УДК 617.73:575.173.015.3

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

DOI: 10.15372/SSMJ20190301

Владимир Иосифович КОНЕНКОВ<sup>1</sup>, Алла Владимировна ШЕВЧЕНКО<sup>1</sup>, Виктор Федорович ПРОКОФЬЕВ<sup>1</sup>, Вадим Валерьевич КЛИМОНТОВ<sup>1</sup>, Дмитрий Валерьевич ЧЕРНЫХ<sup>2</sup>, Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ<sup>2</sup>, Александр Николаевич ТРУНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Новосибирский филиал 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Цель исследования - поиск высокоинформативных генетических критериев персонализированного прогноза при наличии самых ранних слабо выраженных клинических признаков развития патологии органов зрения. Материал и методы. Представлены результаты иммуногенетического обследования 403 человек, среди которых 102 пациента с возрастной макулодистрофией (ВМД) и 90 человек с диабетической ретинопатией (ДР), 211 пациентов аналогичного пола и возраста в качестве контрольных групп сравнения. В данных группах проведен анализ полиморфизма регуляторных регионов генов цитокинов TNFA (rs361525, rs1800629 и rs1800630), IL1B (rs1143627), IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795), IL10 (rs1800872, rs1800872), гена фактора роста эндотелия сосудов VEGF (rs3025039, rs699947), генов матриксных металлопротеиназ MMP (rs2438650, rs3025058, rs3918242). Результаты и их обсуждение. При сопоставлении частот встречаемости используемых комбинированных генетических признаков в сопоставимых группах с наличием или отсутствием ВМД выявляются две группы показателей: одна - с преимущественной частотой распространена среди пациентов с ВМД, другая – лишь среди лиц пожилого возраста с отсутствием клинических и инструментальных признаков заболевания. Напротив, среди пациентов с наличием ДР отмечается значительное преобладание признаков, позитивно ассоциированных с развитием патологии, над негативно ассоциированными показателями. Выявленные генетические признаки указывают на преимущественно воспалительный характер патологического процесса при ДР, в отличие от патогенеза ВМД, в котором преобладают дегенеративные процессы и фиброгенез. Заключение. Полученные нами результаты генетических исследований демонстрируют возможность персонифицировать предрасположенность значительной части пациентов пожилого возраста к развитию заболеваний глаз микроангиопатического или дегенеративного генеза с целью проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, гены цитокинов, ген фактора роста эндотелия сосудов, гены матриксных металлопротеиназ.

**Коненков В.И.** – д.м.н., проф., академик РАН, зав. лабораторией клинической иммуногенетики, научный руководитель, e-mail: vikonenkov@gmail.com, ORCID.org/0000-0001-7385-6270

**Шевченко А.В.** – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, e-mail: shalla64@mail.ru, ORCID.org/0000-0001-5898-950X

**Прокофьев В.Ф.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, e-mail: vf\_prok@mail.ru, ORCID.org/0000-0001-7290-1631

**Климонтов В.В.** – д.м.н., проф. РАН, зав. лабораторией эндокринологии, зам. руководителя филиала по научной работе, e-mail: klimontov@mail.ru, ORCID.org/0000-0002-5407-8722

**Черных Д.В.** – к.м.н., врач-офтальмолог, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, ORCID.org/0000-0002-3173-7748

**Черных В.В.** – д.м.н., проф., директор, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, ORCID.org/0000-0002-7623-3359

**Трунов А.Н.** – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: trunov1963@yandex.ru, ORCID.org/0000-0002-7592-8984

Возрастная макулярная дистрофия (ВМД) является третьей по распространенности среди причин потери зрения и инвалидизации пациентов, что, вероятно, можно связать с увеличением продолжительности жизни населения [16]. Семейные и близнецовые исследования показали наличие факта наследственной предрасположенности к развитию ВМД, а Международный консорциум по геномике (IAMDGC) обобщил данные полногеномных исследований в этой области и сообщил о 34 независимых локусах риска развития ВМД, что в совокупности объясняет около 50 % наследственных рисков его возникновения [10]. Среди наиболее сильно ассоциированных с ВМД определены локус фактора комплемента Н (CFH) на хромосоме 1g32 и участок на хромосоме 10q26, содержащий два гена: ARMS2 (agerelated maculopathy susceptibility protein 2 – белок, ассоциированный с макулярной дегенерацией) и HTRA1, кодирующий сериновую протеазу семейства трипсинов [11]. Наименее изучен вопрос об ассоциированности ВМД с полиморфными вариантами участков генов таких регуляторных факторов ангиогенеза, ремоделирования соединительной ткани и воспаления, как цитокины, факторы роста и металопротеиназы [6].

Изучение генетических основ развития диабетической ретинопатии (ДР) имеет длительную историю, начиная с семейных и близнецовых исследований, выявивших однотипное наследование в 68 и 95 % случаев при сахарном диабете 1 и 2 типа соответственно [13]. В ней периодически менялись акценты с преимущественного внимания к исследованию различных моделей наследования, изучению ассоциированности с кандидатными генами, проведению полногеномных исследований. Наибольшее внимание исследователей привлекли такие гены, как ген ангиотензин-I-превращающего фермента (AGE), ген рецептора ангиотензина II типа 1, ген ангиотензиногена, ген ингибитора активатора плазминогена-1, гены α2β1 интегрина, ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом у, ген синтазы-3 оксида азота (NOS3), ген фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ген альдозоредуктазы (ALR2), ген рецептора для AGE (RAGE), ген переносчика глюкозы-1, ген трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и ряд других полиморфных генов [15].

Генетические факторы могут в совокупности объяснить от 25 до 50 % наследственной компоненты заболевания [17]. Однако как в первом, так и во втором случае развития офтальмопатологии практически исключено наличие всех этих по отдельности ассоциированных с заболеванием вариантов полиморфных генов в геноме одного пациента, что существенно снижает практиче-

скую прогностическую значимость выявления таких генотипов и ставит вопрос о поиске комбинированных генотипов, наличие которых у конкретного индивида обеспечивает у него высокую вероятность (желательно не менее 95 %) развития того или иного заболевания. Другими словами, необходимо продолжать поиск высокоинформативных критериев персонализированного прогноза при наличии самых ранних слабо выраженных клинических признаков развития патологии органов зрения.

С этой целью нами проведено исследование частоты встречаемости в группах пациентов с ВМД и ДР и в соответствующих контрольных репрезентативных группах комбинированных генетических признаков, включающих в себя варианты полиморфных участков генов цитокинов как факторов, белковые продукты которых принимают активное участие в процессах ангиогенеза, фиброгенеза и воспаления. Частотные характеристики наличия в геноме пациентов этих генетических комбинаций подвергались тщательному статистическому анализу с использованием специальных компьютерных программ для исключения слабодостоверных и ошибочных результатов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены результаты иммуногенетического обследования 403 человек, среди которых 102 пациента с возрастной макулодистрофией и 90 человек с диабетической ретинопатией, а также 211 пациентов аналогичного пола и возраста в качестве групп сравнения. В исследование включен 201 пациент с сахарным диабетом (СД) 2 типа (156 женщин и 45 мужчин), европеоидного происхождения, в возрасте 43-70 лет, считающие себя и своих родителей русскими. Критериями исключения являлись наличие клинических или лабораторных признаков СД 1 типа, признаки других специфических типов СД, аутоиммунные и опухолевые процессы любой локализации, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органов зрения, первичная открытоугольная глаукома, увеит, лечение локальными или системными ингибиторами ангиогенеза в течение трех месяцев перед исследованием. Пациенты разделены на две группы: без признаков диабетической ретинопатии (111 человек) и с диабетической ретинопатией (90 человек).

Диагноз ДР выставлялся специалистами Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова на основании обследования, включавшего визометрию, периметрию, бинокулярную офтальмоскопию с использованием налобного офтальмоскопа Heine

Omega 200 («HEINE Optotechnik», Германия) и линзы 20 дптр, щелевой лампы Karl Zeiss SL 115 Classic («Zeiss AG», Германия) и линзы Ocular MaxField («Ocular Instruments», США) 78 дптр, двухмерное ультразвуковое сканирование на установке Tomey UD 1000 («Tomey Corporation», Япония).

Помимо этого, в исследование включены 202 пациента, также прошедших диагностическое обследование на базе Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. Они разделены на две группы: 102 пациента с наличием возрастной макулярной дегенерации и 100 человек аналогичного возраста с ее отсутствием, которые являлись группой сравнения в данном блоке исследований. Критерием включения в основную группу пациентов являлись наличие диагноза ВМД и возраст старше 60 и менее 70 лет, количество женщин составило 82, мужчин -20, средний возраст  $-64,19 \pm 1,03$  года. Критерием включения в группу сравнения явилось отсутствие у пациентов диагноза ВМД, количество женщин в группе – 82, мужчин – 18, средний возраст – 59,92 ± 0,77 года. Критерием исключения для обеих групп являлось наличие у пациентов острых и обострения хронических воспалительных заболеваний органа зрения, глаукомы, увеита различной этиологии, полной осложненной катаракты, отслойки сетчатки, рубеоза радужки. Также из исследования исключались пациенты с СД, аутоиммунными и опухолевыми процессами любой локализации. Диагноз ВМД выставлен на основании стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, оптическую когерентную томографию макулярной области.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией 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» и одобрено комитетами по биомедицинской этике НИИ клинической и экспериментальной лимфологии и Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова. У всех пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала, а также использование данных исследования в научных целях.

Исследовали полиморфизм регуляторных регионов генов цитокинов (*TNFA* –238 A/G (rs361525), –308 A/G (rs1800629) и –863 C/A (rs1800630), *IL1B* –31 C/T (rs1143627), *IL4* –590 C/T (rs2243250), *IL6* –174 C/G (rs1800795),

IL10 –592 C/A (rs1800872), IL10 –1082 A/G (rs1800872)), VEGF (VEGF +936 C/T (rs3025039), VEGF –2578 C/A (rs699947)), матриксных металлопротеиназ MMP2 T/C (rs2438650), MMP3 5A/6A (rs3025058), MMP9 C/T (rs3918242). Исследования полиморфизма осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих тест-систем на основе интеркалирующего красителя SYBR GreenI («Литех», Россия) и методом ТаqМап зондов («Синтол», Россия) на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирм-производителей и как описано нами ранее [5, 7].

При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR) и его 95%-й доверительный интервал (95 % СІ), а также величину диагностического коэффициента (DK) и специфичность генетических маркеров (Sp) [1, 2, 4]. Расчет величины OR и 95 % CI проводили по методу Вульфа - Холдейна, который допускает определять OR по таблице 2 × 2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение «ноль» [1, 14]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двухстороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [3]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что при сопоставлении частот встречаемости используемых комбинированных генетических признаков в сопоставимых группах с наличием или отсутствием ВМД выявляются две группы таких показателей. Одна из этих групп с преимущественной частотой (уровень достоверности различий двухстороннего критерия Фишера p < 0.01) распространена среди пациентов с ВМД, тогда как другая, и более выраженная по численности, группа признаков оппозитно распространена лишь среди лиц пожилого возраста с отсутствием клинических и инструментальных признаков заболевания. Обращает на себя внимание высокая специфичность выявления этих конституциональных признаков, которая колеблется в интервале от 97 до 99 % (табл. 1).

Кроме того, эти группы признаков значительно различаются по качественному составу самих генетических компонент. Так, если среди позитивно ассоциированных с развитием ВМД признаков генотип TNFA в полиморфной пози-

**Таблица 1** Комбинированные генотипы, позитивно и негативно ассоциированные с развитием ВМД

Комбинация полиморфизмов         Генотип         № № № № № № № № № № № № № № № № № № №								
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592         CC-TT-GC-CC         9,80         1,00         10,76         1,35-85,72         99,00         9,9           TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-174:IL10-592         CC-GG-TT-GC-CC         9,80         1,00         10,76         1,35-85,72         99,00         9,9           IL1B-31:IL10-1082:IL10-592         TT-GG-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592         CC-GG-GG-TT-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:IL1B-31:IL10-592         CC-TT-CC         18,63         6,00         3,59         1,37-9,41         94,00         4,9           Pesucmenmhocmb к развитию ВМД (негативная ассоциация)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG	Комбинация полиморфизмов	Генотип		Контроль, %	OR	%	dS	DK
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592         CC-GG-TT-GC-CC         9,80         1,00         10,76         1,35-85,72         99,00         9,9           IL1B-31:IL10-1082:IL10-592         TT-GG-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592         CC-GG-GG-TT-CC         18,63         6,00         3,59         1,37-9,41         94,00         4,9           Pesucmenmocmb к развитию ВМД (негативная ассоциция)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-CA	Предрасположенность	к развитию ВМД (по	зитивн	іая ассо	оциаци	ія)		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592         TT-GG-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592         CC-GG-GG-TT-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:IL1B-31:IL10-592         CC-TT-CC         18,63         6,00         3,59         1,37-9,41         94,00         4,9           Pesucmeнтность к развитию ВМД (негатшеная ассоциция)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-CA	TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-TT-GC-CC	9,80	1,00	10,76	1,35-85,72	99,00	9,9
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-31:IL10-592         CC-GG-GG-TT-CC         13,73         3,00         5,14         1,43-18,50         97,00         6,6           TNF-863:IL10-31:IL10-592         CC-TT-CC         18,63         6,00         3,59         1,37-9,41         94,00         4,9           Peзиствентность к развитию ВМД (негативная ассоциация)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,5           TN	TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TT-GC-CC	9,80	1,00	10,76	1,35-85,72	99,00	9,9
TNF-863:IL1B-31:IL10-592         CC-TT-CC         18,63         6,00         3,59         1,37-9,41         94,00         4,9           Резиствентность к развитию ВМД (негативная ассоциация)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98	IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	TT-GG-CC	13,73	3,00	5,14	1,43-18,50	97,00	6,6
Резистентность к развитию ВМД (негативная ассоциация)           TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082          CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592	CC-GG-GG-TT-CC	13,73	3,00	5,14	1,43-18,50	97,00	6,6
TNF-863:IL10-1082         CA-AG         4,90         17,00         0,25         0,09-0,71         95,10         -5,4           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02	TNF-863:IL1B-31:IL10-592	CC-TT-CC	18,63	6,00	3,59	1,37-9,41	94,00	4,9
TNF-863:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-38:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-38:IL10-592         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-38:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10 <td< td=""><td>Резистентность к ра</td><td>азвитию ВМД (негап</td><td>пивная</td><td>ассоци</td><td>ация)</td><td></td><td></td><td></td></td<>	Резистентность к ра	азвитию ВМД (негап	пивная	ассоци	ация)			
TNF-863:TNF-38:IL10-1082         CA-GG-AG         3,92         16,00         0,21         0,07-0,67         96,08         -6,1           TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-308:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-38:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-C-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,0	TNF-863:IL10-1082	CA-AG	4,90	17,00	0,25	0,09-0,71	95,10	-5,4
TNF-863:TNF-308:IL10-592         CA-GG-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-308:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00	TNF-863:TNF-308:IL10-1082	CA-GG-AG	3,92	16,00	0,21	0,07-0,67	96,08	-6,1
IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-AA-CA         2,94         13,00         0,20         0,06-0,74         97,06         -6,5           TNF-863:TNF-308:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-308:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98	TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CA-GG-AG	3,92	16,00	0,21	0,07-0,67	96,08	-6,1
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082         CA-GG-GG-AG         2,94         15,00         0,17         0,05-0,61         97,06         -7,1           TNF-863:TNF-308:TNF-308:TNF-238:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98	TNF-863:TNF-308:IL10-592	CA-GG-CA	2,94	13,00	0,20	0,06-0,74	97,06	-6,5
TNF-863:TNF-308:TNF-308:IL10-592         CA-GG-GG-CA         1,96         11,00         0,16         0,03-0,75         98,04         -7,5           TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98	IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-AA-CA	2,94	13,00	0,20	0,06-0,74	97,06	-6,5
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082         CA-GG-CC-AG         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082	CA-GG-GG-AG	2,94	15,00	0,17	0,05-0,61	97,06	-7,1
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         CC-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CA-GG-GG-CA	1,96	11,00	0,16	0,03-0,75	98,04	-7,5
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	CA-GG-CC-AG	0,98	9,00	0,10	0,01-0,81	99,02	-9,6
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         GG-CC-GC-AA-CA         0,98         9,00         0,10         0,01-0,81         99,02         -9,6           TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-CC-AA-CA	0,98	9,00	0,10	0,01-0,81	99,02	-9,6
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AA-CA	0,98	9,00	0,10	0,01-0,81	99,02	-9,6
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592         CC-GC-AA-CA         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592         CA-GG-GG-AG-CC         0,98         10,00         0,09         0,01-0,71         99,02         -10,1           TNF-863:IL10-1082:IL10-592         CA-AG-CC         0,98         11,00         0,08         0,01-0,63         99,02         -10,5	TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-GC-AA-CA	0,98	9,00	0,10	0,01-0,81	99,02	-9,6
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592       CA-GG-GG-AG-CC       0,98       10,00       0,09       0,01-0,71       99,02       -10,1         TNF-863:IL10-1082:IL10-592       CA-AG-CC       0,98       11,00       0,08       0,01-0,63       99,02       -10,5	TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592	CA-GG-AG-CC	0,98	10,00	0,09	0,01-0,71	99,02	-10,1
TNF-863:IL10-1082:IL10-592 CA-AG-CC 0,98 11,00 0,08 0,01-0,63 99,02 -10,5	IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GC-AA-CA	0,98	10,00	0,09	0,01-0,71	99,02	-10,1
	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CA-GG-GG-AG-CC	0,98	10,00	0,09	0,01-0,71	99,02	-10,1
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	TNF-863:IL10-1082:IL10-592	CA-AG-CC	0,98	11,00	0,08	0,01-0,63	99,02	-10,5
	TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CA-GG-AG-CC	0,98	11,00	0,08	0,01-0,63	99,02	-10,5

*Примечание*. В таблице приведены показатели с уровнем статистической значимости различий p < 0.01.

