс регуляции иммунного воспаления как основы реализации иммуновоспалительных осложнений.

Ключевые слова: ранение роговицы, маркеры воспаления, катаракта.

Известно, что цитокины представляют собой систему полипептидных молекул, регулирующих многие жизненно важные процессы в организме, в том числе защитные реакции против ксено- и эндобиотиков. Кроме того, система цитокинов восстанавливает гомеостаз, нарушенный любыми причинами, включая биологические, химические и физиологические факторы [7]. Их значимой функцией является обеспечение местной защитной реакции путем инициации и регуляции воспалительного процесса. К основным провоспалительным цитокинам относят интерлейкин 1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α), основной хемокин воспаления IL-8, при активации системы распознавания патогенов запускается синтез интерферонов I типа. В настоящее время во внутриглазной жидкости определяют

практически весь спектр как цитокинов, так и факторов роста [2, 4–6]. Наиболее значимыми и наиболее часто изучаемыми в офтальмологии являются IL-1 β , TNF- α [3].

Результаты фундаментальных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в норме ИОПК («иммунное отклонение, связанное с передней камерой глаза») обеспечивается целым комплексом «пассивных» (морфоструктурных) и «активных» (растворимых) факторов, среди которых важнейшую роль играют вещества, присутствующие во влаге передней камеры и обладающие «иммуносупрессивными» свойствами [11]. В свете современных достижений молекулярной иммунологии установлена приоритетная роль про- и противовоспалительных клеточных медиаторов – цитокинов – в развитии местного

Созуракова Е.А. – врач-офтальмолог, аспирант кафедры курса офтальмологии, e-mail: edel_86@mail.ru

Громакина Е.В. – д.м.н., доцент, зав. курсом офтальмологии

Шабалдин А.В. – д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий

Седова Д.Ю. – врач-офтальмолог

воспалительного процесса после любого тканевого повреждения, в том числе травмы [3, 4, 8]. Известно, что развитие физиологической регенерации в любом очаге тканевого повреждения возможно только при наличии сбалансированности провоспалительных клеточных медиаторов IL-1 β , TNF- α , их антагонистов, таких как рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1Ra), и противовоспалительных цитокинов (IL-4), играющих ведущую роль в характере формирования регенераторно-восстановительных реакций [10].

Ранения глаза (проникающие, непроникающие) относятся к тяжелой патологии органа зрения. Они приводят не только к снижению зрения, но и к потере глаза [1]. Проникающее ранение глаза служит примером ограниченного по объему повреждения, при котором развиваются не только локальные реакции с нарушением механизмов иммунной регуляции непосредственно в органе, но и системные стрессорные изменения в иммунной системе в ответ на угрозу утраты органа [8]. Ранение глаза, как и любая другая травма, характеризуется локальным выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 α и β , IL-6, TNF α и β , хемокинов и пр.), запускающих процессы травматического воспаления и последующей регенерации [9].

Исходя из этого, целью настоящего исследования послужило изучение особенностей цитокинового профиля во влаге передней камеры и в крови у пациентов с проникающим ранением роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 21 от 24.11.2015). Набор клинического материала проведен в Кемеровской областной клинической офтальмологической больнице (ГБУЗ КО КОКОБ). После разъяснения условий все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В основную группу вошли 30 пациентов в возрасте 24–55 лет (средний возраст $31,2 \pm 0,34$ года) с проникающим ранением роговицы глаза, которые были госпитализированы экстренно на 1–2-е сутки от момента травмы в ГБУЗ КО КОКОБ в период с августа 2015 г. по сентябрь 2017 г. для проведения первичной хирургической обработки раны роговицы. Контрольную группу составили 30 человек в возрасте 38–55 лет (средний возраст $43,9 \pm 0,21$ года), госпитализированные в плановом порядке в ГБУЗ КО КОКОБ в период с февраля 2016 г. по сентябрь 2017 г. на оперативное

лечение – фактоэмульсификацию катаракты без сопутствующей патологии. Дополнительными критериями включения в исследуемые группы было отсутствие острых инфекционных заболеваний, хронического гепатита С, гепатита В, сифилиса и ВИЧ-инфекции, а также наличие у пациента проникающего ранения роговицы глаза (в основной группе) и неосложненной пресенильной катаракты одного глаза (в контрольной группе).

Метод забора влаги запатентован (справка о приоритете № 2017137581 от 26.10.2017). Основными этапами забора влаги передней камеры глаза (ПКГ) являются парацентез роговицы глаза ножом Mani 1,2 мм на 3 или 9 ч в зависимости от глаза (правый или левый), забор влаги передней камеры шприцем 5,0 мл, надетым на аспирационную систему Alkon Grishhiber, в количестве 100–120 мкл. Канюля устанавливается под углом 30° для уменьшения риска дополнительного травмирования роговицы глаза, через нее проводится восстановление объема влаги передней камеры глаза физиологическим раствором в объеме 100 мкл через ирригационную систему Alkon Grishhiber, которая вводится также через сделанные парацентезы под углом 30°. Забранная влага ПКГ переносится в микропробирки объемом 500 мкл и криоконсервируется при –80° С для хранения. Выполненные парацентезы используются для дальнейших этапов фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, а также при первичной хирургической обработке для промывания ПКГ и введения антибактериального раствора.

Концентрацию IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, IL-6, TNF- α и INF- α в сыворотке крови и во влаге ПКГ исследовали методом ИФА на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) и eBioscience (Thermo Fisher Scientific, США) соответственно согласно прилагаемым инструкциям в модификации. Модификация заключалась в следующем: поскольку объем влаги ПКГ не превышал 120 мкл, для определения концентрации одного цитокина использовали 10 мкл влаги ПКГ и 40 мкл буфера для разведения образцов (разведение 1 : 5), что не противоречит рекомендациям к наборам eBioscience. Первичное разведение учитывали при снятии результатов ИФА влаги ПКГ. Общий объем затраченной влаги ПКГ для исследования шести цитокинов составлял 60 мкл.

В сыворотке крови определяли содержание двух системных иммуновоспалительных маркеров: С-реактивного белка (СРБ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Концентрацию СРБ измеряли с помощью ИФА с использованием наборов СРБ-ИФА-Бест (ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) согласно прилагаемым

инструкциям, ЦИК – турбодиметрическим методом с использованием наборов реагентов «ЦИК-ХЕМА» (ООО «Хема-Медика», г. Москва).

Характер распределения полученных при статистическом анализе данных был определен с помощью критерия Лиллиефорса. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Данные представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Результаты считали статистически значимыми при ошибке менее 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной и контрольной групп обнаруживались все исследуемые цитокины (рис. 1), при этом в наибольших количествах выявлялся IL-1 β , в наименьших – IL-6; содержание IL-1Ra в крови и во влаге ПКГ было на порядок выше, чем основных исследуемых цитокинов. Из представленных на рисунках данных видно, что, в отличие от пациентов контрольной группы, у лиц основной группы содержание IL-6 во влаге ПКГ на 18 % больше, чем в крови. Эти данные указывают на значимость локального синтеза

провоспалительного IL-6 в острый период травмы глаза. Наиболее выраженное значимое различие между пациентами основной и контрольной групп установлено для концентрации TNF- α : десятикратная в сыворотке крови и семикратная во влаге ПКГ (см. рис. 1). Содержание IL-1Ra как в крови, так и во влаге ПКГ у больных основной группы было в 2 раза больше, чем у пациентов контрольной группы (см. рис. 1). Значимое повышение концентраций во влаге ПКГ у пациентов основной группы по сравнению с контролем обнаружено для IL-1 β и IL-4 (см. рис. 1). Из маркеров системного воспаления было значимо повышено у пациентов основной группы по сравнению с контролем только содержание СРБ (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при проникающей травме глаза прежде всего активируется местный иммунитет, но также появляются маркеры системного иммуновоспалительного процесса, такие как СРБ, TNF- α и IL-1Ra. Именно тот факт, что при проникающей травме глаза активируется системное воспаление, указывает на возможность манифестации реактивного воспаления с поражением второго глаза. Развитие этого осложнения зависит от активности провоспалительного (TNF- α) цитокина и противовоспалительного (IL-1Ra) медиатора. Кроме того, настоящее исследование показало возможность

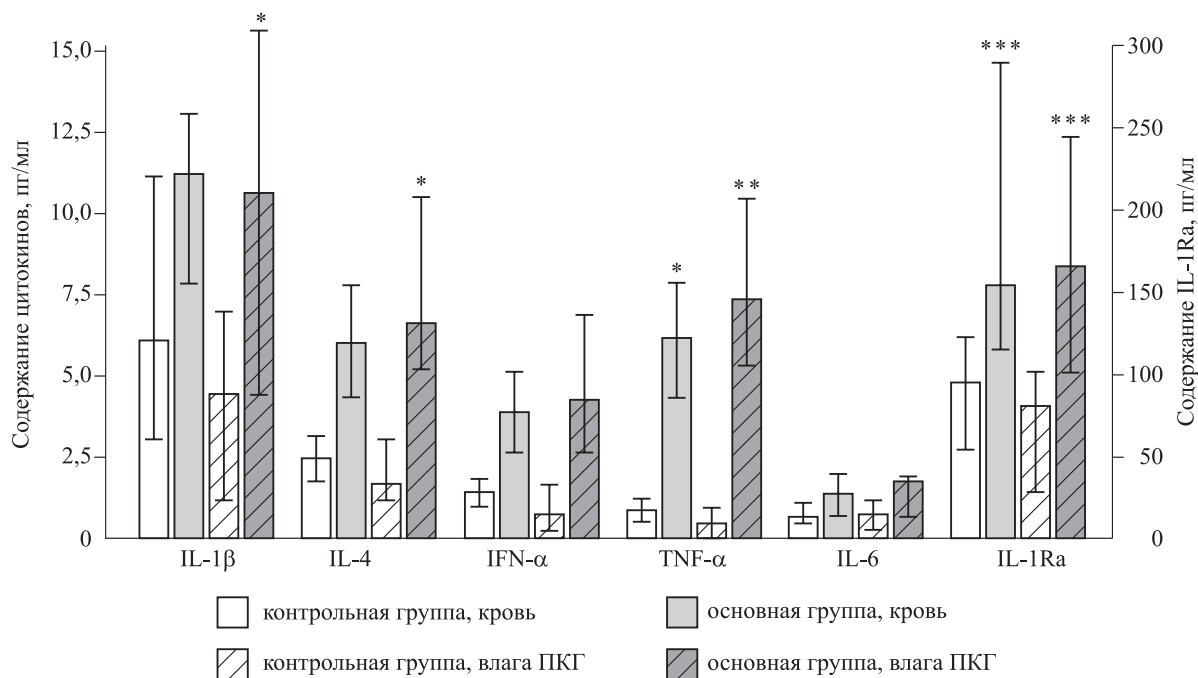


Рис. 1. Концентрация цитокинов и IL-1Ra в крови и во влаге ПКГ у пациентов с неосложненной пресенильной катарактой (контрольная группа) и травмой глаза (основная группа); здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей контрольной группы: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$

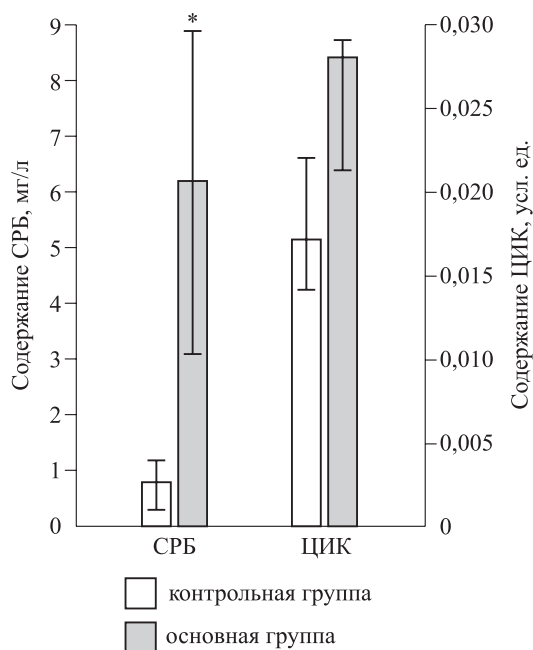


Рис. 2. Концентрация СРБ и ЦИК в крови пациентов с неосложненной пресенильной катарактой (контрольная группа) и травмой глаза (основная группа)

оценки развития реактивного воспаления по изменению содержания цитокинов и острофазовых белков крови, что может быть применено в практическом здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый период травмы глаза сопровождается локальным и системным повышением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что указывает на дисбаланс регуляции иммунного воспаления как основы реализации иммуновоспалительных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Архипова Л.Т., Захарова Г.П. Симпатическая офтальмия через 21 год после проникающей травмы глаза // Вестн. офтальмологии. 1997. 113. (3). 41–42.

- Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Гильманишин Т.Р. Локальный уровень цитокинов при различных морфологических вариантах неоваскулярной мембраны у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации // Мед. альм. 2014. (1). 66–68.

- Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней // Глаукома. 2017. 16. (1). 85–99.

- Зайцева Н.В., Якимов А.П., Шевела Е.Я., Юрueva Т.Н., Григорьева А.В. Изменение внутриглазного баланса цитокинов у пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией // Соврем. технологии в офтальмологии. 2016. (1). 82.

- Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клини. лаб. диагностика. 1998. (11). 21–32.

- Куликова И.Г., Слепова О.С., Ковалева Л.А., Макаров П.В., Ловначев Д.Н. Цитокины во влаге передней камеры глаза и их роль в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза // Мед. иммунология. 2015. 17. (2). 179–182.

- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.

- Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Гаврилова Т.В., Усова В.В., Черешнева М.В. Зависимость пролиферативного ответа лимфоцитов на митоген лаконоса от концентрации эндогенного кортизола в раннем травматическом периоде у пострадавших с проникающим ранением глаза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. 153. (5). 680–683.

- Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Гаврилова Т.В., Усова В.В., Лобанова Н.Л. Изменения функций иммунной системы и их коррекция миелопептидами при проникающем ранении глаза // Рос. иммунол. журн. 2010. 4. (3). 225–236.

- Шаимова В.Л. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Офтальмохирургия и терапия. 2004. (3). 30–32.

- Denniston A.K., Kottoor S.H., Khan I., Oswal K., Williams G.P., Abbott J., Wallace G.R., Salmon M., Rauz S., Murray P.I., Curnow S.J. Endogenous cortisol and TGF-beta in human aqueous humor contribute to ocular immune privilege by regulating dendritic cell function // J. Immunol. 2011. 186. (1). 305–311.