ции -863 A/C представлен исключительно гомозиготным вариантом CC, то в группе негативно ассоциированных признаков этот генотип представлен гетерозиготным вариантом AC. Вместе с тем имеются данные о том, что редкий аллель A в этой позиции связан с низким уровнем экспрессии TNF- $\alpha$  и с низким уровнем его концентрации в сыворотке крови [18].

Сходная закономерность выявляется и при рассмотрении характера генотипа *IL10* в позиции –592 А/С. Среди пациентов с ВМД он также представлен исключительно гомозиготным вариантом СС, тогда как среди резистентных к развитию ВМД пожилых лиц – гетерозиготным вариантом АС.

Иная картина наблюдается при анализе результатов исследования частот распределения комбинированных генетических признаков, основанных на изучении полиморфизмов в регуляторных участках генов цитокинов, в репрезентативных группах пациентов с СД 2 типа с наличием или отсутствием клинических и ин-

струментальных признаков ДР (табл. 2); так, среди них отмечается значительное преобладание признаков, позитивно ассоциированных с развитием патологии органов зрения, над негативно ассоциированными признаками. С другой стороны, и в этом случае обращает на себя внимание высокий уровень специфичности отобранных в результате биоинформационного анализа признаков, который колеблется в интервале от 90 до 100 %. Однако в обеих сопоставляемых группах практически не встречается аллель А в генотипах TNFA в позиции -863 A/C, и этот генотип проявляет себя гомозиготным вариантом, ассоциированным с более высоким уровнем экспрессии генного продукта, что, вероятно, связано с преобладанием проангиогенных и провоспалительных компонент в патогенезе этого заболевания. Вместе с тем закономерности, выявленные при анализе групп с развитием ВМД, для генотипа *IL10* в позиции –592 С/А сохраняются. Преобладание гомозиготного варианта СС у пациентов с ДР сменяется наличием гетерозиготного вари-

			· ·				
		%	Контроль,	~	CI		
Комбинация полиморфизмов	Генотип	Æ,	МТР %	OR	% 2	Sp	DK
		7	Ko		95		
T )	HD /				\		
Предрасположенност	1 1					100.00	12.2
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	TC-CT-GG-CC	8,89			1,31–403,76		
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	GG-TC-CT-GG	7,78		_	1,13–355,67		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TC-GG-CC	7,78			1,13–355,67		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-TC-CT-GG-CC	7,78	_		1,13–355,67		
IL1B-31:IL4-590:IL6-174	TC-CT-GG	11,11			1,73–109,59		10,9
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-TC-GG-CC	11,11			1,73–109,59	99,10	10,9
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	GG-TC-GG-CC	10,00	_		1,52–98,41	99,10	10,5
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TC-GG-CC	10,00	0,90	12,22	1,52–98,41	99,10	10,5
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	GG-TC-CT-GG	8,89	0,90	10,73	1,32-87,50	99,10	9,9
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	GG-GG-TC-GG-CC	8,89	0,90	10,73	1,32-87,50	99,10	9,9
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	CC-TC-CT-GG	7,78	0,90	9,28	1,12-76,87	99,10	9,4
IL1B-31:IL6-174:IL10-592	TC-GG-CC	14,44	2,70	6,08	1,67-22,06	97,30	7,3
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	GG-TC-GG-CC	13,33	2,70	5,54	1,51-20,29	97,30	6,9
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	TC-CT-GG-CC	8,89	1,80	5,32	1,10-25,71	98,20	6,9
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	TC-CT-GG	11,11	2,70	4,50	1,20–16,88	97,30	6,1
IL4-590:IL6-174:IL10-592	CT-GG-CC	13,33	3,60	4,12	1,28–13,24	96,40	5,7
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-GG	10,00		4,00	1,05–15,25	97,30	5,7
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-GG	10,00	-		1,05–15,25	97,30	5,7
TNF-308:IL4-590:IL6-174	GG-CT-GG	12,22	3,60	3,72	1,14–12,13	96,40	5,3
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-CT-GG-CC	12,22	3,60		1,14–12,13	96,40	5,3
TNF-308:IL6-174:IL10-592	GG-GG-CC	21,11	8,11	3,03	1,30–7,09	91,89	4,2
IL4-590:IL6-174	CT-GG	16,67	6,31	2,97	1,15–7,65	93,69	4,2
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592	GG-GG-GG-CC	20,00		2,83	1,20–6,66	91,89	3,9
IL6-174:IL10-592	GG-CC	27,78			1,29–5,51	87,39	3,4
TNF-238:IL6-174:IL10-592	GG-GG-CC	-	12,61		1,21–5,23	87,39	3,3
TNF-863:IL6-174:IL10-592	CC-GG-CC	20,00	9,91	2,27	1,01–5,10	90,09	3,0
Pезистентность к развитию ДР (негативная ассоциация)						3,0	
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CA		18,02		0,15-0,95	92,22	-3,6
TNF-863:IL4-590:IL6-174	CC-CT-GC		18,92		0,15-0,89	92,22	-3,9
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174	CC-GG-CT-GC		17,12	_	0,13-0,91	93,33	-4.1
TNF-863:IL1B-31	CA-TT	4,44	13,51	_	0,10-0,93	95,56	-4,8
IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-AG-CA	4,44	13,51		0,10-0,93	95,56	-4,8
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-TC-GC-AG	3,33	11,71		0,10-0,93	96,67	<del>-4,8</del> <del>-5,5</del>
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CA	2,22	9,91	0,20	0,07-0,94	97,78	-6,5
TNF-863:TNF-308:IL18-31:IL4-590:IL6-174	CC-GG-TC-CT-GC	2,22	9,91	0,21	0,04-0,96	97,78	
		<del> </del>		_			-6,5
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CA	2,22	11,71	0,17	0,04-0,78	97,78	-7,2

*Примечание*. Здесь и в табл. 3 приведены показатели с уровнем статистической значимости различий p < 0.05.

анта АС в оппозитной группе с отсутствием ДР, несмотря на длительное течение СД 2 типа. Аллель А в составе сложного комбинированного гаплотипа *IL10* (1082-819-592) связана с более низким уровнем экспрессии и продукции цитокина IL-10 с противовоспалительной активностью [9].

Учитывая сходные моменты в агрегировании ряда комбинированных генетических признаков

в предрасположенности и резистентности пациентов к развитию ВМД и/или ДР, нами проведен сравнительный биоинформационный анализ характера распределения этих конституциональных признаков в группах пациентов с обоими типами офтальмопатологии, результаты которого представлены в табл. 3. Как следует из табличных данных, выявляется достаточно большое

**Таблица 3** Комбинированные генотипы, альтернативно ассоциированные с развитием ДР и ВМД

Комбинация полиморфизмов	Генотип	ДР, %	ВМД, %	OR	95 % CI	Sp	DK
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	TC-GC-GG	8,89	0,98	9,85	1,21-80,40	99,02	9,6
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-TC-GC-GG	8,89	0,98	9,85	1,21–80,40	99,02	9,6
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-TC-GC-GG	8,89	0,98	9,85	1,21–80,40		9,6
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-TC-GC-GG	8,89	0,98	9,85	1,21–80,40	99,02	9,6
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TC-GC-CC	7,78	0,98	8,52	1,03–70,64	99,02	9,0
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	TC-CT-GG	11,11	1,96	6,25	1,33–29,34	98,04	7,5
TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GG-CT-GG	14,44	2,94	5,57	1,53–29,34	97,06	6,9
TNF-308:IL18-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-GG	10,00	1,96	5,56	1,17–26,44		7,1
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-GG	10,00	1,96	5,56	1,17–26,44	_	7,1
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-CT-GG	13,33	2,94	5,08		_	6,6
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082	CA-TC-GG	8,89	1,96	4,88			6,6
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	CA-TC-GG	8,89	1,96	4,88			6,6
	CC-CT-GG-CC	8,89	1,96	4,88			6,6
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592				_			_
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	TC-CT-GG-CC	8,89	1,96	4,88		98,04	6,6
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592 TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	TC-CT-GG-CC GG-GG-TC-CT-GG	8,89	1,96	4,88		98,04	6,6
		8,89	1,96	4,88		98,04	6,6
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GC-AG-CC	12,22	2,94		1,24–17,04		6,2
IL1B-31:IL4-590:IL6-174	TC-CT-GG	11,11	2,94	4,13			5,8
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CC-TC-CT-CC	11,11	2,94	4,13		_	5,8
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CC-TC-GC-CC	11,11	2,94	4,13		_	5,8
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	GG-GG-TC-GC-CC	11,11	2,94	4,13			5,8
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-GC-AG-CC	11,11	2,94	4,13			5,8
IL4-590:IL6-174:IL10-592	CT-GG-CC	13,33	3,92	3,77	1,17–12,14	_	5,3
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	GG-TC-GC-CC	14,44	4,90	3,28	1,12–9,59	95,10	4,7
IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GC-AG-CC	16,67	5,88	3,20	1,18-8,64	94,12	4,5
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-TC-AG-CC	13,33	4,90	2,98	1,01-8,83	95,10	4,3
IL1B-31:IL6-174:IL10-592	TC-GC-CC	15,56	5,88	2,95	1,08-8,03	94,12	4,2
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	TC-AG-CC	15,56	5,88	2,95	1,08-8,03	94,12	4,2
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GG-TC-CT-CC	15,56	5,88	2,95	1,08-8,03	94,12	4,2
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GC-AG-CC	15,56	5,88	2,95	1,08-8,03	94,12	4,2
IL1B-31:IL4-590:IL10-592	TC-CT-CC	17,78	6,86	2,93	1,15-7,50	93,14	4,1
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-GG	16,67	6,86	2,71	1,05-7,00	93,14	3,9
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592	CC-GG-TC-CC	16,67	6,86	2,71	1,05-7,00	93,14	$\vdash$
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CC	31,11	15,69	2,43	1,21–4,87	84,31	3,0
TNF-308:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CC	25,56	12,75	2,35	1,11–4,98	87,25	3,0
IL10-1082:IL10-592	AG-CC	33,33	17,65	2,33	1,19–4,57	82,35	2,8
TNF-308:IL1B-31:IL10-592	GG-TC-CC	26,67	13,73	2,29	1,10-4,75	86,27	2,9
IL1B-31:IL4-590	TC-CT	23,33	11,76	2,28	1,05–4,96	88,24	3,0
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-AG-CC	23,33	11,76	_	1,05–4,96	88,24	3,0
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-CC-AG-CA	4,44	13,73		0,09-0,92	95,56	-4,9
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-CC-CC	3,33	11,76	0,26	0,07-0,95	96,67	-5,5
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-AG-CA	3,33	11,76	_	0,07-0,95	96,67	-5,5
IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-AG-CA	4,44	15,69	0,25	0,08-0,78	95,56	-5,5
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-AG-CA	2,22	10,78	0,19	0,04-0,87	97,78	-6,9
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CA	2,22	11,76	0,17	0,04-0,78	97,78	-7,2
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-AG-CA	2,22	11,76	0,17	0,04-0,78	97,78	-7,2
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CA	2,22	13,73	0,14	0,03-0,65	97,78	-7,9
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590	CC-GG-CC-CC	1,11	9,80	0,10	0,01-0,82	98,89	-9,5
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CC-AG-CA	1,11	10,78	0,09	0,01-0,74	98,89	-9,9

количество исследуемых комбинированных генетических признаков, преимущественно ассоциированных с тем или иным заболеванием органов зрения. Большинство из них обладает высоким уровнем специфичности. Характерно, что в состав этих дискриминирующих признаков ни в одном случае не входят генотипы VEGF и MMP ни в одной из исследуемых пяти полиморфных позиций регуляторных участков соответствующих генов, несмотря на то что их присутствие было тщательным образом проанализировано при сплошном компьютерном биоинформационном анализе. В состав этих генетических комбинаций, накапливающихся в группе пациентов с ВМД, ни в одном случае не выявлены генотипы *IL6* в полиморфной позиции –174 C/G, хотя в группе пациентов с ДР они достаточно широко представлены (43,58 %). Предполагается, что эти результаты в очередной раз указывают на преимущественно воспалительный характер патологического процесса при ДР, в отличие от патогенеза ВМД, в котором преобладают дегенеративные и фиброгенные процессы. В пользу такого суждения свидетельствуют данные об активной провоспалительной и проангиогенной функции такого плейотропного цитокина, которым является интерлейкин-6 [19]. В заключение этого раздела работы следует отметить, что полиморфизм промотора С-174G гена *IL6* влияет на расход энергии и чувствительность к инсулину у здоровых нормогликемических субъектов, что, возможно, играет свою роль в развитии ДР [12].

Результаты сравнительного анализа исследуемых генетических комбинированных признаков показали наличие ряда общих конституциональных признаков у лиц, в генотипе которых одновременно присутствуют полиморфизмы VEGF-2578:MMP3-1171 (AA-56), VEGF-2578:VEGF+936:MMP3-1171 (AA-CC-56), TNF-863:IL1B-31:IL4-590:MMP3-1171 (CC-TT-CC-56) TNF-308: VEGF-2578: VEGF+936: MMP3-1171 (GG-AA-CC-56). Суммарное количество носителей таких индивидов в группах лиц с развившимися ВМД или ДР превышает 50 %. Одновременно в обеих сопоставляемых группах пациентов выявлены комбинированные генотипы, частота которых однотипно снижена, что, вероятно, свидетельствует о защитном, протективном характере их наследования. К ним относятся такие сочетания полиморфизмов, как TNF-863: TNF-238:IL10-1082:VEGF+936 (CA-GG-AG-CC), TNF-863:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562 (CA-AG-CC-CC), TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578 (GG-GG-GC-AG-CA) и TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562 (CA-GG-AG-CC-CC).

Обращает на себя внимание, что в состав этих комбинаций практически всегда входят полиморфизмы генов VEGF и матричных металлопротенназ в сочетании с генами провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1, -6 и фактора некроза опухолей. Очевидно, это указывает на важное патогенетическое значение белковых продуктов данных генов в развитии офтальмопатологии, учитывая важнейшую роль этих регуляторных биомолекул в процессах ангиогенеза, ремоделирования соединительной ткани и воспаления [5,7].