INFLAMMATION MARKERS IN CORNEA PENETRATING WOUND

Evgeniya Alekseevna SOZURAKOVA^{1,2}, Elena Vladimirovna GROMAKINA^{1,2},
Andrey Vladimirovich SHABALDIN², Darya Yuryevna SEDOVA¹

¹ Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital
650066, Kemerovo, Oktyabrskiy av., 22a

² Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilov str., 22a

Research purpose was to study the presence and local levels of inflammation markers (cytokines) in the anterior chamber and blood in patients with penetrating corneal wound. **Material and methods.** Thirty patients aged 24–55 years (mean age 31.2 ± 0.34 years) with penetrating corneal wound for 1–2 days from the moment of trauma were examined. The control group consisted of 30 patients aged 38–55 years (mean age 43.9 ± 0.21 years) hospitalized for surgical treatment - phacoemulsification of cataract without concomitant pathology. Anterior chamber aqueous humor sampling was made in all patients: in the experimental group during the primary surgical debridement of cornea penetrating wound, in the control group – during the phacoemulsification of cataract. Peripheral blood sampling also was made just before the operation. IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IFN- α , TNF- α levels, measured by EIA, and the expression of the herpes viruses (cytomegalovirus and herpes simplex virus I and II), measured by PCR, were studied. **Results and discussion.** The study showed that all the investigated cytokines were in the blood and in the AC aqueous humor of examined patients. High concentration of IL-1Ra, IL-1 β , TNF- α и IL-4 was in the experimental group, as compared to control group. Systemic innate immunity was activated in the experimental group and was significantly higher in the C-reactive protein index in patients of the experimental group as compared to control group. **Conclusion.** An acute period of eye injury is accompanied by a local and systemic increase in proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which indicates an imbalance in the regulation of immune inflammation, as the basis for the implementation of immuno-inflammatory complications.

Key words: corneal wound, inflammation markers, cataract.

Sozurakova E.A. – ophthalmologist, postgraduate student

Gromakina E.V. – doctor of medical sciences, associate professor, head of ophthalmology course

Shabaldin A.V. – doctor of medical sciences, professor of the department of otorhinolaryngology and clinical immunology, leading researcher of cellular technologies laboratory

Sedova D.Yu. – ophthalmologist

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

Полина Михайловна БАЛАШОВА, Елена Владимировна КОЗИНА,
Владимир Трофимович ГОЛОЛОБОВ, Меринэ Хачиковна АНТОНЯН,
Ирина Андреевна КОХ

*Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Цель работы – оценить особенности первичного посттравматического удаления глаза у взрослого населения Красноярского края. **Материал и методы.** Проведен анализ медицинских документов 87 пациентов Красноярской краевой офтальмологической клинической больницы, которым в 2003–2016 гг. было произведено первичное посттравматическое удаление глазного яблока. Учитывали пол, возраст, место проживания, социально-трудовой статус больных, вид и характер повреждений, обусловивших удаление глаза как первичного хирургического вмешательства. **Результаты и их обсуждение.** В 2003–2016 гг. доля первичного посттравматического удаления глазного яблока колебалась от 9 до 42,9 % от всех удалений глаз вследствие травмы. Из 87 пациентов в возрасте 18–88 лет мужчин было 73 (83,9 %), женщин – 14 (16,1 %). Распределение по социальному статусу: неработающие граждане (48,3 %); официально трудоустроенные – 28,8 %, пенсионеры – 22,9 %. Чаще встречались бытовые травмы (68,9 % случаев), реже – криминальные (24,1 %) и производственные (6,9 %). Время от момента получения травмы глаза до его удаления составило 0–90 суток. Основные причины первичного посттравматического удаления глаза: разрушение глазного яблока – 65,5 %, панфтальмит – 19,6 %, болевая субатрофия глаза – 14,9 % случаев. **Заключение.** Первичное посттравматическое удаление глаза можно рассматривать как модель всей популяции посттравматических энуклеаций. Удельный вес (23,9 %), увеличение частоты первичного посттравматического удаления глаза может влиять на сроки ожидания травматической энуклеации в целом. У подавляющего числа травмированных первичное удаление глазного яблока является следствием тяжести травмы, в 34,5 % случаев обусловлено несовершенством медицинской помощи на разных этапах ее оказания.

Ключевые слова: первичная энуклеация, эвисцерация, посттравматическая энуклеация глаза, глазной травматизм, офтальмотравматология, анофтальм.

Проблемы первичного или отсроченного удаления глазного яблока вследствие травм органа зрения до настоящего времени сохраняют высокую медико-социальную значимость [3–5, 8]. Как правило, удаляют слепые глаза с признаками эндофтальмита и в случаях угрозы развития симпатической офтальмии [3]. В то же время удаление травмированного глаза без попытки органосохранного лечения относят к операциям, наносящим пациенту более серьезную психологическую травму, и наиболее оправданным показанием к удалению глаза является его разрушение

[3, 4]. По данным П.П. Бакшинского с соавторами, доля первичной посттравматической энуклеации достигает 15,4 % [1].

Ранее нами опубликованы данные о факторах, влияющих на сроки энуклеации после травм органов зрения. Основными из них явились социальные – обеспечение жителей поселения врачами-офтальмологами, уровень образования пострадавших, их трудоустройство после лечения и пр. [2]. При этом нами отмечен рост количества случаев первичного удаления травмированного глаза в период «модернизации» медицинской

Балашова П.М. – ассистент кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева,
e-mail: doctor-polly@mail.ru

Козина Е.В. – д.м.н., зав. кафедрой офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева,
e-mail: el.kozina@yandex.ru

Гололобов В.Т. – д.м.н., проф. кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева,
e-mail: oko@krasgma.ru

Антонян М.Х. – клинический ординатор кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева,
e-mail: mary_antonyan@mail.ru

Кох И.А. – ассистент кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева,
e-mail: imrika@mail.ru

службы в 2006–2009 гг. [2, 6]. Определение этого понятия многогранно. По нашему мнению, под первичной энуклеацией следует подразумевать удаление глазного яблока до оказания какой-либо офтальмологической помощи больному, получившему травму глаза. О недочетах в медицинском обеспечении больных с травмами глаз и их влиянии на формирование неблагоприятных анатомо-функциональных исходов сообщают и другие авторы [7], в связи с чем целью нашей работы явилась оценка особенностей первичного удаления глазного яблока после травмы глаза у взрослого населения Красноярского края.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинских документов всех пациентов, которым в условиях Красноярской краевой офтальмологической клинической больницы им. профессора П.Г. Макарова (ККОКБ) в период 2003–2016 гг. произведено первичное удаление глазного яблока. Учитывали пол, возраст, место проживания, социально-трудовой статус больных, вид и характер повреждений, обусловивших удаление глаза как первичного хирургического вмешательства. При проведении статистической обработки полученных данных использовали значения медианы (Me), 10-й и 90-й процентиля [10p; 90p]. При сопоставлении двух выборок по частоте встречаемости признака применяли метод углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в 2003–2016 гг. при первичном обращении в ККОКБ пациентов, получивших травму органа зрения, произведено 87 удалений глазного яблока (в среднем шесть случаев в год), что составило 23,9 % от всех посттравматических удалений глаза за указанный период времени и 6,0 % от всех хирургических вмешательств по поводу тяжелой госпитальной травмы глаза. Удаление травмированного глаза в 1,5 раза чаще проводили методом эквисцерации (60,9 % случаев), у

39,1 % пациентов была выполнена энуклеация глазного яблока. Согласно полученным результатам, прослеживается тенденция к постепенному увеличению доли первичных энуклеаций среди всех посттравматических удалений глаз (табл. 1, рис. 1).

Среди пациентов мужчин было в пять раз больше, чем женщин – в 83,9 и 16,1 % случаев соответственно. Медиана возраста, в котором пострадавшим производили удаление глаза, составила 46 лет; при этом мужчины были моложе женщин – 43 [26; 72] и 54,5 [36; 85] года ($p < 0,01$). Двадцать шесть пациентов, получивших несовместимую с сохранением глазного яблока травму (29,9 %), проживали в сельской местности, 30 человек (34,5 %) – в г. Красноярске, 31 человек (35,6 %) являлся жителем других городов края. При пересчете на интенсивный показатель среди городских жителей заболеваемость посттравматическим анофтальмом, вызванным первичным посттравматическим удалением глазного яблока, составила 0,026 на 10 000 населения в возрасте старше 18 лет, среди жителей села – 0,04 на 10 000 взрослого населения. Таким образом, тяжелая травма органа зрения, ведущая к его первичному удалению, в два раза чаще встречалась у сельского населения. В течение всех 14 лет наблюдения среди исследуемых пациентов преобладали неработающие граждане (48,3 %); доля лиц, занятых в общественном производстве, составила 28,8 %, пенсионеров – 22,9 %.

Согласно полученным результатам, для первичной энуклеации определена ведущая роль бытовой травмы (68,9 % случаев). Криминальные и производственные травмы наблюдали в 24,1 и 6,9 % случаев соответственно. Эти данные коррелируют с характеристиками всей популяции лиц с травматическим анофтальмом [2]. По механизму травмы, обусловившей невозможность органосохранного лечения и фатальные последствия, повреждения распределились следующим образом: контузии – в 56,3 % случаев; проникающие ранения глазного яблока – 39,1 % случаев, в том числе с повреждением орбиты (из них 8 %

Таблица 1

Количество посттравматических удалений глаз в ККОКБ в 2003–2016 гг.

Показатель	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общее количество посттравматических удалений глаз	26	33	30	22	28	27	32	20	23	32	17	24	28	22
Количество первичных посттравматических удалений глаз	3	3	4	4	9	5	8	5	7	9	4	8	12	6

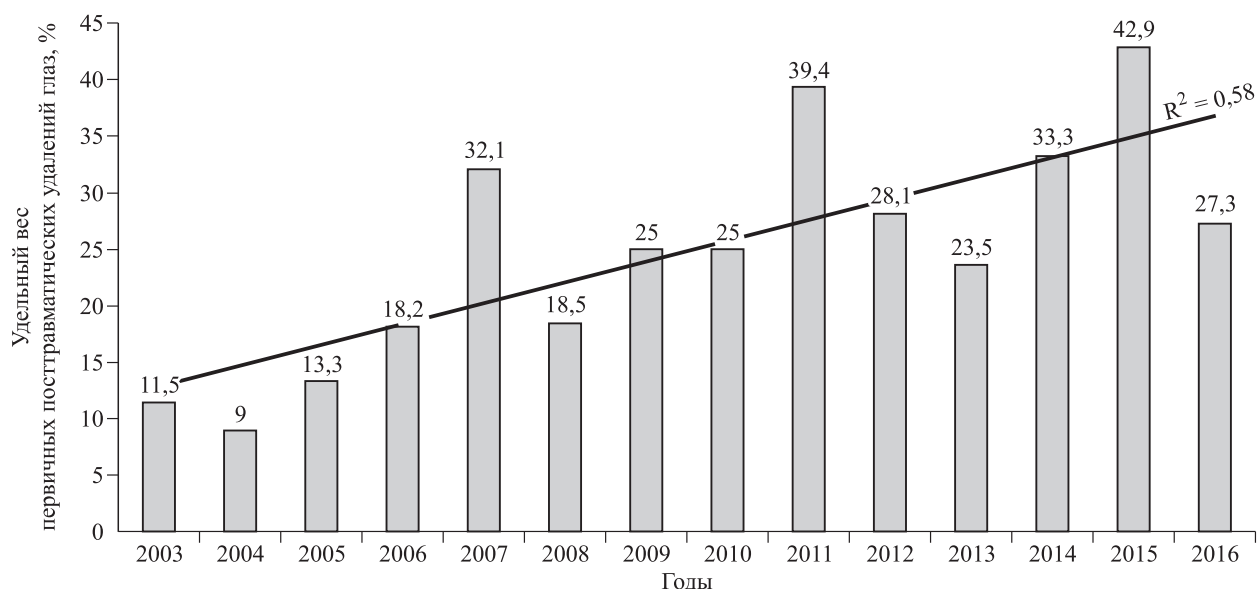


Рис. 1. Динамика количества первичных посттравматических удалений глазного яблока в 2003–2016 гг.

Таблица 2

Структура причин и сроки первичных посттравматических удалений глаз

Причина удаления глазного яблока	До 7 дней		8–30 дней		Более 30 дней		Статистическая значимость различия, p
	n	%	n	%	n	%	
Разрушение фиброзной оболочки	49	94,2	7	29,2	1	9,1	$< 0,01$
Гнойно-септические осложнения (панофтальмит)	3	5,8	10	41,7	2	18,2	$< 0,01$
Болевая субатрофия глаза, в том числе с симпатическим раздражением парного глаза	0	0	7	29,1	8	72,7	$< 0,05$
Всего	52	100	24	100	11	100	

связаны с использованием огнестрельного оружия); ожоговая травма, преимущественно химическая – 4,6 % пациентов.

Основными причинами удаления абсолютно слепых глаз в 65,5 % случаев (57 глаз) явились разрушение глазного яблока либо ожоговое расплавление его фиброзной оболочки. При этом у шести пациентов травма глазного яблока была повторной, а четверо больных имели в анамнезе различные внутриглазные операции, что явилось отягощающим фактором травматического процесса. Кроме того, непосредственными причинами первичного посттравматического удаления глаза в равном объеме послужили развитие панофтальмита и болевой субатрофии с признаками симпатического раздражения парного глаза (по 15 глаз, 17,2 % случаев). При анализе клинических особенностей полученной травмы, приведших к необходимости удаления глаза, выявлены статистически значимые различия в сроках,

прошедших с момента травматизации до первичного удаления глазного яблока (табл. 2).

Значительная доля субатрофий и панофтальмитов обусловлена поздним обращением пострадавших за офтальмологической помощью, что, по результатам нашей работы, обусловлено сочетанным характером повреждения, требующего лечения в условиях нейрохирургического или челюстно-лицевого стационара (7 человек, 8,6 % случаев); лечением по месту жительства непрофильными специалистами (8 человек, 9,2 % случаев); невозможностью раннего обращения в специализированные учреждения по различным социальным причинам (10,3 % случаев).

На фоне ранее установленной нами тенденции к уменьшению сроков ожидания посттравматической энуклеации [2], в последние годы время между получением травмы и первичной энуклеацией также сокращается. Как правило, в 2003–2016 гг. удаление глазного яблока проводи-

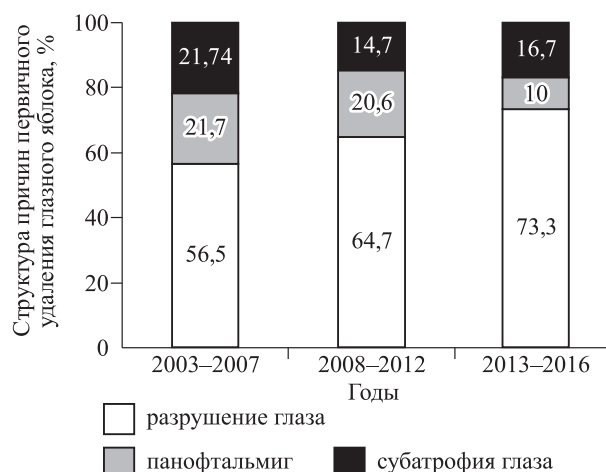


Рис. 2. Непосредственные причины первичных посттравматических энуклеаций в 2003–2016 гг.

ли в течение первых суток после поступления в ККОКБ. По нашему мнению, это можно объяснить намечающейся тенденцией к увеличению количества тяжелых травм глазного яблока – его разрушений (рис. 2). Однако, принимая во внимание существенную долю поздних обращений, о чем говорилось выше, в этот период «ожидание» первичной травматической энуклеации в ряде случаев продолжалось до 1 месяца – медиана 0 [0; 1] месяца по сравнению с 9,5 [0; 300] месяца при посттравматическом удалении глазного яблока в целом (табл. 3).