При рассмотрении полученных результатов необходимо учитывать, что в данном исследовании проводится сравнительный анализ именно общих или характерных черт для анализируемых видов офтальмопатологии, каждая из которых имеет свои особенности в генетической предрасположенности к развитию заболевания. Так, в базе данных PharmGKB содержатся сведения о 88 достоверных ассоциациях СД 2 типа с различными полиморфными участками генов и 39 метаанализах результатов полногеномных исследований [20]. Свои особенности имеют и генетические факторы развития ВМД [8].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют возможность персонифицировать предрасположенность значительной части пациентов пожилого возраста к развитию заболеваний глаз микроангиопатического или дегенеративного генеза с целью проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

### выводы

- 1. В результате биоинформационного анализа частоты распространенности полиморфизмов в регуляторных участках генов цитокинов среди пациентов и в репрезентативных контрольных группах установлены комбинированные иммуногенетические признаки предрасположенности и резистентности индивида к развитию дегенеративной макулодистрофии на доклиническом этапе.
- 2. В результате аналогичного биоинформационного анализа установлены комбинированные иммуногенетические признаки предрасположенности и резистентности пациента с СД 2 типа к развитию диабетической ретинопатии на доклиническом этапе.
- 3. Сравнительный биоинформационный анализ групп пациентов с ВМД и ДР позволил выявить в геномах пациентов ряд общих повторя-

ющихся комбинированных иммуногенетических признаков, характеризующих их предрасположенность или резистентность к обоим типам офтальмопатологии, развивающейся в пожилом возрасте. Наряду с этим установлены ранние конституциональные факторы высокого риска развития заболеваний глаз сосудистого или дегенеративного генеза.

### конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация // Укр. мед. журн. 2005. 46. (2). 113–119.
- 2. *Вейр Б*. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки / ред. Л.А. Животовский, А.И. Пудовкин. М.: Мир, 1995. 400 с.
- 3. *Гланц С*. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
- 4. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с.
- 5. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Тян Н.В., Черных В.В., Черных Д.В., Еремина А.В., Трунов А.Н. Комбинации полиморфизмов в регуляторных участках генов цитокинов ассоциированы с диабетической ретинопатией у больных сахарным диабетом 2 типа // Бюл. сиб. мед. 2017. 16. (4). 173–183.
- 6. Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Повещенко О.В., Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Ким И.И. Конституциональные основы уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов TNA-A, IL-1β, IL-4, IL-6 и IL-10 у здоровых лиц европеоидного населения России // Иммунология. 2016. 37. (5). 232–238.
- 7. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Черных В.В., Еремина А.В., Дудникова Л.В., Кашкина Н.Ю., Трунов А.Н. Сетевой подход к анализу локусов количественных признаков генов фактора некроза опухолей (TNFa-863, TNFa-308, TNFa-238), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-2578, VEGF+936) и матриксных металлопротеиназ (MMP2-1306, MMP3-1171, MMP9-1569) при возрастной макулярной дегенерации // Мед. иммунология. 2017. 19. (5). 537–546.

- 8. Chernykh V., Shevchenko A., Konenkov V., Prokofiev V., Eremina A., Trunov A. TNF-α gene polymorphisms: association with age-related macular degeneration in Russian population // Int. J. Ophthalmol. 2019, 12, (1), 25–29.
- 9. Ding Q., Shi Y., Fan B., Fan Z., Ding L., Li F. The interleukin-10 promoter polymorphism rs1800872 (–592C>A) contributes to cancer susceptibility: Meta-analysis of 16 785 cases and 19 713 controls // PLoS One. 2013. 8. (2). e57246.
- 10. Fritsche L.G., Igl W., Bailey J.N.C., Grassmann F., Sengupta S. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants // Nat. Genet. 2016. 48. (2). 134–143.
- 11. *Grassmann F., Heid I.M., Weber B.H.* Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration // Genetics. 2017. 205. (2). 919–924.
- 12. Kubaszek A., Pihlajamäki J., Punnonen K., Karhapää P., Vauhkonen I., Laakso M. The C-174G promoter polymorphism of the *IL-6* gene affects energy expenditure and insulin sensitivity // Diabetes. 2003. 52. (2). 558–561.
- 13. Leslie R.D., Pyke D.A. Diabetic retinopathy in identical twins // Diabetes. 1982. 31. (1). 19–21.
- 14. Lloyd C.J., Moldovan M.V. Exact one-sided confidence bounds for the risk ratio in  $2 \times 2$  tables with structural zero // Biom. J. 2007. 49. (6). 952–963.
- 15. *Mishra B., Swaroop A., Kandpal R.P.* Genetic components in diabetic retinopathy // Indian J. Ophthalmol. 2016. 64. (1). 55–61.
- 16. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., Kocur I., Pararajasegaram R., Pokharel G.P., Mariotti S.P. Global data on visual impairment in the year 2002 // Bull. World Health Organ. 2004. 82. (11). 844–851.
- 17. Simó-Servat O., Hernández C., Simó R. Genetics in diabetic retinopathy: Current concepts and new insights // Curr. Genomics. 2013. 14. (5). 289–299.
- 18. Skoog T., Van't Hooft F.M., Kallin B., Jovinge S., Boquist S., Nilsson J., Eriksson P., Hamsten A. A common functional polymorphism (C->A substitution at position –863) in the promoter region of the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene associated with reduced circulating levels of TNF-alpha // Hum. Mol. Genet. 1999. 8. (8). 1443–1449.
- 19. *Taher M.Y., Davies D.M., Maher J.* The role of the interleukin (IL)-6/IL-6 receptor axis in cancer // Biochem. Soc. Trans. 2018. 46. (6). 1449–1462.
- 20. Whirl-Carrillo M., McDonagh E.M., Hebert J.M., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Altman R.B., Klein T.E. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine // Clin. Pharmacol. Ther. 2012. 92. (4). 414–417.

# THE PERSONALIZED IMMUNOGENOTYPIC PREDICTION OF HUMAN PREDISPOSITION TO OPHTHALMO-PATHOLOGY OF DIFFERENT GENESIS

Vladimir Iosifovich KONENKOV¹, Alla Vladimirovna SHEVCHENKO¹, Viktor Fedorovich PROKOF`EV¹, Vadim Valerievich KLIMONTOV¹, Dmitriy Valerievich CHERNYKH², Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH², Aleksandr Nikolaevich TRUNOV²

The purpose of the study was to search high-informative genetic criteria of the personalized forecast at presence of the earliest feebly marked of clinical attributes of organum visus pathology development. Material and methods. The results of immunogenotypic survey of 403 persons, among which 102 patients with age-related macular degeneration (AMD) and 90 patients with diabetic retinopathy (DR), 211 patients of similar gender and age as control groups of comparison are submitted. The analysis of regulation locus polymorphism TNFA (rs361525, rs1800629 and rs1800630), IL1B (rs1143627), IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795), IL10 (rs1800872, rs1800872) genes, vascular endothelial growth factor gene VEGF (rs3025039, rs699947), matrix metalloproteinases genes MMP (rs2438650, rs3025058, rs3918242) in this groups has been carried out. Results and discussion. Two groups of parameters have been shown through comparison of combined genetic attributes frequencies in comparable groups with/or absence AMD. One of these groups is distributed with primary frequency among patients with AMD whereas another is distributed only among elderly with absence of clinical and tool attributes of disease. On the contrary the significant prevalence of the attributes positively associated with the pathology development over negatively associated attributes has been revealed among DR. The revealed genetic attributes specify mainly inflammatory character of DR, as against AMD in which prevail degenerate and sclerogenic processes. Conclusion. Thus, the results of received genetic researches show an opportunity to personify predisposition of the significant part of elderly patients to development of ophthalmo-pathology microangiopathy or degenerate genesis with the purpose of realization of purposeful preventive actions.

**Key words:** age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, cytokines genes, vascular endothelial growth factor gene, matrix metalloproteinases genes.

**Konenkov V.I.** – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, head of laboratory for clinical immunogenetics, scientific deputy director for sciences, e-mail: vikonenkov@gmail.com, ORCID.org/0000-0001-7385-6270

**Shevchenko A.V.** – doctor of biological sciences, leading researcher of laboratory for clinical immunogenetics, e-mail: shalla64@mail.ru, ORCID.org/0000-0001-5898-950X

**Prokof'ev V.F.** – candidate of medical sciences, leading researcher of laboratory for clinical immunogenetics, e-mail: vf prok@mail.ru, ORCID.org/0000-0001-7290-1631

Klimontov V.V. – doctor of medical sciences, professor of RAS, head of the laboratory of endocrinology, deputy director for science, e-mail: klimontov@mail.ru, ORCID.org/0000-0002-5407-8722

**Chernykh D.V.** – candidate of medical sciences, ophthalmologist, e-mail: nfmntk.dima@gmail.com, ORCID.org/0000-0002-3173-7748

**Chernykh V.V.** – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: sci@mntk.nsk.ru, ORCID.org/0000-0002-7623-3359

**Trunov** A.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy director for science work, e-mail: trunov1963@yandex.ru, ORCID.org/0000-0002-7592-8984

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

## ХАРАКТЕРИСТИКА КУЛЬТУР КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛИМБА ЧЕЛОВЕКА

Мария Александровна СУРОВЦЕВА<sup>1</sup>, Игорь Алексеевич ИСКАКОВ<sup>2</sup>, Ольга Владимировна ПОВЕЩЕНКО<sup>1</sup>, Александр Петрович ЛЫКОВ<sup>1</sup>, Ирина Иннокентьевна КИМ<sup>1</sup>, Евгения Викторовна ЯНКАЙТЕ<sup>1</sup>, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ<sup>1</sup> Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Новосибирский филиал 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

В лимбе локализованы лимбальные эпителиальные стволовые клетки, которые обеспечивают регенерацию эпителия роговицы, как физиологическую, так и репаративную. Целью данной работы являлась характеристика клеточных культур, полученных из лимбального графта человека различными методами. Материал и методы. Лимбальные стволовые клетки получали из области лимба энуклеированных глаз человека ферментативным методом и методом экспланта. Культивирование клеток осуществляли на амниотической мембране и без нее, в ростовых средах DMEM/F12 (Dullbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient F12 Ham) и CECBM (Corneal Epithelial Cell Basal Medium). Проведена морфологическая оценка и иммунофенотипирование клеточных культур. Результаты и их обсуждение. При ферментативном методе выделения полученная культура клеток отличалась гетерогенностью, в суспензии неадгезированных клеток выявлено присутствие фибробластоподобных клеток, которые по внешнему виду и характеру роста напоминали стромальные. При иммунофенотипировании выявлено, что большинство клеток несут маркеры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток  $(CD90^{+}/CD73^{+}/CD105^{+}/CD34^{-}/CD45^{-})$  и меньшее количество — маркеры эпителиальных клеток (р63 $\alpha^{+}$ , ABCG<sub>2</sub><sup>+</sup>, СК19+). Культура, полученная методом экспланта, была более однородной. Клетки имели округлую эпителиоцитоподобную форму, хорошо адгезировались к поверхности амниотической мембраны и росли на ней. Результаты фенотипирования свидетельствуют, что они представлены главным образом эпителиальными клетками (р63 $\alpha^+$ , ABCG<sub>2</sub>+, CK19+). Заключение. При ферментативном методе выделения клеток из лимбального графта и культивировании их без фидера в ростовой среде DMEM/F12 культура представлена главным образом мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками. Выделение клеток лимба методом экспланта и культивирование их в селективной среде СЕСВМ позволяют получить преимущественно культуру эпителиальных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** лимб, эксплант, амниотическая мембрана, лимбальные стволовые клетки, мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки.

**Суровцева М.А.** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, e-mail: mfelde@ngs.ru

**Искаков И.А.** – д.м.н., зав. операционным блоком, e-mail: iskakov@mntk.nsk.ru

**Повещенко О.В.** – д.м.н., зав. лабораторией клеточных технологий, e-mail: poveschenkoov@yandex.ru **Лыков А.П.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, e-mail: aplykov2@mail.ru

Ким И.И. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, e-mail: kii5@yandex.ru Янкайте Е.В. — младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, e-mail: mursik@ngs.ru Коненков В.И. — д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель, e-mail: vikonenkov@gmail.com Черных В.В. — д.м.н., проф., директор, e-mail: rimma@mntk.nsk.ru Лимб — это разделительный ободок между роговицей и склерой шириной 1,0—1,5 мл. В криптах Вогта зоны лимба локализованы лимбальные эпителиальные стволовые клетки (limbal epithelial stem cells, LESCs) [9], обеспечивающие регенерацию эпителия роговицы, как физиологическую, так и репаративную. Сохранность специфического многослойного неороговевающего эпителия на поверхности роговицы является одним из факторов ее прозрачности [5].

Дефицит лимбальных стволовых клеток (limbal stem cell deficiency, LSCD), вызванный врожденными или приобретенными факторами, приводит к нарушению регенерации эпителиальных клеток роговицы, ее конъюнктивализации и возможной частичной или полной слепоте в зависимости от степени повреждения области лимба. Врожденные факторы, приводящие к LSCD, представляют собой патологические состояния, обусловленные генетическими и аутоиммунными нарушениями. Приобретенными факторами дефицита LESCs являются воздействия тепловых и химических факторов, ультрафиолетовых лучей, контактных линз.

При лечении LSCD применяют клетки различного происхождения. Наиболее часто для восстановления поврежденной поверхности роговицы используются клетки лимба, конъюнктивы и ткани слизистой рта [9]. Широко признанным методом лечения одностороннего дефицита лимбальных клеток является аутологичная трансплантация LESCs, за которой следуют эпителиальные клетки конъюнктивы; тогда как при двухсторонних поражениях для лечения в основном используются культивируемые клетки слизистой оболочки полости рта [8, 10, 14]. Трансплантация двух последних видов культивируемых клеток показала многообещающие результаты с переменным уровнем успеха [14]. Трансплантация аутологичных LESCs является предпочтительной методикой лечения для реконструкции поверхности роговицы у пациентов с LSCD. При пересадке происходит восстановление популяции утраченных LESCs, регенерация эпителия роговицы, увеличение прозрачности роговицы и улучшение остроты зрения поврежденного глаза [8, 10].

В экспериментальных работах [8, 14] показано, что для культивирования LESCs необходимо наличие фидерного слоя, который обеспечивает экспансию клеток, их фиксацию на роговице, способствует миграции и встраиванию клеток в область повреждения. В качестве фидера предложены клеточная линия мышиных эмбриональных фибробластов (Т3Т), амниотическая мембрана (АМ), контактные линзы и другие матрицы. Ис-

следования ученых последних лет направлены на поиск новых оптимальных условий выделения и культивирования LESCs, создание новых матриц для их трансплантации.

Целью данной работы являлась характеристика клеточных культур, полученных из лимбального графта человека различными методами.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Лимбальные стволовые клетки получали из области лимба энуклеированных по плановым медицинским показаниям глаз (n=4). Энуклеация проводилась по поводу заболеваний, не затрагивающих передний отрезок глаза (злокачественные новообразования заднего отдела глаза). У всех пациентов получено информированное согласие на проведение операции, забор тканей глаза и использование их в научных исследованиях.

Лимбальный графт отмывали 2 раза забуференным физиологическим раствором (3ФР), измельчали ножницами на фрагменты по 2–3 мм. Материал от двух пациентов подвергали ферментативной обработке, а от двух других пациентов использовали для выделения клеток методом экспланта.

При ферментативном методе выделения клеток лимб обрабатывали 0,05%-м раствором коллагеназы (Clostridium histolyticum, тип I, «Sigma-Aldrich», США) с добавлением 2 % фетальной бычьей сыворотки (FBS, HyClone, «Thermo Fisher Scientific», США) при 37 °С в течение 18-20 ч. Затем клетки отмывали два раза раствором ЗФР (1500 об/мин, 10 мин), осаждали, подсчитывали и высаживали в количестве (250–300)  $\times$  10<sup>3</sup> клеток на лунку 24-луночного планшета в культуральную среду DMEM/F12 (Dullbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient F12 Ham, Gibco, «Thermo Fisher Scientific», США) с добавлением 10 % FBS (HyClone), 10<sup>-8</sup> М дексаметазона, 2 мМ L-глютамина («Биолот», Санкт-Петербург), 40 мкг/мл гентамицина («Дальхимфарм», Хабаровск). Клетки культивировали при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub>. Прилипающую фракцию культивировали до получения конфлюэнтного слоя в полной ростовой среде, которую обновляли каждые 3-4 дня. При пересеве клетки снимали с использованием смеси 0,25%го раствора трипсина и 0.02%-го раствора ЭДТА (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово).

При выделении клеток лимба методом экспланта в качестве фидера использовали силиковысушенную АМ («флексамер», «Арго-мед», Нижний Новгород). АМ нарезали размером  $10 \times 10$  мм и укладывали на дно 24-луночного планшета. На поверхность АМ помещали фраг-

менты лимба размером  $1 \times 2 \times 0.25$  мм и культивировали в минимальном количестве полной среды CECBM (Corneal Epithelial Cell Basal Medium, «Cell Applications», США), не допуская флотирования эксплантов. В культуральную среду добавляли 10 % FBS («HyClone»), 2 мМ L-глютамина («Биолот», Санкт-Петербург), 40 мкг/мл гентамицина («Дальхимфарм», Хабаровск). Планшеты культивировали при 37 °C и 5 % СО<sub>2</sub>. Смену культуральной среды проводили через 3-4 дня. После разрастания клеток и закрытия большей части поверхности АМ (3-4 недели) адгезированные клетки снимали раствором трипсина (0,25 %) и ЭДТА (0,02 %) и определяли фенотип на проточном цитофлуориметре FACSCantoII («BD», США) с использованием моноклональных антител к p63α, ABCG<sub>2</sub>, CK19, CD90, CD105, CD73, CD34 и CD45, меченных PE, APC, Alexa Fluor 488, FITC («Cell Signaling Technology», Нидерланды; «BioLegend», США; «Thermo Fisher Scientific»; «BD»). Морфологию выделенных из лимба клеток оценивали с помощью микроскопа Axio Observer («Zeiss», Германия).

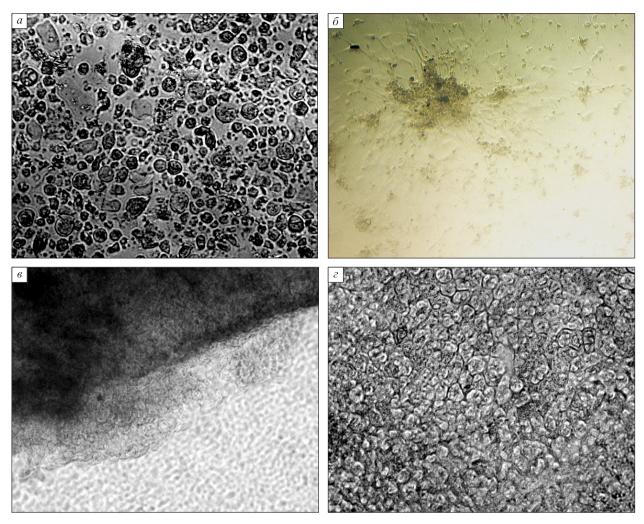
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Лимб является нишей стволовых клеток роговицы и содержит как эпителиальные, так и стромальные стволовые клетки. Последние расположены под базальной мембраной лимба и обладают характеристиками стволовых клеток, в культуре демонстрируют фенотип, типичный для мультипотентных мезенхимальных стволовых клеткок (ММСК). Их роль заключается в обеспечении жизнеспособности LESCs [1, 5, 6, 10]. Тем не менее термин лимбальные стволовые клетки (LSCs) применяется исключительно к эпителиальным предшественникам роговицы. В литературе описаны два основных метода выделения клеток лимба: ферментативный с использованием коллагеназы I типа и диспазы и метод экспланта [3]. На первом этапе работы мы использовали ферментативный метод. Полученная культура отличалась гетерогенностью клеток. Первые двое суток она представляла собой суспензию неадгезированных клеток округлой формы и разного размера (рисунок, a). Через трое суток в культуре выявлено присутствие единичных фибробластоподобных клеток - вытянутых, веретеновидных, адгезированных к поверхности культурального пластика. Они пролиферировали, образуя колонии. На рисунке, б хорошо видны клетки, преимущественно фибробластоподобной формы, которые по внешнему виду и характеру роста напоминали стромальные: по мере увеличения конфлюентности принимали веретеновидную форму и формировали рисунок в виде сети, волн. Круглые эпителиоподобные клетки тоже встречались, но их количество было значительно меньше и, по мере роста и деления клеток к 2–3 пассажу, заметно снижалось. Вероятно, это связано с недостатком ростовых факторов в культуральной среде (использовали неселективную среду для эпителиальных клеток) и их вытеснением стромальными клетками, которые получали селективное преимущество в культуре.

Прилипающие фибробластоподобные клетки культивировали до получения конфлюэнтного слоя в полной ростовой среде и пассировали. Проведенное после третьего пассажа иммунофенотипирование показало, что они экспрессируют маркеры ММСК, установленные международным комитетом по идентификации ММСК (ISCT-критерии) [4]. Из данных, приведенных в таблице, видно, что большинство клеток несут маркеры ММСК (CD90<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup>, CD105<sup>+</sup>, CD34<sup>-</sup>, CD45<sup>-</sup>) и меньшее количество – маркеры эпителиальных клеток (р63α<sup>+</sup>, ABCG<sub>2</sub><sup>+</sup>, CK19<sup>+</sup>). Низкая экспрессия CD105<sup>+</sup> на стромальных клетках лимба согласуется с данными авторов [13].

Наши результаты свидетельствуют о том, что клетки лимба, выделенные ферментативным методом и культивируемые в ростовой среде DMEM/F12, согласно результатам морфологического исследования и иммунофенотипирования являются ММСК, что подтверждают данные литературы о необходимости использования данного метода для получения первичной культуры мезенхимальных стволовых клеток лимба [11, 15]. Показано, что культивирование клеток лимба в средах, предназначенных для стромальных клеток [10], без фидера [7, 12] обеспечивает экспансию преимущественно стромальных клеток с профилем поверхностных маркеров, характерных для ММСК.

При выделении клеток из лимбального графта методом экспланта на 3-и-5-е сутки были отмечены очаги миграции клеток (рисунок, в). Клетки первичной культуры имели округлую эпителиоподобную форму, хорошо адгезировались к поверхности АМ и росли на ней (рисунок, г). Результаты фенотипирования свидетельствуют, что они представлены главным образом эпителиальными клетками: около 93 % клеток имели маркеры СК19, 81 % – p63α, 75 % – ABCG, (см. таблицу), которые, как показано ранее, используются для идентификации LESCs [2, 9, 14]. Ядерный транскрипционный фактор р63α экспрессируется на лимбальных базальных клетках и является показателем их высокого пролиферативного потенциала. Мембранный белок ABCG,



**Рис.** Клетки лимба: a — через 1 сут после выделения ферментативным путем и культивирования на пластике (ув.  $\times$  400),  $\delta$  — через 4 сут после выделения ферментативным путем и культивирования на пластике (ув.  $\times$  100),  $\varepsilon$  — выход клеток из эксплантата на  $\Delta M$  через  $\delta$  сут культивирования (ув.  $\delta$  200),  $\delta$  — клетки лимба на  $\delta M$  через  $\delta$  недели культивирования (ув.  $\delta$  400)

**Таблица** Уровень экспрессии поверхностных маркеров клеток лимба, %

Маркер	Фибробластопо- добные клетки лимба (ММСК)	Эпителиальные клетки лимба
CK19	$48,4 \pm 2,7$	$92,5 \pm 2,1$
p63α	$32,5 \pm 3,9$	$81,1 \pm 3,2$
ABCG2	$2,3 \pm 0,9$	$75,1 \pm 2,6$
CD90	$98,4 \pm 4,1$	
CD73	$60,9 \pm 3,6$	
CD105	$8,1 \pm 1,2$	
CD34	$0,41 \pm 0,08$	
CD45	0	

*Примечание*. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего.

(ATP-binding cassette sub-family G member 2, ATФ-связывающий кассетный транспортер) обнаруживается в клеточной мембране и цитоплазме базальных эпителиальных клеток. Цитокератин 19 (СК19) экспрессируется в большом количестве в цитоплазме базальных эпителиальных клеток. Таким образом, на основании морфологии клеток и результатов иммунофенотипирования можно сделать заключение, что выделенные методом эксплантации клетки лимба являются эпителиальными.

Следует отметить, что при выделении клеток лимба методом экспланта культура была более однородной и в основном представлена округлыми клетками эпителиоподобной формы. При длительном культивировании в течение 4—6 недель первичной культуры LESCs на AM мы не выявили рост фибробластоподобных клеток. Таким образом, используя разные мето-

ды выделения клеток из лимбального графта и разные культуральные среды, в зависимости от поставленных задач в эксперименте можно получить либо культуру ММСК, либо культуру лимбальных стволовых клеток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ферментативном методе выделения клеток из лимбального графта и культивировании их без фидера в ростовой среде DMEM/F12 культура представлена главным образом ММСК. Выделение клеток лимба методом экспланта и культивирование их в селективной среде СЕСВМ позволяют получить преимущественно культуру эпителиальных стволовых клеток. Поиск новых оптимальных условий выделения и культивирования стволовых клеток лимба является перспективным направлением регенеративной медицины, базой для создания новых клеточных продуктов, используемых в лечении LSCD.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи декларируют, что не имеют конфликта интересов, связанных с материалами данной статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Branch M.J., Hashmani K., Dhillon P., Jones D.R., Dua H.S., Hopkinson A. Mesenchymal stem cells in the human corneal limbal stroma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. 5109–5116.
- 2. Chen Z., de Paiva C.S., Luo L., Kretzer F.L., Pflugfelder S.C., Li D.-Q. Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia // Stem Cells. 2004. 22. (3). 355–366.
- 3. Dhamodaran K., Subramani M., Jeyabalan N., Ponnalagu M., Chevour P., Shetty R., Matalia H., Shetty R., Prince S.E., Das D. Characterization of ex vivo cultured limbal, conjunctival, and oral mucosal cells: A comparative study with implications in transplantation medicine // Mol. Vis. 2015. 21. 828–845.
- 4. Dominici M., Blanc K.L., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C., Krause D.S., Deans R.J., Keating A., Prockop D.J., Horwitz E.M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal

- stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. 2006. 8. (4). 315–317.
- 5. *Dua H.S.*, *Azuara-Blanco A*. Limbal stem cells of the corneal epithelium // Surv. Ophthalmol. 2000. 44. 415–425.
- 6. Funderburgh J.L., Funderburgh M.L., Yiqin Du Y. Stem cells in the limbal stroma // Ocul. Surf. 2016. 14. (2). 113–120.
- 7. Ghoubay-Benallaoua D., de Sousa C., Martos R., Latour G., Schanne-Klein C., Dupin E., Borderie V. Easy xeno-free and feeder free method for isolation and growing limbal stromal and epithelial stem cells of the human cornea // PLoS One. 2017. 17. 1–18.
- 8. Gonzalez G., Sasamoto Y., Ksander B.R., Frank M.H., Frank N.Y. Limbal stem cells: identity, developmental origin, and therapeutic potential // Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2017. 7. (2). e303.
- 9. Haagdorens M., van Acker S.I., van Gerwen V., Ni Dhubhghaill S., Koppen C., Tassignon M.-J., Zakaria N. Limbal stem cell deficiency: Current treatment options and emerging therapies // Stem Cells Int. 2016. 2016. ID 9798374.
- 10. Hashmani K., Branch M.J., Sidney L.E., Dhillon P.S., Verma M., McIntoch O.D., Horkinson A., Dua H.S. Characterization of corneal stromal stem cells with the potencial for epithelial transdifferentiation // Stem Cell Res. Ther. 2013. 4. (75). 1–13.
- 11. *Li G.-G., Zhu Y.-T., Xie H.-T., Chen S.-Y., Tseng S.C.G.* Mesenchymal stem cells derived from human limbal niche cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. 5686–5697.
- 12. Luznik Z., Hawlina M., Malicev E., Bertolin M., Kopitar A.N., Ihan A., Ferrari S., Schollmayer P. Effect of cryopreserved amniotic membrane orientation on the expression of limbal mesenchymal and epithelial stem cell markers in prolonged limbal explant cultures // PLoS One. 2016. 11. (10). 1–17.
- 13. Polisetty N., Fatima A., Madhira S.L., Sangwan V.S., Vemuganti G.K. Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye // Mol. Vis. 2008. 14. 431–442.
- 14. Sacchetti M., Rama P., Bruscolini A., Lambiase A. Limbal stem cell transplantation: Clinical results, limits, and perspectives // Stem Cells Int. 2018. 2018. ID 8086269.
- 15. *Xie H.-T., Chen S.-Y., Li G.-G., Tseng S.C.G.* Isolation and expansion of human limbal stromal niche cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. 279–286.

## CHARACTERISTICS OF CULTURES OF CELLS OBTAINED FROM HUMAN LIMB

Mariya Alexandrovna SUROVTSEVA<sup>1</sup>, Igor Alekseevich ISKAKOV<sup>2</sup>, Olga Vladimirovna POVESHCHENKO<sup>1</sup>, Alexandr Petrovich LYKOV<sup>1</sup>, Irina Innokentievna KIM<sup>1</sup>, Evgeniya Viktorovna YANKAYTE<sup>1</sup>, Vladimir Iosifovich KONENKOV<sup>1</sup>, Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

Limbal epithelial stem cells are localized in the limb, which determine the regeneration of the corneal epithelium, both physiological and reparative. The aim of the study is to characterize the culture of cells isolated by different methods. Materials and methods. Limbal stem cells were isolated from the limbus region of enucleated human eves. Cell isolation was produced by the enzymatic and explantation methods. Cell cultivation was performed on the amniotic membrane and without it, in DMEM/F12 growth media (Dullbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient F12 Ham) and CECBM (Corneal Epithelial Cell Basal Medium). The morphological assessment and immunophenotyping of cell cultures were performed. Results and its discussion. The obtained culture was distinguished by cell heterogeneity at the enzymatic method of isolating cells from the limbus. The presence of fibroblast-like cells was revealed in the suspension of non-adherent cells, which resembled stromal cells in appearance and growth pattern. Immunophenotyping revealed that most cells carry markers of multipotent mesenchymal stromal cells (CD90+/CD73+/CD105+/CD34-/CD45-) and a small number – markers of epithelial cells (p63 $\alpha^+$ , ABCG<sub>1</sub>, CK19<sup>+</sup>). Explant culture was more uniform. The cells had a rounded, epithelial-like shape, adhered well to the surface of the amniotic membrane and grew on it. The results of phenotyping indicated that cells are represented mainly by epithelial cells (p63 $\alpha^+$ , ABCG<sub>7</sub>, CK19<sup>+</sup>). Conclusion. The culture is represented mainly by MMSC at the enzymatic method of isolating cells from the limbal graft and cultivating them without feeder in the growth medium DMEM/F12. Isolation of limb cells by the explantation method and their cultivation in the selective medium CECBM allow us to obtain mainly the culture of epithelial stem cells.

**Key words:** limb, explant, amniotic membrane, limbal stem cells, multipotent mesenchymal stem cells.

**Surovtseva M.A.** – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of cell technologies, e-mail: mfelde@ngs.ru

**Iskakov I.A.** – doctor of medical sciences, head of the operational unit, e-mail: iskakov@mntk.nsk.ru **Poveshchenko O.V.** – doctor of medical sciences, head of laboratory of cell technologies,

e-mail: poveschenkoov@yandex.ru

*Lykov A.P.* – candidate of medical sciences, leading researcher of the laboratory of cell technologies, e-mail: aplykov2@mail.ru

Kim I.I. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of cell technologies, e-mail: kii5@yandex.ru

**Yankayte E.V.** – junior researcher of laboratory of cell technologies, e-mail: mursik@ngs.ru **Konenkov V.I.** – doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, research supervisor, e-mail: vikonenkov@gmail.com

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

# УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ КОНЪЮНКТИВЫ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАНАЛОВ ХОРИОИДЕИ

Сабина Робертовна НОГОВИЦИНА<sup>1</sup>, Наталия Петровна БГАТОВА<sup>1</sup>, Алена Викторовна ЕРЕМИНА<sup>2</sup>, Александр Николаевич ТРУНОВ<sup>2</sup>, Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ<sup>2</sup>, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Фёдорова Минздрава России, Новосибирский филиал 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Целью работы было сравнительное изучение ультраструктурной организации лимфатических структур в хориоидее и конъюнктиве глаза человека. Материал и методы. Образцы хориоидеи и конъюнктивы глаза человека изучали методами иммуногистохимического анализа с использованием специфических антител к маркерам эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических сосудов, электронно-микроскопического исследования, морфометрии и статистического анализа. Результаты и их обсуждение. При одновременном иммуногистохимическом окрашивании образцов конъюнктивы и хориоидеи с использованием антител к маркерам лимфатических сосудов (LYVE-1, Prox1, подопланин) в структуре конъюнктивы обнаруживали позитивно окрашенные типичные лимфатические сосуды, а в хориокапиллярном слое хориоидеи и переходной зоне между хориоидеей и склерой положительно окрашивались каналы, ограниченные узкими вытянутыми клетками, фибробластами и пигментными клетками. Электронно-микроскопическое исследование выявило, что клетки, экспрессирующие лимфатические маркеры и образующие лимфатические каналы в хориоидее, имеют ультраструктурную организацию, отличную от типичных эндотелиоцитов лимфатических сосудов конъюнктивы: не имеют стропных филаментов, содержат большую объемную плотность мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума и меньшую объемную плотность митохондрий и микропиноцитозных везикул. Полученные данные свидетельствуют, что лимфатические пути оттока внутриглазной жидкости в хориоидее глаза человека имеют органоспецифические особенности строения.