Таблица 3

Сроки «ожидания» посттравматических удалений глазного яблока в 2003–2016 гг.

Год	Срок ожидания посттравматического удаления глаза во всей популяции, мес.	Срок ожидания первичного посттравматического удаления глаза, мес.
2003	12 [1;180]	0,1 [0;1]
2004	13 [0,75;348]	0,75 [0,4;1]
2005	12 [1;540]	1,4 [0,2;2]
2006	12 [0;204]	0,07 [0;0,5]
2007	5,5 [0;336]	0,25 [0;2]
2008	21 [0;552]	0,25 [0;3]
2009	24 [0;420]	0 [0;1]
2010	17 [0;672]	0,3 [0;1,5]
2011	2,3 [0;300]	0 [0;0,3]
2012	12,5 [0,2;216]	0,25 [0;1]
2013	4,25 [0,1;120]	0,15 [0;1]
2014	3 [0;156]	0 [0;0]
2015	2,25 [0;588]	0 [0;0,5]
2016	4,5 [0;360]	0 [0;1,5]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам исследования, за 14 лет наблюдения выявлена тенденция к росту количества случаев первичного посттравматического удаления глаз, что подтверждает нашу гипотезу о константном и фатальном характере тяжелых травм глаза. Среди причин, ведущих к потере глаза у данной группы пострадавших, лидирует бытовая первичная контузионная травма, которая преобладает у жителей села и преимущественно неработающих граждан. У подавляющего числа травмированных первичное удаление глазного яблока является следствием тяжести травмы, а в трети случаев (34,5 %) обусловлено несовершенством медицинской помощи на разных этапах ее оказания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакинский П.П., Димова Л.Г., Рыбалко И.Н. Анализ лечения проникающих ранений и тяжелых контузий глазного яблока // Альм. клин. медицины. 2006. (11). 8–9.
2. Балашова П.М., Гололобов В.Т., Козина Е.В., Гарахманова Э.М., Кох И.А. Посттравматическая энуклеация глазного яблока у взрослого населения Красноярского края // Тихоокеан. мед. журн. 2016. 61. (3). 36–39.
3. Бойко Э.В., Шамрей Д.В. Органосохранная хирургия при тяжелой травме глаза // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. 2011. 6. (3). 105–110.
4. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашиников В.В. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
5. Иванов В.В. Современные проблемы создания мобильной культи для косметического протезирования глаза // Сиб. мед. обозрение. 2009. 58. (4). 15–20.
6. Козина Е.В., Кох И.А., Балашова П.М., Гололобов В.Т., Антонян М.Х. Структура непосредственных причин удаления глаз у взрослого населения Красноярского края // Точка зрения. Восток – Запад. 2015. (1). 21–22.
7. Курбанова Н.Ф. Характер проведенных операций при травме глаза и ее последствиях по данным специализированного отдела // Вестн. офтальмологии. 2003. 119. (5). 45–46.
8. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. М.: ИП Степанов Б.Э., 2007. 213 с.

SOME ASPECTS OF PRIMARY POSTTRAUMATIC EYEBALL REMOVAL

**Polina Mikhaylovna BALASHOVA, Elena Vladimirovna KOZINA,
Vladimir Trofimovich GOLOBOV, Merine Khachikovna ANTONYAN,
Irina Andreevna KOKH**

*Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voino-Yasenetsky of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1*

The purpose of the work is to evaluate the characteristics of primary posttraumatic eyeball removal in the adult population of the Krasnoyarsk Territory. **Material and methods.** The analysis of 87 patients' medical documents from the Krasnoyarsk Regional Ophthalmologic Clinical Hospital has been carried out since 2003 till 2016; the primary posttraumatic eyeball removal was performed. Gender, age, place of residence, social and labor status of patients, the type and nature of the injuries that caused the eyeball removal as a primary surgical intervention have been taken into account. **Results and discussion.** Between 2003–2016 the proportion of primary posttraumatic removal of the eyeball was ranged from 9 % to 42.9 % of all eye removal procedures due to trauma., Their were 73 (83.9 %) men and 14 (16.1 %) women among 87 patients aged 18–88 years. Distribution by social status came up to unemployed citizens (48.3 %), officially employed – 28.8 % and pensioners – 22.9 %. Home accident trauma was more common (68.9 % of cases), criminal (24.1 %) and industrial (6.9 %) injuries were less often. The period from the eye injury moment till its removal was 0–90 days. The main causes of primary posttraumatic eye removal were eyeball destruction in 65.5 % of cases, panophthalmia was in 19.6 %, eye painful subatrophy – in 14.9 % of cases. **Conclusion.** Primary posttraumatic eyeball removal can be considered as a model of the entire population of post-traumatic enucleations. Specific gravity (23.9 %), increase in the frequency of primary post-traumatic eyeball removal can influence on the waiting time for traumatic enucleation in general. In the overwhelming number of injured patients, the primary removal of the eyeball is the consequence of the injury severity, in 34.5 % of cases it is due to the imperfection of medical care at various stages of its delivery.

Key words: primary enucleation, evisceration, posttraumatic enucleation of the eye, eye traumatism, ophthalmotraumatology, anophthalmus.

Balashova P.M. – assistant of the department of ophthalmology with a course of postgraduate education n.a. prof. Dmitriev, e-mail: doctor-polly@mail.ru

Kozina E.V. – doctor of medical sciences, head of the department of ophthalmology with a course of postgraduate education n.a. prof. Dmitriev, e-mail: el.kozina@yandex.ru

Golobov V.T. – doctor of medical sciences, professor of the department of ophthalmology with a course of postgraduate education n.a. prof. Dmitriev, e-mail: oko@krasgma.ru

Antonyan M.Kh. – clinical resident of the department of ophthalmology with a course of postgraduate education n.a. prof. Dmitriev, e-mail: mary_antonyan@mail.ru

Kokh I.A. – assistant of the department of ophthalmology with a course of postgraduate education n.a. prof. Dmitriev, e-mail: imrika@mail.ru

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И REAL-LIFE ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Мария Викторовна БУДЗИНСКАЯ, Анна Анатольевна ПЛЮХОВА,
Александра Вадимовна ШЕЛАНКОВА, Алексей Витальевич КУЗНЕЦОВ,
Ирина Валентиновна АНДРЕЕВА

НИИ глазных болезней

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б

В последние годы с внедрением в клиническую практику афлиберцепта изменились подходы к оценке результатов как клинических, так и real-life исследований. В большинстве стран ранибизумаб и афлиберцепт лицензированы для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и окклюзии вен сетчатки: афлиберцепт – только для лечения окклюзии центральной вены сетчатки, а ранибизумаб – для лечения диабетического макулярного отека. Оценка эффективности лечения и экономических затрат проводили в рамках многочисленных клинических исследований с имеющимися жесткими ограничениями. Данные о долгосрочном периоде наблюдения после проведения анти-VEGF терапии при неоваскулярной форме ВМД, особенно в режиме real-life исследований, носят ограниченный характер. В рамках исследования HORIZON, представляющего собой расширенное четырехлетнее наблюдение за пациентами из исследований ANCHOR и MARINA, отмечено поэтапное снижение остроты зрения в первые два года наблюдений. В исследовании SEVEN-UP описаны повторные обследования 10 % пациентов из оригинальных когорт исследований ANCHOR и MARINA, при этом через семь лет после начала проведения указанных клинических исследований отмечено снижение остроты зрения (потеря 8,6 буквы от начальной). Полученные данные не могут быть напрямую транслированы в рутинную клиническую практику в связи с наличием критериев включения и исключения пациентов, протоколов введения препаратов и др. Изучение эффективности терапии и экономических затрат в режиме real-life позволяет оптимизировать лечение пациентов с неоваскулярной формой ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, клинические исследования, анти-VEGF терапия, ранибизумаб, афлиберцепт.