Ключевые слова: конъюнктива, хориоидея, лимфатический эндотелий, лимфатические каналы.

Благодаря появлению специфических молекулярных маркеров эндотелия лимфатических сосудов (подопланин, Prox1, LYVE-1 и др.) стало возможным проведение исследований, ставящих под сомнение общепринятую ранее концепцию, что глаз является алимфатической структурой. Впервые лимфатические капилляры в цилиарном теле глаза были выявлены Ү.Н. Yücel [14], что вызвало большой интерес среди ученых и повлекло за собой массу попыток подтвердить или опровергнуть факт наличия компонентов

лимфатической системы в различных структурах глаза. Существуют данные об экспрессии клетками хориоидеи специфических маркеров эндотелия лимфатических сосудов [6, 11]. Ранее в сосудистой оболочке глаза нами были продемонстрированы лимфатические каналы в хориокапиллярном слое и широкие лимфатические лакуны в переходной зоне между хориоидеей и склерой [1, 2]. Однако клетки, ограничивающие данные каналы, по структуре не были похожи на эндотелиоциты лимфатических сосудов. Для до-

**Ноговицина С.Р.** – младший научный сотрудник лаборатории ультраструктурных исследований, e-mail: nogovitsina.niikel@gmail.com

**Бгатова Н.П.** – д.б.н., проф., зав. лабораторией ультраструктурных исследований, e-mail: n bgatova@ngs.ru

**Еремина А.В.** – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

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

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

**Коненков В.И.** – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель

казательства того факта, что лимфатические пути оттока внутриглазной жидкости в хориоидее имеют органоспецифические особенности строения, было выполнено данное исследование.

Цель настоящей работы — сравнительное изучение ультраструктурной организации клеток, экспрессирующих лимфатические маркеры в хориоидее, и эндотелиоцитов лимфатических сосудов конъюнктивы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной в настоящем исследовании цели были взяты фрагменты энуклеированных по медицинским показаниям глаз больных с диагнозом «меланома хориоидеи»  $(n = 11, возраст 64,5 \pm 1,2 года)$ . Меланома хориоидеи располагалась постэкваториально, без распространения на смежные ткани и не влияла на структурную организацию глаза; для исследования были использованы фрагменты хориоидеи, максимально удаленные от области опухолевого роста. В данных образцах структурная организация хориоидеи была не изменена: не было клеток воспаления или опухолевых клеток и участков фиброза, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов. В связи с тем, что энуклеация исходно здоровых глаз человека для научных целей невозможна по этическим причинам, выбор объекта является приемлемым для изучения сосудистого русла хориоидеи глаза человека.

Для морфологического изучения биологические образцы хориоидеи и конъюнктивы фиксировали в 4%-м растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартной гистологической методике и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и с использованием антител. Все этапы иммуногистохимической (ИГХ) реакции (депарафинизация, демаскировка, инкубация с первичными антителами и т.д.) проводили по стандартной методике. Использовали моноклональные антитела к маркерам эндотелиоцитов кровеносных сосудов CD34 («Novocastra», Германия), лимфатических сосудов LYVE-1 («Аbcam», Великобритания), подопланин («Monosan», Нидерланды) и Prox1 («Covance», Германия). Полученные препараты глаза изучали в световом микроскопе «Leica DME» («Leica Microsystems», Германия).

Для исследования в электронном микроскопе фрагменты хориоидеи и конъюнктивы глаза фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 ч в 1%-м растворе OsO<sub>4</sub> на фосфат-

ном буфере (рН 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон («Serva», Германия). Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме «Leica UC7/FC7» («Leica Microsystems»), окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом «LEICA DME» и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе «JEM 1400» («JEOL», Япония).

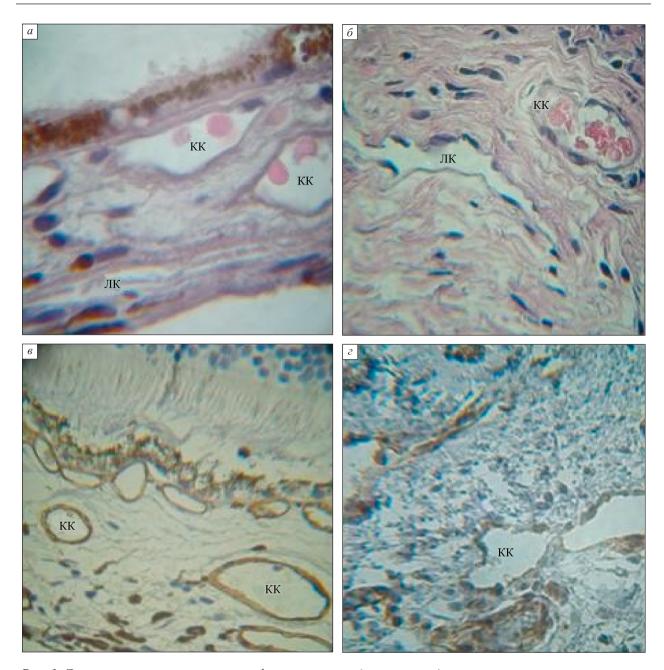
Работа проводилась на базе Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. Морфометрический анализ (измерение объемных плотностей органелл клеток: митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, микропиноцитозных везикул) выполняли с помощью компьютерной программы Image J («Wayne Rasband», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили, вычисляя среднеарифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD), и представляли в виде  $M\pm SD$ . Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали, используя U-критерий Манна — Уитни, при уровне достоверности 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 получено информированное согласие на операции, забор энуклеированного глаза, а также использование данных исследования в научных целях.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

При гистологическом изучении образцов хориоидеи в хориокапиллярном слое выявлены кровеносные капилляры, окруженные рыхлой соединительной тканью, пигментные клетки, а также каналы, напоминающие лимфатические



**Рис. 1.** Локализация кровеносных и лимфатических сосудов в хориоидее и конъюнктиве глаза человека. Ув. × 400. Здесь и на рис. 2, 3 КК – кровеносный капилляр, ЛК – лимфатический канал. а – хориоидея, окраска гематоксилином и эозином; б – конъюнктива, окраска гематоксилином и эозином; в – CD31-позитивные кровеносные сосуды хориоидеи; г – CD31-позитивные кровеносные сосуды конъюнктивы глаза человека

(рис. 1, a). Иммуногистохимическое окрашивание на маркер эндотелия кровеносных сосудов CD31 подтвердило, что лежащие рядом со слоем пигментных клеток сосуды являются кровеносными капиллярами (рис. 1, a). В структуре субэпителиального слоя конъюнктивы различали рыхлую соединительную ткань, лимфатические сосуды, а также кровеносные сосуды (рис. 1, a), которые также положительно окрашивались на маркер CD31 (рис. 1, a).

При одновременном иммуногистохимическом исследовании фрагментов конъюнктивы и хориоидеи на маркеры эндотелия лимфатических сосудов в исследованных образцах наблюдали позитивно окрашенные лимфатические структуры. В субэпителиальном слое конъюнктивы выявляли подопланин-позитивные лимфатические сосуды (рис. 2, а). В хориоидее также обнаруживали положительно окрашенные на подопланин структуры, но они не были типичными сосудами,

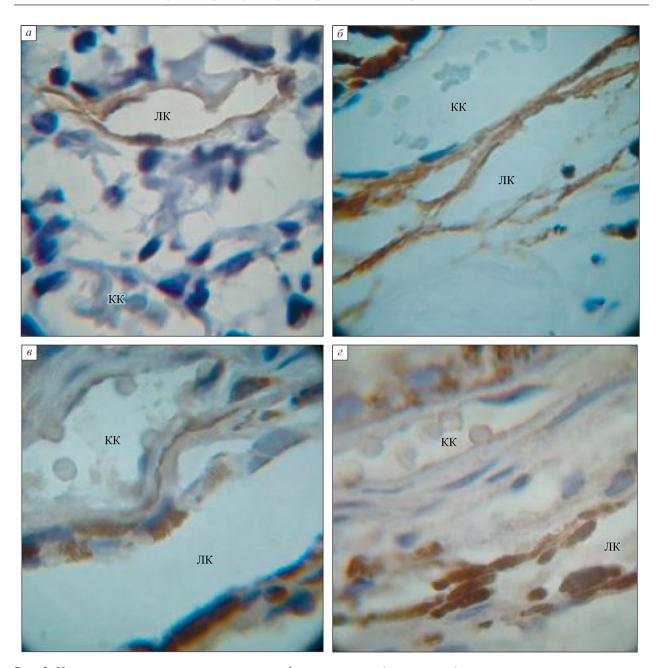
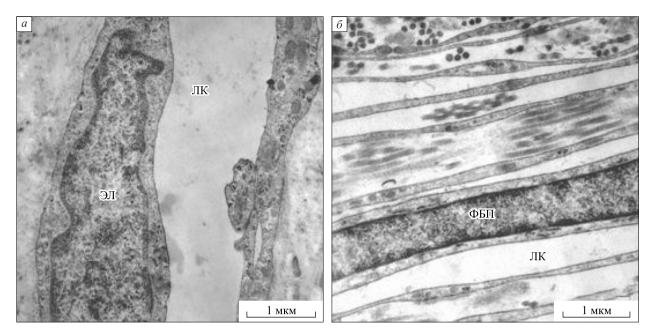


Рис. 2. Иммуногистохимическое выявление лимфатических сосудов в хориоидее и конъюнктиве глаза человека. Ув. × 900, масляная иммерсия. а – подопланин-позитивные лимфатические капилляры конъюнктивы, иммуногистохимическое выявление с докраской гематоксилином; б – подопланин-позитивный лимфатический канал хориоидеи, иммуногистохимическое выявление; в – Prox1-позитивный лимфатический канал хориоидеи, иммуногистохимическое выявление; г – LYVE-1-позитивный лимфатический канал хориоидеи, иммуногистохимическое выявление

а были похожи на каналы (рис. 2,  $\delta$ ). Исследование образцов хориоидеи с помощью других маркеров лимфатических сосудов (Prox1, LYVE-1) подтвердило, что клетки, образующие выявленные нами каналы, экспрессируют маркеры эндотелия лимфатических сосудов (рис. 2,  $\epsilon$ ,  $\epsilon$ ).

При электронно-микроскопическом исследовании образцов конъюнктивы глаза человека обнаружены лимфатические капилляры, имеющие

типичное строение и известные морфологические критерии: отсутствие базальной мембраны, якорные филаменты, отсутствие эритроцитов в просвете сосуда (рис. 3, a). Электронно-микроскопическое исследование хориоидеи показало, что структуры, экспрессирующие лимфатические маркеры, образованы клетками, не имеющими типичную для эндотелиоцитов лимфатических сосудов организацию (рис. 3,  $\delta$ ). Каналы в хори-



**Рис. 3.** Ультраструктурная организация клеток, выстилающих лимфатический капилляр (а) и лимфатический канал (б) хориоидеи глаза человека. Ув. × 1500. ЭЛ – эндотелиоцит, ФБП – фибробластоподобная клетка

Таблица

Результаты морфометрического исследования ультраструктурной организации эндотелиоцитов лимфатических капилляров конъюнктивы и фибробластоподобных клеток, экспрессирующих лимфатические маркеры в хориоидее

Параметр	Эндотелий лимфатических капилляров конъюнктивы	Фибробластоподобные клетки лимфатических каналов хориоидеи
Гранулярная эндоплазматическая сеть, Vv	$12,63 \pm 6,07$	16,9 ± 7,8*
Митохондрии, Vv	$11,25 \pm 4,98$	5,33 ± 2,65*
Микропиноцитозные везикулы, Vv	$7,23 \pm 3,37$	2,67 ± 0,92*

*Примечание*. Vv — объемная плотность структур (% от объема цитоплазмы); \* — отличие от величины соответствующего показателя эндотелия конъюнктивы статистически значимо при p < 0.05.

оидее были образованы клетками узкой вытянутой формы с длинными отростками, по строению напоминающими фибробласты. Данные клетки имели развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, объемная плотность которой была на 33.8 % (p < 0.05) больше, чем в эндотелиоцитах лимфатических капилляров конъюнктивы, однако объемные плотности митохондрий и микропиноцитозных везикул были меньше на 52,6 и 63 % (p < 0.05) соответственно (таблица). Выявленные особенности ультраструктурной организации клеток, выстилающих каналы хориоидеи и экспрессирующих маркеры лимфатических сосудов, не позволяют идентифицировать их как эндотелиоциты лимфатических сосудов – по структуре и концентрации внутриклеточных органелл они в большей степени являются фибробластоподобными клетками.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Факт наличия собственной лимфатической системы в конъюнктиве не вызывает сомнений. Исследование лимфатической системы конъюнктивы с помощью световой и электронной микроскопической ферментативной гистохимии [10] продемонстрировало морфологические признаки конъюнктивальных лимфатиков: прерывистая базальная пластинка, тонкие и нерегулярные стенки, якорные филаменты и аттенуированная цитоплазма эндотелиальных клеток. Ряд исследований показывает положительное иммуногистохимическое окрашивание капилляров конъюнктивы на специфические маркеры эндотелия лимфатических сосудов [4, 5, 8]. Полученные нами данные согласуются с общепринятыми научными представлениями о строении лимфатических сосудов конъюнктивы и ультраструктурной организации эндотелиоцитов конъюнктивальных лимфатиков.

Научные данные о наличии лимфатической системы в хориоидее глаза человека не так однозначны. Интерес ученых к вопросу о существовании лимфатики в хориоидее обусловливается участием сосудистой оболочки в дренаже внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и возможной ролью лимфатической системы в этом процессе. Известно существование лимфатических лакун и лимфатических капилляров в сосудистой оболочке птиц [9]. М.Е. Koina et al. в 2015 г. опубликовали данные, демонстрирующие наличие лимфатических сосудов в хориоидее глаза человека [6], однако в ответ вышла статья S. Nakao et al. [7], опровергающая результаты коллег. Последующие исследования хориоидеи с использованием панели нескольких лимфатических маркеров, в соответствии с консенсусом об определении лимфатических структур в органе зрения [12], выявили одиночные положительно окрашенные клетки, но классические лимфатические сосуды отсутствовали, в связи с чем авторы сделали вывод, что в норме хориоидея является алимфатической структурой [13]. В то же время в условиях воспаления в хориоидее показано большое количество одиночных LYVE-1-позитивных макрофагов, возможно, участвующих в метаболизме гиалуроновой кислоты и хориоидальной неоваскуляризации [11]. Несмотря на наличие работ, отвергающих гипотезу о существовании лимфатических сосудов в сосудистой оболочке глаза, интерес к изучению данного вопроса сохраняется. Появляются данные о наличии «нетрадиционных лимфатиков» в хориоидее глаза человека [3].

Имеющиеся сведения противоречивы, что, по-видимому, связано не только с методологическими и техническими сложностями, сопутствующими изучению органа зрения, но и с некими органоспецифическими особенностями лимфатических структур глаза, не позволяющими однозначно идентифицировать лимфатику общепринятыми методами. Более детальное дальнейшее исследование хориоидеи с помощью иммуногистохимических методов, а также использование электронной микроскопии, ультраструктурного анализа, иммуноэлектронной гистохимии позволит расширить наши представления о строении сосудистой оболочки глаза, а изучение роли лимфатической системы в процессах воспаления, опухолевого метастазирования и дренажа внутриглазной жидкости внесет значительный вклад в понимание патогенеза некоторых офтальмологических заболеваний, например глаукомы, и, как следствие, разработку новых методов лечения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лимфатические каналы хориоидеи имеют ультраструктурную организацию, отличную от лимфатических капилляров коньюнктивы, что, вероятно, связано с органоспецифическими особенностями строения лимфатических путей оттока внутриглазной жидкости в сосудистой оболочке. Органоспецифичность лимфатических структур хориоидеи может быть объяснением трудности в идентификации компонентов лимфатической системы в органе зрения человека и требует дальнейшего изучения.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Черных В.В., Бгатова Н.П.* Лимфатические структуры глаза и увеолимфатический (метаболический) путь оттока внутриглазной жидкости. Ч. 1 // Глаукома. 2018. 17. (1). 3–13.
- 2. Черных В.В., Бородин Ю.И., Бгатова Н.П., Трунов А.Н., Ходжаев Н.С., Ноговицина С.Р., Еремина А.В., Коненков В.И. Структурные элементы лимфатических путей оттока внутриглазной жидкости в хориоидеи глаза человека в норме и при глаукоме // Офтальмохирургия. 2016. (3). 11–16.
- 3. *Alexander J.S.*, *Becker F*. Evidence for nontraditional lymphatics in the choroid // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. 56. (2). ID 1328.
- 4. Chen L., Cursiefen C., Barabino S., Zhang Q., Dana M. Novel expression and characterization of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1) by conjunctival cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. 46. (12). ID 4536.
- 5. Herwig M., Münstermann K., Klarmann-Schulz U., Schlereth S.L., Heindl L.M., Loeffler K.U., Müller A.M.. Expression of the lymphatic marker podoplanin (D2-40) in human fetal eye s // Exp. Eye Res. 2014. 127. 243–251.
- 6. Koina M.E., Baxter L., Adamson S.J., Arfuso F., Hu P., Madigan M.C., Chan-Ling T. Evidence for lymphatics in the developing and adult human choroid // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. 56. (2). 1310–1327.
- 7. Nakao S., Zandi S., Kohno R., Sun D., Nakama T., Ishikawa K., Yoshida S., Enaida H., Ishibashi T., Hafezi-Moghadam A. Lack of lymphatics and lymph node—mediated immunity in choroidal neovascularization // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. 54. (6). ID 3830.
- 8. *Nakao S., Hafezi-Moghadam A., Ishibashi T.* Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye // J. Ophthalmol. 2012. 2012. ID 783163.

- 9. *Nickla D.L.*, *Wallman J*. The multifunctional choroid // Prog. Retin. Eye Res. 2010. 29. (2). 144–168.
- 10. Sherman D.D., Gonnering R.S., Wallow I.H., Lemke B.N., Doos W.G., Dortzbach R.K., Lyon D.B., Bindley C.D. Identification of Orbital Lymphatics // Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 1993. 9. (3). 153–169.
- 11. Schroedl F., Brehmer A., Neuhuber W.L., Kruse F.E., May C.A., Cursiefen C. The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. 49. (12). 5222–5229.
- 12. Schroedl F., Kaser-Eichberger A., Schleret S.L., Bock F., Regenfuss B., Reitsamer H.A., Lutty G.A., Maruyama K., Chen L., Lütjen-Drecoll E., Dana R.,

- Kerjaschki D., Alitalo K., de Stefano M.E., Junghans B.M., Heindl L.M., Cursiefen C. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. 55. (10). 6440–6442.
- 13. Schrödl F., Kaser-Eichberger A., Trost A., Strohmaier C., Bogner B., Runge C., Motloch K., Bruckner D., Laimer M., Heindl L., Reitsamer H. Lymphatic markers in the adult human choroid // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015. 56. (12). 7406–7416.
- 14. Yücel Y.H., Johnston M.G., Ly T., Patel M., Drake B., Gümüş E., Fraenkl S.A., Moore S., Tobbia D., Armstrong D., Horvath E., Gupta N. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: A novel «uveolymphatic» outflow pathway // Exp. Eye Res. 2009. 89. (5). 810–819.

## ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE LYMPHATIC CAPILLARIES IN CONJUNCTIVA AND THE LYMPHATIC CHANNELS IN HUMAN CHOROID

Sabina Robertovna NOGOVITSINA<sup>1</sup>, Nataliya Petrovna BGATOVA<sup>1</sup>, Alena Victorovna EREMINA<sup>2</sup>, Aleksandr Nikolaevich TRUNOV<sup>2</sup>, Valeriy Vyacheslavovich CHERNYKH<sup>2</sup>, Vladimir Iosifovich KONENKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>2</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

The aim of this work was a comparative study of the ultrastructural organization of lymphatic structures in the choroid and conjunctiva of the human eye. Material and methods. Samples of the choroid and conjunctiva of the human eye, obtained perioperatively, were studied by immunohistochemical analysis using specific antibodies to endothelial cells markers of blood and lymphatic vessels, and electron microscopic studies, morphometric processing and statistical analysis of the results were performed. Results and discussion. Within simultaneous immunohistochemical staining of conjunctiva and choroid samples using antibodies to markers of lymphatic vessels (LYVE-1, Prox1, podoplanin) the positively stained typical lymphatic vessels have been revealed in the conjunctiva structure and positively stained channels with narrow elongated cells, fibroblasts and pigment cells in choriocapillar layer of the choroid and the transition zone between choroid and sclera. Electron microscopic study revealed that cells expressing lymphatic markers and forming lymphatic channels in the choroid have an ultrastructural organization that is differ from typical lymphatic vascular endothelial cells: they do not have stropic filaments, contain a greater volume density of the granular endoplasmic reticulum membranes, and a lower volume density of mitochondria and micropinocytotic vesicles. The data obtained indicate that the lymphatic pathways of the intraocular fluid outflow in the human eye choroid have organ-specific structural features.

**Key words:** conjunctiva, choroid, lymphatic endothelium, lymphatic channels.

**Nogovitsina S.R.** – junior research of the laboratory of ultrastructural research, e-mail: nogovitsina.niikel@gmail.com **Bgatova N.P.** – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of ultrastructural research, e-mail: n bgatova@ngs.ru

**Eremina** A.V. – candidate of medical sciences ictorovna, research, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

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

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

Konenkov V.I. – doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, scientific adviser

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

# Галина Сергеевна БАТУРИНА<sup>1,2</sup>, Любовь Евгеньевна КАТКОВА<sup>1</sup>, Евгений Иванович СОЛЕНОВ<sup>1,2,3</sup>, Игорь Алексеевич ИСКАКОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

В обзоре рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы нарушения функции эндотелия роговицы глаза человека, вызывающие ухудшение зрения. Помутнение роговицы является одной из наиболее распространенных причин потери зрения. Прозрачность роговицы определяется степенью гидратации стромы, структуры коллагеновых фибрилл и межфибриллярного пространства. Эндотелий осуществляет осморегуляцию матрикса роговицы, что необходимо для поддержания ее прозрачности. В обзоре рассматриваются перспективы методов коррекции функционирования эндотелия роговицы. У человека цикл клеток эндотелия роговицы остановлен в фазе GI пролиферативного клеточного цикла, что приводит к отсутствию митотической активности клеток. Современные исследования указывают как на возможное существование стволовых клеток, способных дифференцироваться в клетки эндотелия, так и на возможность пролиферации клеток эндотелия в особых условиях. Рассмотрены новые способы и усовершенствованные методы хранения и консервации ткани трансплантатов роговицы, паллиативные способы оперативного лечения, направленные на уменьшение гидратации поверхностных слоев роговицы. В обзоре присутствует раздел, посвященный работам по тканевой инженерии с целью создания трансплантатов эндотелия на основе культуральных технологий, разрабатываемых для получения достаточного количества трансплантационного материала и снижения зависимости от трансплантатов, получаемых от доноров посмертно.

**Ключевые слова:** эндотелий роговицы глаза, эпителиально-мезенхимальная трансформация, тканевая инженерия.

Морфология, функция и методы коррекции функционирования эндотелия роговицы. Роговица — важная часть оптической системы глаза, ее прозрачность определяется степенью гидратации стромы, структуры коллагеновых фибрилл и межфибриллярного пространства, содержащего гликозаминогликаны. До настоящего времени помутнение роговицы является одной из наиболее распространенных причин потери зре-

ния в мире [8, 13, 65]. Основную роль в регуляции водно-электролитного баланса стромы роговицы и, следовательно, ее толщины и прозрачности играет эндотелий. Эндотелий (задний эпителий) роговицы представлен лежащим на десцеметовой мембране монослоем гексагональных клеток и является одной из наиболее метаболических активных тканей организма, осуществляющих перенос воды и ионов для осморегуляции матрикса

**Батурина Г.С.** – к.б.н., старший научный сотрудник сектора молекулярной физиологии клетки, e-mail: baturina@bionet.nsc.ru

**Каткова Л.Е.** – к.б.н., научный сотрудник сектора молекулярной физиологии клетки, e-mail: ile@bionet.nsc.ru **Соленов Е.И.** – д.б.н., доцент, проф., главный научный сотрудник сектора молекулярной физиологии клетки, e-mail: eugsol@bionet.nsc.ru

**Искаков И.А.** – д.м.н., зав. операционным блоком, e-mail: i.iskakov@mntk.nsk.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Новосибирский государственный технический университет Минобрнауки России 630073, г. Новосибирск, просп. Карла Маркса, 20

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Новосибирский филиал 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

роговицы [61], обеспечение степени ее гидратации, необходимой для поддержания прозрачности [6]. Эндотелий роговицы выполняет также барьерную функцию, обеспечивая поступление питательных веществ в ее строму и вывод продуктов обмена, отличается избирательной проницаемостью для разных ингредиентов. Барьерная функция эндотелия обусловлена наличием плотных межклеточных соединений, образованных белками клаудинами и окклудинами [17, 21].

У клеток эндотелия роговицы (СЕС) человека отсутствует митотическая активность, поскольку пролиферативный клеточный цикл остановлен в фазе G1. Эволюционно такая остановка деления, вероятно, возникла для сохранения эндотелия в виде монослоя, но потенциально способность к пролиферации у СЕС, по-видимому, существует и может проявляться в особых условиях [23, 59]. Также результаты современных исследований эндотелия роговицы человека указывают на возможное существование стволовых клеток на периферии клеточного монослоя [19]. Для функционирования эндотелия важна высокая плотность его клеток [11]. Минимальная плотность, достаточная для функционирования эндотелия и сохранения оптических свойств роговицы, по наблюдениям разных авторов, составляет около 500–800 на мм<sup>2</sup> [10, 23]. При рождении плотность CEC – около 6000 на  $mm^2$ , она снижается с возрастом. Поскольку митотическая активность СЕС подавлена, восстановление функции эндотелия происходит за счет подвижности, реорганизации и увеличения размеров клеток [24]. Другими словами, при снижении плотности СЕС существующие клетки «распластываются» для поддержания функциональной целостности эндотелиального монослоя. Таким образом, у человека репарация эндотелия определяется не усилением пролиферации, а реорганизацией, усилением подвижности клеток и увеличением их размеров [20].

Функция эндотелия может быть нарушена в результате болезни или травмы. Это ведет к отеку и ухудшению зрения. Традиционно наиболее эффективным способом восстановления прозрачности роговицы при недостаточности функции эндотелиальных клеток, развившейся в результате операционной травмы, воспаления или дистрофии, является трансплантация донорской роговицы. Современные радикальные операционные методики включают трансплантацию десцеметовой мембраны, пересадку внутренних слоев роговицы, сквозную кератопластику [12, 51, 60, 69]. При эндотелиальной недостаточности в центральных отделах роговицы (в начальной стадии дистрофии Фукса) предложена методика выполнения частичного десцеметорексиса. Повидимому, удаление поврежденного эндотелия приводит к постепенному его замещению сохранными эндотелиальными клетками с периферии роговицы [2, 9, 22]. Проведение оперативных вмешательств на роговице часто осложняется отеком, что усугубляет деструктивные процессы. В связи с этим активно развиваются новые способы и усовершенствуются методы хранения и консервации ткани. К паллиативным способам оперативного лечения следует отнести методику интрастромальной барьерной кератопластики, направленную на уменьшение гидратации поверхностных слоев роговицы за счет механического барьера внутри роговицы [1, 3, 28]. Консервативные способы лечения эндотелиальной недостаточности роговицы не эффективны и имеют паллиативный характер.

Восстановление эндотелия и сопутствующие осложнения. Восстановление эндотелия роговицы после травмы регулируется сложным комплексом ростовых факторов и ферментов. Ее репарация происходит медленно и может длиться несколько месяцев, в это время с помощью металлопротеиназ восстанавливается структура матрикса [32]. Процесс восстановления роговицы после травмы часто осложняется эндотелиальномезенхимальной трансформацией (EnMT), родственной процессу эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЕМТ), наблюдаемой при восстановлении после травмы кожи. ЕпМТ представляет собой процесс, в результате которого СЕС изменяются фенотипически и приобретают свойства фибробластов [29, 45]. Клетки при этом теряют специфические маркеры и приобретают свойства мезенхимальных клеток, развивается фиброз. Ключевыми моментами ЕМТ являются нарушение межклеточных контактов, базальноапикальной полярности, изменение цитоскелета, повышение подвижности клеток, изменение экспрессии генов и секреции белков внеклеточного матрикса [38]. При этом клетки могут также экспрессировать белки, разрушающие внеклеточный матрикс (металлопротеазы ММР-2, -9), обретать устойчивость к старению и апоптозу [29]. ЕМТ вовлечена в ряд патологических процессов, таких как фиброз и рак [14, 43]. Исследования клеточных механизмов регуляции и сигналинга клеток эндотелия, в том числе малигнизированных, преимущественно эпителиального происхождения, позволяют лучше понять процесс ЕМТ, рассматриваемый в обзорах S. Lamouille [29, 54].

В СЕС в процессе EnMT происходит реорганизация цитоскелета; при участии субсемейства малых G-белков (Rho) суперсемейства Ras, в том числе белка Cdc42, нарушается полярность клеток, образуются ламеллоподии и повышает-

ся подвижность [15, 33, 41, 67]. При развитии ЕМТ наблюдают повышение активности факторов TGF-β, FGF-2, IL-1β и NF-кВ [25, 30, 31, 45]. Важным маркером ЕМТ является снижение уровня экспрессии Е-кадгерина, который представляет собой трансмембранный гликопротеин, участвующий в формировании адгезии между эпителиальными клетками. Е-кадгерин соединен с цитоскелетом посредством α-, β-, γ- и р120катенинов. Комплекс Е-кадгерина, катенина и актина участвует в запуске каскада сигнальных путей в клетке. Подавление экспрессии Е-кадгерина при ЕМТ приводит как к снижению межклеточной адгезии, так и к высвобождению сигнальных молекул, таких как р120-катенины. В клетке p120 регулирует активность семейств RhoГТФаз (RhoA, Rac1 и Cdc42), которым принадлежит важная роль в динамике цитоскелета. В случае деградации Е-кадгерина р120-катенин может или деградировать, или выступать как транскрипционный фактор [27, 42, 66].

Повышение экспрессии N-кадгерина связано с возрастанием клеточной адгезии мезенхимальных клеток. Показана совместная локализация Е-, N-, VE-кадгеринов в эндотелии сосудов, β- и р120-катенинов и р190 в СЕС человека. Из них N- и VE-кадгерины присутствуют в клеточной мембране, а Е-кадгерин – только в цитоплазме. Это указывает на особую роль N-кадгерина для формирования плотных соединений в эндотелии роговицы человека [64, 70].

В процессе EnMT может развиваться фиброз позади десцеметовой мембраны, что связано с потерей части эндотелиальных клеток и ведет к помутнению роговицы [37].