В последние годы с внедрением в клиническую практику афлиберцепта изменились подходы к оценке результатов как клинических, так и real-life исследований. В большинстве стран ранибизумаб и афлиберцепт лицензированы для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и окклюзии вен сетчатки: афлиберцепт – только для лечения окклюзии центральной вены сетчатки, а ранибизумаб – для лечения диабетического макулярного отека [6, 16, 30]. Во многих клинических исследованиях отмечено улучшение остроты зрения в краткосрочном и среднесрочном периоде наблюдения после инъекций анти-VEGF препаратов у пациентов с неоваскулярной формой ВМД [7, 19, 24, 30]. По-

добный результат был достигнут в результате двухлетней терапии бевасцизумабом, ранибизумабом или афлиберцептом с фиксированным режимом или приемом препаратов *pro re nata* (лат.: по необходимости) [17, 20, 24].

Существуют ограниченные данные об отдаленной эффективности применения анти-VEGF препаратов при неоваскулярной форме ВМД, посвященные главным образом ранибизумабу [22, 26, 28, 29, 36, 37]. Отмечено, что у значительной части пациентов улучшение остроты зрения в первые один-два года терапии в дальнейшем может нивелироваться. В рамках расширенного клинического исследования HORIZON в режиме open-label изучали эффективность интравит-

Будзинская М.В. – д.м.н., зав. отделом клинических исследований в офтальмологии, зам. директора по научной работе, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Плюхова А.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com

Шеланкова А.В. – младший научный сотрудник, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

Кузнецов А.В. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: Lost06@yandex.ru

Андреева И.В. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: ira.gur@mail.ru

треальных инъекций ранибизумаба в течение дополнительного двухлетнего периода наблюдения среди пациентов, участвовавших ранее в двухлетних исследованиях ANCHOR, MARINA и FOCUS. Расширенное исследование включало 361 пациента, а его результаты показали, что через 4 года после начала терапии в большинстве случаев острота зрения, достигнутая в первые месяцы после начала анти-VEGF терапии, была утеряна [37]. Наибольший семилетний период наблюдения за пациентами, получавшими в качестве терапии ранибизумаб, описан в рамках исследований ANCHOR, MARINA и HORIZON (SEVEN-UP). Авторы повторно обследовали 65 из 357 пациентов, рандомизированных для приема ранибизумаба в исследованиях ANCHOR и MARINA, а также принимавших участие в исследовании HORIZON в течение двух лет. Для данной группы пациентов показана потеря в среднем 8,6 буквы от начальной остроты зрения, а также прогрессирующее снижение зрения на одном из глаз. 46 % повторно обследованных пациентов получали анти-VEGF терапию на момент исследования [29].

Безопасность 0,5 мг ранибизумаба при неоваскулярной форме ВМД в долгосрочном периоде наблюдения оценивали в исследовании SECURE, с дополнительным двухлетним периодом наблюдения после завершения 12-месячной терапии в рамках двух других исследований, EXCITE и SUSTAIN. Согласно полученным результатам, несмотря на прием ранибизумаба отмечалось снижение средней максимально скорректированной остроты зрения по сравнению с базовым уровнем [36]. В рамках проведенного real-life исследования Pushport и соавт. сообщили, что 50 % из 110 пациентов с неоваскулярной формой ВМД и средним сроком наблюдения 4 года, получавших ранибизумаб, сохранили остроту зрения на уровне 0,3 [26]. Согласно Rasmussen и соавт., у 192 пациентов с неоваскулярной формой ВМД сохраняется стабильная острота зрения, равная 0,33 (6/18) и выше, в течение 4 лет наблюдения [28].

Новые достижения в области молекулярной генетики в последние годы способствовали реализации идеи персонализированной медицины на основе генетического тестирования в офтальмологии. Риск манифестирования ВМД в настоящее время ассоциирован с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и редкими вариантами более чем 20 генов [9, 13, 24, 35]. Вместе с тем данные о существовании фармакогенетических взаимодействий между этими вариантами генов в отношении анти-VEGF терапии остаются про-

тиворечивыми, а исследований в данной области недостаточно [1, 2, 15, 21, 41].

Одним из немногих исследований, посвященных долгосрочным результатам наблюдения за пациентами с неоваскулярной формой ВМД, получавших в качестве терапии бевасцизумаб в режиме real-life исследования, а также оценки потенциальных фармакогенетических взаимодействий стала работа Beykin и соавт. [4]. В работу включено 67 пациентов из 128, которые получали анти-VEGF терапию в рамках предшествующего исследования в течение 4 лет. Согласно полученным результатам, средние значения остроты зрения через 24 мес. после начала лечения соответствуют таковым в клинических исследованиях ANCHOR и MARINA [7, 30]. Вместе с тем авторы отмечают, что через 5 лет наблюдения данное улучшение остроты зрения было утрачено. Конечный анализ остроты зрения в подгруппах показал ее ухудшение у пациентов с начальной остротой зрения 0,4 и выше. При измерении толщины макулы отмечено ее утончение в начальном периоде исследования с дальнейшим утолщением через 2 года наблюдения и увеличением степени выраженности атрофических изменений [4].

В рамках исследования HORIZON, представляющего собой расширенное четырехлетнее наблюдение за пациентами из исследований ANCHOR и MARINA, отмечено поэтапное снижение остроты зрения в первые 2 года наблюдений. В исследовании SEVEN-UP описаны повторные обследования 10 % пациентов из оригинальных когорт исследований ANCHOR и MARINA, при этом через 7 лет после начала их проведения отмечено снижение остроты зрения на 8 строчек [29]. Среди факторов, оказывающих влияние на снижение остроты зрения, выделяют недостаточное или избыточное лечение, ослабление терапевтического эффекта (тахифилаксия или резистентность), а также развитие рубцевания и атрофии макулы [4].

В работе Beykin и соавт. пациентам не проводили начальную анти-VEGF терапию в фиксированном режиме, в отличие от таковых в исследовании SEVEN-UP [29]. Более того, в ряде случаев предшествующим лечением было проведение фотодинамической терапии, а также переключение на терапию ранибизумабом [4]. В исследовании SECURE показано, что недостаточное лечение может быть ассоциировано с худшим функциональным результатом по сравнению с исходной остротой зрения у пациентов через 3 года после начала терапии [36]. Наилучшие функциональные результаты в исследовании SEVEN-UP описаны для пациентов с квартилем с высокими значениями анти-VEGF терапии. Отмечено,

что низкая частота (1,6 в год) интравитреальных инъекций в исследовании HORIZON связана со снижением средней остроты зрения при оценке конечных результатов [29], при этом среднее число интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов со стабильными или увеличенными значениями остроты зрения на момент последнего осмотра (в среднем 4,2 инъекции) было ниже, чем у пациентов с худшими функциональными результатами (в среднем 4,9 инъекции) [37].