**Тканевая инженерия эндотелия для транс- плантации.** Желание иметь достаточное количество материала для трансплантации и снизить зависимость от качества трансплантатов, получаемых от доноров посмертно, стимулирует исследования по использованию клеточных культур для замены эндотелия. Работы по развитию методов выделения и культивирования пригодных для трансплантации эндотелиальных клеток идут с высокой интенсивностью [7, 34, 35, 44, 49, 50].

Клетки эндотелия, по-видимому, могут обладать некоторой способностью к регенерации, которая может быть усилена в культуре [68]. Работы по созданию клеточных культур для замены эндотелия методом тканевого моделирования в значительной мере сдерживаются недостаточными исследованиями клеточных сигнальных и регуляторных механизмов, участвующих в ЕМТ [16, 56, 58]. ЕМТ является одним из значительных ограничений для работ в области тканевой инженерии, явление, рассматриваемое в обзорах

[17]. СЕС в культуре снижают интенсивность секреции белков внеклеточного матрикса [16, 45]. Изоляция при переводе в культуру (СЕС) неизбежно приводит к диссоциации плотных соединений. Свойства клеток в культуре определяются многими факторами; СЕС, посеянные с плотностью  $2 \times 10^4$  см<sup>-2</sup>, дают компактные группы клеток и демонстрируют контактное торможение в отличие от культуры, посеянной с плотностью на порядок меньше [4, 52]. Для индукции регенеративной способности СЕС создаются специализированные культуральные среды. Ранее ряду авторов удалось активировать этот процесс путем моделирования тканевых структур в культурах с помощью коллагеновых гелей [18, 68]. Культуральные среды, способствующие усилению регенерации и повышению подвижности, созданы и для эндотелия человека [53], свиньи [57], кошки [55]; также проводили исследования мезенхимальных стволовых клеток и модифицированных клеток линии 3Т3 [40, 47]. Поскольку ЕпМТ является значительной проблемой при создании культуральных трансплантатов, то исследования механизма и поиски путей его ингибирования остаются актуальными.

Для предотвращения EnMT при переводе клеток эндотелия в культуру применяют ингибиторы путей сигналинга TGF- $\beta$  или Rho-kinase/ROCK [36, 45, 46, 48, 62]. В настоящее время эти исследования интенсивно развиваются.

Результаты современных исследований позволяют предположить, что значительную роль в остановке клеточного деления может играть находящийся в цитоплазме ангиогенин. Ангиогенин, который в настоящее время благодаря своей рибонуклеазной активности называется RNAase 5, рассматривается не только как фактор ангиогенеза, но и более широко, как фактор, повышающий жизнеспособность клетки [26, 39, 63]. Участие ангиогенина в регуляции заживления раны показано для СЕС человека в экспериментах in vitro, тем не менее, очевидно, необходимы эксперименты на приматах, поскольку результаты *in vivo*, полученные на роговице кролика, обладающей высокой способностью к регенерации, нельзя прямо переносить на человека.

Анализ современной литературы позволяет сделать заключение, что в области фундаментальных исследований физиологии СЕС глаза нарастает интенсивность изучения внутриклеточных сигнальных механизмов, ответственных за пролиферацию, и механизмов, вовлеченных в EnMT. В области тканевой инженерии активизируются работы по развитию технологии клеточных культур с целью создания материала для искусственных трансплантатов [5].

### конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана бюджетным проектом № 0324-2019-0041 и грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 17-04-00328, № 19-08-00874 А.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Искаков И.А. Интрастромальная барьерная фемтокератопластика в паллиативном лечении далеко зашедшей стадии эндотелиально-эпителиальной дистрофии // Соврем. технологии в офтальмологии. 2018. 5. (25). 280–282.
- 2. Оганесян О.Г., Грдиканян А.А., Яковлева С.С., Гетадарян В.Р. Частичный десцеметорексис без трансплантации при эндотелиальной дистрофии роговицы // Рос. мед. журн. 2017. 23. (6). 302–307.
- 3. Филиппова Е.О., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Интрастромальная имплантация трековых полимерных мембран в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // Мед. вестн. Башкортостана. 2015. 10. (2). 137–139.
- 4. Arita T., Okamura R., Kodama R., Takeuchi T., Kadoya Y., Eguchi G. Density dependent growth of corneal endothelial cells cultured *in vitro* // Cell Differ. 1987. 22. 61–69.
- 5. Brunette I., Roberts C.J., Vidal F., Harissi-Dagher M., Lachaine J., Sheardown H., Durr G.M., Proulx S., Griffith M. Alternatives to eye bank native tissue for corneal stromal replacement // Prog. Retin. Eye Res. 2017. 59. 97–130.
- 6. Bukowiecki A., Hos D., Cursiefen C., Eming S.A. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities // Int. J. Mol. Sci. 2017. 18. 1257–1280.
- 7. Chen S., Zhu Q., Sun H., Zhang Y., Tighe S., Xu L., Zhu Y. Advances in culture, expansion and mechanistic studies of cornealendothelial cells: a systematic review // J. Biomed. Sci. 2019. 26. (1). 2.
- 8. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // JAMA. 2003. 290. 2057–2060.
- 9. Davies E., Jurkunas U., Pineda R. Predictive factors for corneal clearance after descemetorhexis without endothelial keratoplasty // Cornea. 2018. 37. (2). 137–140.
- 10. *Delmonte D.W., Kim T.* Anatomy and physiology of the cornea // J. Cataract Refract. Surg. 2011. 37. 588–598.
- 11. Edelhauser H.F. The balance between corneal transparencyand edema: the Proctor Lecture // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. 47. 1754–1767.

- 12. Fuest M., Ang M., Htoon H.M., Tan D., Mehta J.S. Long-term visual outcomes comparing descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty // Am. J. Ophthalmol. 2017, 182, (10), 62–71.
- 13. Garg P., Krishna P.V., Stratis A.K., Gopinathan U. The value of corneal transplantation in reducing blindness // Eye. 2005. 19. 1106–1114.
- 14. *Gavert N., Ben-Ze'ev A.* Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors // Trends. Mol. Med. 2008. 14. 199–209.
- 15. Godde N.J., Galea R.C., Elsum I.A., Humbert P.O. Cell polarity in motion: redefining mammary tissue organization through EMT and cell polarity transitions // J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia. 2010. 15. 149–168.
- 16. Goyer B., Theriault M., Gendron S.P., Brunette I., Rochette P.J., Proulx S. Extracellular matrix and integrin expression profiles in Fuchs endothelial corneal dystrophy cells and tissue model // Tissue Engineering. 2018. 24 Part A (7, 8). 607–615.
- 17. *Gumbiner B.M.* Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis // Cell. 1996. 84. 345–357.
- 18. *Hay E.D.* An overview of epithelio-mesenchymal transformation // Acta Anat. (Basel). 1995. 154. 8–20.
- 19. He Z., Campolmi N., Gain P., Ha Thi B.M., Dumollard J.M., Duband S., Peoc'h M., Piselli S., Garraud O., Thuret G. Revisited microanatomy of the corneal endothelial periphery: new evidence for continuous centripetal migration of endothelial cells in humans // Stem Cells. 2012. 30. 2523–2534.
- 20. Honda H., Ogita Y., Higuchi S. Kani K. Cell movements in a living mammalian tissue: long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats // J. Morphol. 1982. 174. 25–39.
- 21. Huang R.Y., Guilford P., Thiery J.P. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition // J. Cell. Sci. 2012. 125. 4417–4422.
- 22. *Iovieno A., Neri A., Soldani A.M., Adani C., Fontana L.* Descemetorhexis without graft placement for the treatment of fuchs endothelial dystrophy: Preliminary results and review of the literature // Cornea. 2017. 36. (6). 637–641.
- 23. *Joyce N.C.* Proliferative capacity of corneal endothelial cells // Exp. Eye Res. 2012. 95. 16–23.
- 24. *Joyce N.C.*, *Meklir B.*, *Joyce S.J.*, *Zieske J.D.* Cell cycle protein expression and proliferative status in human corneal cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996. 37. 645–655.
- 25. *Kaimori A., Potter J., Kaimori J., Wan C., Mezey E., Koteish A.* Transforming growth factor-β1 inducesan epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes *in vitro* // J. Biol. Chem. 2007. 282. 22089–22101.

- 26. Kim K.W., Park S., Oh D.H., Lee S.H., Lim K.S., Joo K., Chun Y.S., Chang S.I., Min K.M., Kim J.C. Ribonuclease 5 coordinates signals for the regulation of intraocular pressure and inhibits neural apoptosis as a novel multi-functional anti-glaucomatous strategy // Biochim. Biophys. Acta. 2016. 1862. (2). 145–154.
- 27. Kourtidis A., Ngok S.P., Anastasiadis P.Z. P120 catenin: an essential regulator of cadherin stability, adhesion-induced signaling, and cancer progression // Prog. Mol. Biol. Trans. Sci. 2013. 116. 409–432.
- 28. Kymionis G.D., Diakonis V.F., Kankariya V.P., Plaka A.D., Panagopoulou S.I., Kontadakis G.A., Grentzelos M.A., Tsilimbaris M.K., Pallikaris I.G. Femtosecond laser-assisted intracorneal biopolymer insertion for the symptomatic treatment of bullous keratopathy // Cornea. 2014. 33. (5). 540–543.
- 29. *Lamouille S., Xu J., Derynck R.* Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2014. 15. 178–196.
- 30. *Lee J.G., Ko M.K., Kay E.P.* Endothelial mesenchymal transformation mediated by IL-1beta-induced FGF-2 in corneal endothelial cells // Exp. Eye Res. 2012. 95. 35–39.
- 31. *Lee J.G., Kay E.P.* NF-κB is the transcription factor for FGF-2 that causes endothelial mesenchymal transformation in cornea // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. 53. 1530–1538.
- 32. Lim M., Goldstein M.H., Tuli S., Schultz G.S. Growth factor, cytokine and protease interactions during corneal wound healing // Ocul. Surf. 2003. 1. (2). 53–65.
- 33. *Mcniven M.A.* Breaking away: matrix remodeling from the leading edge // Trends Cell. Biol. 2013. 23. 6–21.
- 34. *Mimura T., Yamagami S., Amano S.* Corneal endothelial regeneration and tissue engineering // Prog. Retin. Eye Res. 2013. 35. 1–17.
- 35. Mimura T., Shimomura N., Usui T., Noda Y., Kaji Y., Yamgami S., Amano S., Miyata K., Araie M. Magnetic attraction of iron-endocytosed corneal endothelial cells to Descemet's membrane // Exp. Eye Res. 2003. 76. 745–751.
- 36. Miyagi H., Thomasy S.M., Russell P., Murphy C.J. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing // Exp. Eye Res. 2018. 166. 49–55.
- 37. *Miyamoto T., Sumioka T., Saika S.* Endothelial mesenchymal transition: A therapeutic target in retrocorneal membrane // Cornea. 2010. 29. S52–S56.
- 38. *Moreno-Bueno G., Portillo F., Cano A.* Transcriptional regulation of cell polarity in EMT and cancer // Oncogene. 2008. 27. 6958–6969.
- 39. *Moroianu J., Riordan J.F.* Nuclear translocation of angiogenin in proliferating endothelial cells is essential to its angiogenic activity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. 91. 1677–1681.

- 40. Nakahara M., Okumura N., Kay E.P., Hagiya M., Imagawa K., Hosoda Y., Kinoshita S., Koizumi N. Corneal endothelial expansion promoted by human bone marrow mesenchymal stem cell-derived conditioned medium // PLoS. One. 2013. 8. e69009.
- 41. *Nelson W.J.* Remodeling epithelial cell organization: transitions between front-rear and apical-basal polarity // Cold. Spring Harb. Perspect. Biol. 2009. 1. a000513.
- 42. *Niehrs C*. The complex world of WNT receptor signaling // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2012. 13. 767–779.
- 43. O'Connor J.W., Gomez E.W. Biomechanics of TGF $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition: implications for fibrosis and cancer // Clin. Transl. Med. 2014. 3. 23.
- 44. *Okumura N., Kinoshita S., Koizumi N.* Cellbased approach for treatment of corneal endothelial dysfunction // Cornea. 2014. 33. (Suppl. 11). S37–S41.
- 45. Okumura N., Kay E.P., Nakahara M., Hamuro J., Kinoshita S., Koizumi N. Inhibition of TGF-beta signaling enables human corneal endothelial cell expansion *in vitro* for use in regenerative medicine // PLoS. One, 2013. 8. e58000.
- 46. Okumura N., Nakano S., Kay E.P., Numata R., Ota A., Sowa Y., Sakai T., Ueno M., Kinoshita S., Koizumi N. Involvement of cyclin D and p27 in cell proliferation mediated by ROCK inhibitors Y-27632 and Y-39983 during corneal endothelium wound healing // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014. 55. 318–329.
- 47. Okumura N., Ueno M., Koizumi N., Sakamoto Y., Hirata K., Hamuro J., Kinoshita S. Enhancement on primate corneal endothelial cell survival *in vitro* by a ROCK inhibitor // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. 50. 3680–3687.
- 48. Okumura N., Koizumi N., Kay E.P., Ueno M., Sakamoto Y., Nakamura S., Hamuro J., Kinoshita S. The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. 54. 2493–2502.
- 49. Okumura N., Koizumi N., Ueno M., Sakamoto Y., Takahashi H., Tsuchiya H., Hamuro J., Kinoshita S. ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating *in vivo* endothelial tissue // Am. J. Pathol. 2012. 181. 268–277.
- 5. Patel S.V., Bachman L.A., Hann C.R., Bahler C.K., Fautsch M.P. Human corneal endothelial cell transplantation in a human *ex vivo* model // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. 50. 2123–2131.
- 51. Pavlovic I., Shajari M., Herrmann E., Schmack I., Lencova A., Kohnen T. Meta-analysis of postoperative outcome parameters comparing descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty // Cornea. 2017. 36. (12). 1445–1451.
- 52. Peh G.S., Toh K.P., Ang H.P, Seah X.Y., George B.L., Mehta J.S. Optimization of human

- corneal endothelial cell culture: density dependency of successful cultures *in vitro* // BMC Res. Notes. 2013. 6. 176.
- 53. Peh G.S., Toh K.P., Wu F.Y., Tan D.T., Mehta J.S. Cultivation of human corneal endothelial cells isolated from paired donor corneas // PLoS One. 2011. 6. e28310.
- 54. *Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A.* Role of endothelial mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol. 2011. 179. 1074–1080.
- 55. Proulx S., Audet C., Uwamaliya J., Devaux A., Allaire G., Germain L., Brunette I. Tissue engineering of feline corneal endothelium using a devitalized human cornea as carrier // Tissue Eng. Part A. 2009. 15. 1709–1718.
- 56. Proulx S., Bensaoula T., Nada O., Audet C., d'ArcUwamaliya J., Devaux A., Allaire G., Germain L., Brunette I. Transplantation of a tissue engineered corneal endothelium reconstructed on a devitalized carrier in the feline model // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009. 50. 2686.
- 57. Proulx S., Bourget J.M., Gagnon N., Martel S., Deschambeault A., Carrier P., Giasson C.J., Auger F.A., Brunette I., Germain L. Optimization of culture conditions for porcine corneal endothelial cells // Mol. Vis. 2007. 13. 524–533.
- 58. *Proulx S., Brunette I.* Methods being developed for preparation, delivery and transplantation of a tissue-engineered corneal endothelium // Exp. Eye Res. 2012, 95, 68–75.
- 59. Sheerin A.N., Smith S.K., Jennert-Burston K., Brook A.J., Allen M.C., Ibrahim B., Jones D., Wallis C., Engelmann K., Rhys-Williams W., Faragher R.G., Kipling D. Characterization of cellular senescence mechanisms in human corneal endothelial cells // Aging Cell. 2012. 11. 234–240.
- 60. Singh A., Zarei-Ghanavati M., Avadhanam V., Liu C. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of Descemet membrane endothelial

- keratoplasty versus Descemet stripping endothelial keratoplasty/Descemet stripping automated endothelial keratoplasty // Cornea. 2017. 36. (11). 1437–1443.
- 61. *Srinivas S.P.* Dynamic regulation of barrier integrity of the corneal endothelium // Optom. Vis. Sci. 2010. 87. E239–E254.
- 62. Sumioka T., Ikeda K., Okada Y., Yamanaka O., Kitano A., Saika S. Inhibitory effect of blocking TGF-β/S mad signal on injury-induced fibrosis of corneal endothelium // Mol. Vis. 2008. 14. 2272–2281.
- 63. *Tsuji T., Sun Y., Kishimoto K., Olson K.A., Liu S., Hirukawa S., Hu G.F.* Angiogeninis translocated to the nucleus of HeLa cells and is involved in ribosomal RNA transcription and cell proliferation // Cancer Res. 2005. 65. 1352–1360.
- 64. Wheelock M.J., Shintani Y., Maeda M., Fukumoto Y., Johnson K.R. Cadherin switching // J. Cell. Sci. 2008. 121. 727–735.
- 65. Whitcher J.P., Srinivasan M., Upadhyay M.P. Corneal blindness: A global perspective // Bull. World Health Organ. 2001. 79. 214–221.
- 66. *Yilmaz M., Christofori G.* EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion // Cancer Metastasis Rev. 2009. 28. 15–33.
- 67. Yilmaz M., Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells // Mol. Cancer Res. 2010. 8. 629–642.
- 68. *Zhu C., Joyce N.C.* Proliferative response of corneal endothelial cells from young and older donors // Invest, Ophthalmol, Vis. Sci. 2004, 45, 1743–1751.
- 69. Zhu L., Zha Y., Cai J., Zhang Y. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty versus descemet membrane endothelial keratoplasty: a meta-analysis // Int. Ophthalmol. 2018. 38. (2). 897–905.
- 70. Zhu Y.T., Hayashida Y., Kheirkhah A., He H., Chen S.Y., Tseng S.C. Characterization and comparison of intercellular adherent junctions expressed by human corneal endothelial cells *in vivo* and *in vitro* // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. 49. (9). 3879–3886.