В рамках real-life исследования S. Pushpoth и соавт. сообщают о количестве инъекций в течение 12 и 48 мес. (5,8 и 13,7 соответственно), в среднем 3,4 инъекции в год. В работе у 50 % пациентов отмечена острота зрения 0,3 и выше через 4 года после начала терапии [26]. А. Rasmussen и соавт., используя стратегию трех начальных ежемесячных интравитреальных инъекций ранибизумаба с дальнейшей средней частотой 5,5 инъекции в год в течение 4 лет наблюдения, сообщают о стабильной базовой и финальной остроте зрения, соответствующей 0,3 [28]. В работе G. Beykin и соавт. аналогичный алгоритм анти-VEGF терапии применен в отношении бевасцизумаба, что соответствовало частоте 5,4 инъекции в год [4]. Результаты данного real-life исследования сопоставимы с аналогичным снижением остроты зрения у пациентов на третьем году наблюдения в многоцентровом открытом исследовании HORIZON и многоцентровом когортном исследовании SEVEN-UP, а также с начальными и конечными значениями остроты зрения из других исследований [26, 28, 29, 37]. В долгосрочном периоде наблюдения результаты терапии бевасцизумабом аналогичны таковым при лечении ранибизумабом [4].

Толерантность или тахифилаксия к анти-VEGF препаратам играют роль в снижении долгосрочного эффекта от лечения. Для экстраокулярных объектов показана потеря или снижение эффективности анти-VEGF терапии [8, 13, 38]. Аналогичный феномен описан и для анти-VEGF терапии при неоваскулярной форме ВМД [31], при этом его частота в интервале от 14 до 24 мес. наблюдения составила от 2 до 10 % [11, 12]. В работе G. Beykin и соавт. показана зависимость снижения остроты зрения на третий год терапии от утолщения макулярной области. Вместе с тем утолщение макулы сопровождалось уменьшением объема интравитреальной жидкости и повышенной частотой образования рубцов в макулярной области. Эти данные свидетельствуют о том, что недостаточная блокада VEGF в связи с низкой частотой интравитреальных инъекций играет роль в снижении конечной остроты зрения пациентов [4].

Другой потенциальной причиной потери остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения служит развитие атрофических изменений в макуле. Подобная атрофия может быть вызвана как первичным прогрессированием макулярной дегенерации, ассоциированной с ВМД, так и вторичным изменением по отношению к наличию и регрессии хориоидальной неоваскуляризации. Описана гипотеза об ускорении атрофии макулы под действием антител к VEGF: длительное подавление VEGF, выступающего в качестве нейронального протективного фактора, может влиять на состояние сетчатки [4]. В исследовании SEVEN-UP при обследовании 57 из 58 (98 %) глаз методом аутофлуоресценции выявлена макулярная атрофия. Показано, что снижение остроты зрения ассоциировано как с увеличением площади атрофии макулы, так и наличием субфовеолярной макулярной атрофии [29]. По данным исследования CATT, более высокая частота развития атрофии макулы отмечена в группе пациентов с ежемесячным введением анти-VEGF препаратов по сравнению с группой PRN [24]. В real-life исследовании G. Beykin и соавт. при изучении наличия связи между эллипсоидной зоной фоторецепторов в центральной макулярной зоне по данным оптической когерентной томографии истончение и атрофия макулярной области были ассоциированы с худшими долгосрочными функциональными результатами [4].

Согласно данным G. Beykin и соавт., существует корреляция между наличием ассоциированной с ВМД аллели в гене *CFH* и худшими параметрами толщины макулярной области [4]; показана ассоциация данного SNP с худшими функциональными результатами лечения неоваскулярной формы ВМД [15, 23]. В рамках клинических исследований CATT и IVAN отмечено, что наличие аллелей, связанных с повышенным риском развития ВМД, не влияет на выраженность ответа на анти-VEGF терапию в течение одного года наблюдения [15, 23], однако срок наблюдения был меньшим, чем в real-life исследовании G. Beykin и соавт. J. Kanoff и соавт. в своей обзорной статье на основании предыдущих работ заключили, что наличие аллели C в локусе Y402H гена *CFH* увеличивает как риск развития дегенерации макулы у пациента, так и худший ответ на анти-VEGF терапию. Для подтверждения полученных данных, по мнению авторов, требуются дополнительные исследования [5, 18, 21, 39].

Внедрение в клиническую практику афлиберцепта привело к необходимости пересмотра интерпретации данных клинических и real-life исследований эффективности анти-VEGF препаратов и проведения постмаркетинговых исследований.

Вместе с тем доступны лишь единичные работы, посвященные применению афлиберцепта у данной группы пациентов. В работе М.К. Schmid и соавт. проводили оценку терапевтической эффективности и экономической целесообразности при назначении ранибизумаба и афлиберцепта в режиме PRN [17, 32]. Полученные данные не выявили различий в функциональных результатах, частоте инъекций и стоимости лечения [33].

Эффективность ранибизумаба и афлиберцепта описана в большом количестве работ, посвященных оценке результатов клинических исследований [25, 32, 40]. Помимо клинической эффективности проводили оценку и экономической целесообразности назначения препаратов [3, 27]. В 2013 г. S.S. Johnston и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа паттернов анти-VEGF терапии первой линии у пациентов с неоваскулярной формой ВМД, согласно которым различий между частотой введения ранибизумаба и афлиберцепта нет [20]. Проведение клинических исследований и сопоставление их с данными, полученными в режиме real-life, с последующими публикациями результатов долгосрочных наблюдений за пациентами на фоне проводимой анти-VEGF терапии на сегодняшний день относится к приоритетным задачам в практической офтальмологии [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., Islam A.F., Guymer R.H., Baird P.N. Genetic influences on the outcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (8). 1641–1648.
2. Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., Makalic E., Schmidt D.F., Sandhu S.S. et al. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (1). 115–121.
3. Afibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 294, guidancenice.org.uk/ta294. 2013. ISBN 978-1-4731-0234-7.
4. Beykin G., Grunin M., Averbukh E., Banin E., Hemo Y., Chowers I. Bevacizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in the setting of a clinic: “real life” long-term outcome // *BMC Ophthalmol*. 2015. 15. 39.
5. Brantley M.A., Jr, Fang A.M., King J.M., Tewari A., Kymes S.M., Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab // *Ophthalmology*. 2007. 114. (12). 2168–2173.
6. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., Soubrane G., Heier J.S., Kim R.Y. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med*. 2006. 355. (14). 1432–1444.
7. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., Sy J.P., Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study // *Ophthalmology*. 2009. 116. (1). 57–65.
8. Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C., Galetta S.L., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H., O'Connor P.W., Phillips J.T., Polman C.H., Radue E.W., Rudick R.A., Stuart W.H., Lublin F.D., Wajgt A., Weinstock-Guttman B., Wynn D.R., Lynn F., Panzara M.A. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL // *Neurology*. 2007. 69. (14). 1391–1403.
9. Chowers I., Cohen Y., Goldenberg-Cohen N., Vicuna-Kojchen J., Lichtinger A., Weinstein O., Pollack A., Axer-Siegel R., Hemo I., Averbukh E., Banin E., Meir T., Lederman M. Association of complement factor H Y402H polymorphism with phenotype of neovascular age related macular degeneration in Israel // *Mol. Vis*. 2008. 14. 1829–1834.
10. Ding X., Patel M., Chan C.C. Molecular pathology of age-related macular degeneration // *Prog. Retin. Eye Res*. 2009. 281. 1–18.
11. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab // *Br. J. Ophthalmol*. 2012. 96. (1). 21–23.
12. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration // *Retina*. 2009. 29. (6). 723–731.
13. Fox E.J., Vartanian T.K., Zamvil S.S. The immunogenicity of disease-modifying therapies for multiple sclerosis: clinical implications for neurologists // *Neurologist*. 2007. 13. (6). 355–362.
14. Fritsche L.G., Chen W., Schu M., Yaspan B.L., Yu Y., Thorleifsson G., Zack D.J., Arakawa S., Cipriani V., Ripke S. et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration // *Nat. Genet*. 2013. 45. (4). 433–439.
15. Hagstrom S.A., Ying G.S., Pauer G.J., Sturgill-Short G.M., Huang J., Callanan D.G., Kim I.K., Klein M.L., Maguire M.G., Martin D.F. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) // *Ophthalmology*. 2013. 120. (3). 593–599.
16. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Korobelnik J.F., Kaiser P.K., Nguyen Q.D., Kirchhof B., Ho A., Ogura Y., Yancopoulos G.D., Stahl N., Vitti R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Groetzbach G., Sommerauer B., Sandbrink R., Simader C., Schmidt-

Erfurth U. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2012. 119. (12). 2537–2548.

17. Holz F.G., Amoaku W., Donate J., Guymer R.H., Kellner U., Schlingemann R.O., Weichselberger A., Staurenghi G. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study // *Ophthalmology*. 2011. 118. (4). 663–671.

18. Imai D., Mori K., Horie-Inoue K., Gehlbach P.L., Awata T., Inoue S., Yoneya S. CFH, VEGF, and PEDF genotypes and the response to intravitreal injection of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration // *J. Ocul. Biol. Dis. Inform.* 2010. 3. (2). 53–59.

19. Investigators I.S., Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A., Downes S.M., Lotery A.J., Wordsworth S., Reeves B.C. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial // *Ophthalmology*. 2012. 119. (7). 1399–1411.

20. Johnston S.S., Wilson K., Huang A., Smith D., Varker H., Turpcu A. Retrospective analysis of first-line anti-vascular endothelial growth factor treatment patterns in wet age-related macular degeneration // *Adv. Ther.* 2013. 30. (12). 1111–1127.

21. Kanoff J., Miller J. Pharmacogenetics of the treatment response of age-related macular degeneration with ranibizumab and bevacizumab // *Semin. Ophthalmol.* 2013. 28. (5–6). 355–356.

22. Kruger Falk M., Kemp H., Sorensen T.L. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. 155. (1). 89–95.

23. Lotery A.J., Gibson J., Cree A.J., Downes S.M., Harding S.P., Rogers C.A., Reeves B.C., Ennis S., Chakravarthy U. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN study // *Ophthalmology*. 2013. 120. (12). 2637–2643.

24. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., Ying G.S., Jaffe G.J., Grunwald J.E., Toth C., Redford M., Ferris F.L. 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results // *Ophthalmology*. 2012. 119. (7). 1388–1398.

25. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. 27. (7). 1465–1475.

26. Pushpoth S., Sykakis E., Merchant K., Browning A.C., Gupta R., Talks S.J. Measuring the benefit of 4 years of intravitreal ranibizumab treatment

for neovascular age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmol.* 2012. 96. (12). 1469–1473.

27. Raftery J., Clegg A., Jones J., Tan S.C., Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness // *Br. J. Ophthalmol.* 2007. 91. (9). 1244–1246.

28. Rasmussen A., Bloch S.B., Fuchs J., Hansen L.H., Larsen M., Lacour M., Lund-Andersen H., Sander B. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (12). 2630–2636.

29. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) // *Ophthalmology*. 2013. 120. (11). 2292–2299.

30. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* 2006. 355. (14). 1419–1431.

31. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? // *Ophthalmology*. 2008. 115. (12). 2199–2205.

32. Schmid M.K., Bachmann L.M., Fas L., Kessels A.G., Job O.M., Thiel M.A. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis // *Br. J. Ophthalmol.* 2015. 99. (2). 141–146.

33. Schmid M.K., Reich O., Faes L., Boehni S.C., Bittner M., Howell J.P., Thiel M.A., Signorell A., Bachmann L.M. Comparison of outcomes and costs of ranibizumab and aflibercept treatment in real-life // *PLoS One*. 2015. 10. (8). e0135050.

34. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., Brown D.M., Chong V., Nguyen Q.D., Ho A.C., Ogura Y., Simader C., Jaffe G.J., Slakter J.S., Yancopoulos G.D., Stahl N., Vitti R., Berliner A.J., Soo Y., Anderesi M., Sowade O., Zeitz O., Norenberg C., Sandbrink R., Heier J.S. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies // *Ophthalmology*. 2013. 121. (1). 193–201.

35. Seddon J.M., Yu Y., Miller E.C., Reynolds R., Tan P.L., Gowrisankar S., Goldstein J.I., Triebwasser M., Anderson H.E., Zerbib J., Kavanagh D., Souied E., Katsanis N., Daly M.J., Atkinson J.P., Raychaudhuri S. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration // *Nat. Genet.* 2013. 45. (11). 1366–1370.

36. Silva R., Axer-Siegel R., Eldem B., Guymer R., Kirchhof B., Papp A., Seres A., Gekkieva M., Nieweg A., Pilz S. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2013. 120. (1). 130–139.

37. Singer M.A., Awh C.C., Sadda S., Freeman W.R., Antoszyk A.N., Wong P., Tuomi L. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2012. 119. (6). 1175–1183.
38. Svenson M., Geborek P., Saxne T., Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies // *Rheumatology*. 2007. 46. (12). 1828–1834.
39. Tian J., Qin X., Fang K., Chen Q., Hou J., Li J., Yu W., Chen D., Hu Y., Li X. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population // *Pharmacogenomics*. 2012. 13. (7). 779–787.
40. Vedula S.S., Krzystolik M.G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. (2). CD005139
41. Zhao L., Grob S., Avery R., Kimura A., Pieramici D., Lee J., Rabena M., Ortiz S., Quach J., Cao G., Luo H., Zhang M., Pei M., Song Y., Tornambe P., Goldbaum M., Ferreyra H., Kozak I., Zhang K. Common variant in VEGFA and response to anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration // *Curr. Mol. Med.* 2013. 13. (6). 929–934.

COMPARISON OF CLINICAL AND REAL-LIFE TRIALS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTI-VEGF THERAPY FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Mariya Victorovna BUDZINSKAYA, Anna Anatolevna PLYUKHOVA,
Aleksandra Vadimovna SHELANKOVA, Aleksey Vitalievich KUZNETSOV,
Irina Valentinovna ANDREEVA

*Scientific Research Institute of Eye Diseases
119021, Moscow, Rossolimo str., 11, bldg. A, B*

In recent years, the approaches to assessing results have been changed in both clinical and real life trials with the introduction of Aflibercept to clinical practice. In most countries, ranibizumab and aflibercept are licensed for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). The assessment of the treatment effectiveness and economic cost was carried out within the frame of different clinical trials with existing strict limitations. The article reviews the results of studies conducted in various clinical trials. Data on long-term follow-up after anti-VEGF therapy for neovascular AMD form, especially in real-life studies, are limited. In the framework of the HORIZON study, representing an extended four-year follow-up of ANCHOR and MARINA patients, the gradual reduction in visual acuity has been revealed in the first 2 years of follow-up period. The re-examination of 10 % of patients from the initial ANCHOR and MARINA studies has been described in the SEVEN-UP study; herewith the decrement in visual activity has been detected after 7 years on the beginning of the clinical studies examination (loss of 8.6 letters against initial letter). The data obtained can not be directly transmitted into routine clinical practice, due to the patients' inclusion and exclusion Criterion presence, protocols for the introduction of drugs, etc. A study of the therapy's effectiveness and economic cost in real time allows optimizing the treatment of patients with neovascular AMD.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, clinical trials, anti-VEGF therapy, ranibizumab, aflibercept.

Budzinskaya M.V. – doctor of medical sciences, head of clinical research in ophthalmology department, deputy director on the scientific work, e-mail: m_budzinskaya@mail.ru
Plyukhova A.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: anna.plyukhova@gmail.com
Shelankova A.V. – junior researcher, e-mail: shelankova_aleks@mail.ru
Kuznetsov A.V. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: Lost06@yandex.ru
Andreeva I.V. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: ira.gur@mail.ru