## RESTORATION OF CORNEA ENDOTHELIUM FUNCTION (REVIEW)

Galina Sergeevna BATURINA<sup>1,2</sup>, Lubov Evgenyevna KATKOVA<sup>1</sup>, Evgeny Ivanovich SOLENOV<sup>1,2,3</sup>, Igor Alexeevich ISKAKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630090, Novosibirsk, Academician Lavrentyev av., 10

<sup>2</sup> Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogova str., 2

<sup>3</sup> Novosibirsk State Technical University of Minobrnauki of Russia 630073, Novosibirsk, Karl Marks av., 20

<sup>4</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630071, Novosibirsk, Kolkhidskava str., 10

Review highlights modern findings on molecular mechanisms of dysfunction of human corneal endothelial cells causes decline of vision. When water enters the corneal stroma, it disorganizes the regular arrangement of the collagen fibrils, which reduces corneal transparency. Corneal endothelial cells are responsible for keeping the dehydration state of the stroma by pumping out fluid. However, this layer of cells can become deficient, for example following intra-corneal surgery or because of a pathology. Corneal transplantation is currently the only treatment in order to restore vision following endothelial dysfunctions. The authors survey methodological problems and prospects for correction of endothelial cells dysfunction. Human endothelial cells do not proliferate in vivo because these cells arrest in the G1 phase of the cell cycle. Modern research showed that corneal endothelium cells could proliferate in special conditions. An alternative approach is to use human stem cells as an endothelial cells source. New methods and improved technique of storage and preservation of corneal grafts, palliative methods of surgical treatment aimed at reducing the hydration of the surface layers of the cornea are considered. The review includes consideration of works for endothelial tissue engineering using cell culture technologies. Endothelial keratoplasty limited by the technical difficulty of the procedure, a shortage of available grafts, and the potential for graft failure or rejection. These limitations are driving researchers to develop new approaches, such as methods of organ culture

Key words: corneal endothelium, epithelial mesenchymal transition, tissue engineering.

**Baturina G.S.** – candidate of biological sciences, senior researcher of the sector of cell molecular physiology, e-mail: baturina@bionet.nsc.ru

*Katkova L.E.* – candidate of biological sciences, researcher of the sector of cell molecular physiology, e-mail: ile@bionet.nsc.ru

**Solenov E.I.** – doctor of biological sciences, assistant professor, professor, chief researcher of the sector of cell molecular physiology, e-mail:eugsol@bionet.nsc.ru

Iskakov I.A. – doctor of medical sciences, head of surgery block, e-mail: i.iskakov@mntk.nsk.ru

УДК 617.741-004.1-089

# ВОЗМОЖНОСТИ ФЕМТОСОПРОВОЖДЕНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КАТАРАКТЫ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЛАУКОМЕ И ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ

### Бента Гайозовна ДЖАШИ, Сергей Викторович БАЛАЛИН

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Волгоградский филиал 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 80

Факохирургия на глазах с сочетанной глаукомой требует максимально щадящих манипуляций на этапе как капсулорексиса, так и факофрагментации. Фемтолазерная ассистенция на различных этапах факоэмульсификации катаракты направлена на минимизацию операционной травмы. Цель исследования — проанализировать послеоперационные реакции после факоэмульсификации и фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации катаракты на глазах с псевдоэксфолиативной глаукомой. **Материал и методы.** Обследованы и прооперированы 26 пациентов (30 глаз) с осложненной катарактой, глаукомой и псевдоэксфолиативным синдромом. Пациентам первой группы (15 глаз) выполнена факоэмульсификация, второй группы (15 глаз) — фемтолазер-ассистированная факоэмульсификация катаракты. Во всех случаях отмечен факодонез различной степени выраженности. **Результаты.** Факоэмульсификация без применения фемтоассистенции потребовала более длительного вмешательства, сопряженного с большими энергетическими затратами (p < 0,05). На первые сутки после операции в первой и второй группах выявлено соответственно 9 (66,7 %) и 5 (33,3 %) случаев роговичной реакции. **Заключение.** Фемтолазерассистенция при выполнении факоэмульсификации в случаях катаракты, осложненной псевдоэксфолиативной глаукомой и слабостью связочного аппарата, достоверно снижает длительность вмешательства, количество затраченной ультразвуковой энергии и число послеоперационных роговичных реакций.

**Ключевые слова:** катаракта, факоэмульсификация, фемтолазер-ассистированная факоэмульсификация, глаукома, псевдоэксфолиативный синдром.

Факоэмульсификация катаракты на глазах с псевдоэксфолиативной глаукомой сопряжена с рядом сложностей. Так, хирургу приходится сталкиваться со слабостью связочного аппарата, обусловленной дистрофическими изменениями всех структур, отложением псевдоэксфолиативного материала на связках и их частичным лизисом [3-5, 8, 11]. Факохирургия в таких случаях требует максимально щадящих манипуляций на этапе как капсулорексиса, так и факофрагментации [2, 4]. Кроме того, в дистрофический процесс вовлекается задний эпителий и десцеметова мембрана, что делает роговицу максимально чувствительной и резко повышает риск послеоперационных кератопатий. Применение фемтоассистенции на этапе выполнения капсулорексиса позволяет выполнить капсулотомическое отверстие с минимальной нагрузкой на связочный аппарат [10]. Лазерная факофрагментация при условии ее достаточности способствует минимизации ультразвукового воздействия на этапе последующей факоэмульсификации [9, 10].

Цель настоящего исследования — проанализировать послеоперационные реакции после факоэмульсификации (ФЭК) и фемтолазер-ассистированной факоэмульсификации (ФЛАФЭК) катаракты на глазах с псевдоэксфолиативной глаукомой.

DOI: 10.15372/SSMJ20190305

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 26 пациентов (30 глаз) с осложненной катарактой и псевдо-эксфолиативной глаукомой. Во всех случаях отмечен факодонез разной степени выраженности. Возраст пациентов составил  $63,0\pm10,7$  года. Все случаи были разделены на две группы, по 15 глаз в каждой; в первой была выполнена ФЭК, во второй – ФЛАФЭК.

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование, дополнительно включавшее ультразвуковую биомикроскопию для определения плотности хрусталика. Общепринятые классификации плотности катаракты

**Джаши Б.Г.** – врач-офтальмолог, e-mail:bental@yandex.ru **Балалин С.В.** – д.м.н., зав. научным отделом, e-mail: s.v.balalin@gmail.com

предполагают визуальную оценку цвета ядра хрусталика при биомикроскопии (Buratto, LOCS III), что является достаточно субъективным методом, в результате которого возможны ошибочные заключения и некорректное определение степени плотности хрусталика. Это может повлечь за собой выбор неверной тактики проведения операции факоэмульсификации катаракты, в части дробления и удаления хрусталика, и, как следствие, сопровождаться осложнениями как в ходе операции, так и в послеоперационном периоде.

Нами предложен способ определения плотности катаракты путем измерения акустической плотности хрусталика в ходе выполнения ультразвуковой биомикроскопии глаза с помощью функции цветного картирования и усиления сигнала E-GAIN на аппарате «VuMax», 35МГц («Sonomed Escalon», США). Затем проводится сравнительная оценка полученных данных плотности хрусталика с пороговым значением в 35 децибел, основанным на результатах проведенных нами ранее исследований [6].

Плотность катаракты в данном исследовании классифицировалась как средняя (от 23 до 35 децибел) или высокая (35 децибел и более) [1]; у пациентов обеих групп она не превышала 36 децибел. В первой группе (ФЭК) было 10 случаев катаракты средней степени плотности и 5 случаев – высокой, во второй группе (ФЛАФЭК) – соответственно 11 и 4 случая. В соответствии с плотностью хрусталика осуществлялся подбор энергии фемтолазера при выполнении фемтолазерной факофрагментации: при средней плотности применялась факофрагментация в режиме Medium (8 мкДж), при высокой – в режиме Hard (10 мкДж) [7]. Фемтолазерассистенция выполнялась на аппарате «LensX» («Alcon», США; факофрагментация секторальная), ФЭК – на аппарате «Centurion» («Alcon»; тоннельный лимбо-роговичный микродоступ). Во всех случаях отмечался интраоперационный миоз различной степени выраженности. С целью профилактики его прогрессирования пациентам предоперационно инстиллировали раствор нестероидных противовоспалительных средств (0,09%-й раствор бромфенака). Учитывая диаметр зрачка и слабость связочного аппарата разной степени выраженности, в ряде случаев потребовалось наложение крючков Малюгина иридокапсулярно (в каждой из групп в шести случаях). После удаления кортикальных масс в случае необходимости имплантировалось капсульное кольцо. Имплантировались гибкие модели интраокулярных линз. Во всех случаях интраоперационных осложнений не отмечалось. Срок наблюдения составил 6-24 мес.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего  $(M\pm m)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных — точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

По данным ультразвуковой биомикроскопии, плотность катаракты в первой группе составляла  $30.7 \pm 1.4$  децибел, во второй  $-30.2 \pm 1.5$  децибел; отсутствие статистически значимого различия указывает на исходную однородность групп.

Отслойки десцеметовой оболочки, одного из сложнокурабельных осложнений факохирургии, не выявлено ни в одном случае.

Этап капсулотомии может осложняться при сопутствующей слабости связочного аппарата: при мануальном выполнении капсулотомического отверстия в связи с неравномерным натяжением связок возможны их разрывы. При фемтокапсулорексисе капсулотомическое отверстие формируется с помощью энергии фемтолазера, что минимизирует воздействие на связочный аппарат. Во всех случаях первой группы (ФЭК) достигнута полная капсулотомия. Во второй группе (ФЛАФЭК) при выполнении фемтоассистенции в одном случае была отмечена неполная капсулотомия, что потребовало дополнительных манипуляций капсульным пинцетом и не повлекло за собой осложнений на последующих этапах хирургического вмешательства. Однако следует отметить, что действие лазерной энергии менее травматично, чем мануальное выполнение капсулорексиса. Анализ случая показал, что причиной послужили полурассосавшиеся кортикальные массы, выделившиеся в ходе формирования капсулотомического отверстия и экранировавшие капсулу при воздействии фемтолазерных лучей. Непрерывность капсулотомии при факохирургии на фоне слабости связочного аппарата имеет решающее значение на этапе определения необходимости использования дополнительных поддерживающих устройств (иридокапсулярные крючки, кольца).

Следующий этап фемтоассистенции – фемтоассистированная факофрагментация – также является одним из компонентов успешного выполнения последующей факоэмульсификации, так как достаточная факофрагментация позволяет сократить механическое воздействие на связочный аппарат капсульной сумки и сохранить иридо-

Таблица 1

Оценка достаточности фемтофакофрагментации, п (%)	Оиенка	достаточности	фемтофак	офрагментации.	n	(%)
---	--------	---------------	----------	----------------	---	-----

Степень дорезывания	Акустическая плотность менее 35 децибел (11 глаз)	Акустическая плотность 35 децибел и выше (4 глаза)
Полная	9 (82)	3 (75)
Неполная	2 (18)	1 (25)

Tаблица 2  $\Pi$ оказатели энергетических, временных затрат и количества сбалансированного солевого раствора на этапе факоэмульсификации катаракты,  $M\pm m$ 

Параметр	Первая группа (ФЭК)	Вторая группа (ФЛАФЭК)
Время ультразвука, с	$48,4 \pm 1,4$	26,1 ± 1,6*
Мощность ультразвука, %	$16.8 \pm 0.2$	14,3 ± 0,2*
Количество раствора, мл	$78.0 \pm 2.7$	63,0 ± 3,1*
Время операции, мин	$14,1 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,4*$

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя первой группы статистически значимо при p < 0.05.

хрусталиковую диафрагму при интракапсулярной коррекции афакии. В данном исследовании при оценке достаточности факофрагментации во внимание принималась невозможность выполнения разделения фрагментов ядра по выполненным лазером насечкам без применения энергии ультразвука. Степень достаточности определялась как «полная» либо «неполная». При анализе результатов фемтофакофрагментации во второй группе принимались во внимание параметры затраченной энергии фемтолазера (подгруппы акустической плотности ядра хрусталика до 35 децибел и 35 децибел и выше). В абсолютном большинстве случаев факофрагментация с применением заданных величин энергии фемтолазера была полной (табл. 1).

На первые сутки после операции в первой группе выявлено девять случаев (66,7 %) роговичной реакции 1-2-й степени (отек и/или десцеметит), потребовавших стационарного наблюдения и лечения до полного купирования процесса. В одном случае развился послеоперационный отек 2-й степени, выполнялась длительная кераторегенераторная терапия. Во второй группе отмечено пять случаев (33,3 %) роговичной послеоперационной реакции 1-й степени (p > 0.05), купированной в течение суток. Выраженных послеоперационных отеков не наблюдалось. Положение интраокулярных линз во всех случаях было стабильным, интракапсулярным. Сравнительные показатели затраченной энергии ультразвука, количества сбалансированного солевого раствора, а также времени этапа факоэмульсификации представлены в табл. 2. Опираясь на полученные данные, следует отметить, что факоэмульсификация без применения фемтоассистенции потребовала более длительного вмешательства, сопряженного с большими энергетическими затратами (p < 0.05).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Фемтолазерассистенция при выполнении факоэмульсификации в случаях катаракты, осложненной псевдоэксфолиативной глаукомой и слабостью связочного аппарата, снижает длительность вмешательства, количество затраченной ультразвуковой энергии и количество послеоперационных роговичных реакций.

### конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Джаши Б.Г., Полякова В.Р. Способ определения степени воздействия на структуры глаза в ходе факоэмульсификации катаракты. Пат. 2594441 РФ; Опубл. 24.06.2014.
- 2. Малюгин Б.Э., Агафонова В.В., Франковска-Герляк М.З., Чубарь В.С., Халудорова Н.Б. Влияние факоэмульсификации катаракты на уровень внутриглазного давления у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (1). 48–54.
- 3. *Малюгин Б.Э., Джиндоян Г.Н.* Современные аспекты хирургического лечения сочетания глаукомы и катаракты // Глаукома: проблемы и решения: сб. науч. ст. М., 2004. 373–377.

- 4. *Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю.* Современные возможности хирургического лечения больных с сочетанием открытоугольной глаукомы и катаракты // Клин. медицина. 2014. 6. (1). 47–53.
- 5. Национальное руководство (путеводитель) по глаукоме для практикующих врачей / ред. Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, В.П. Еричев. М., 2015. 456 с
- 6. Полякова В.Р., Джаши Б.Г., Мелихова И.А. Исследование акустической плотности хрусталика по данным ультразвуковой биомикроскопии глаза // Практ. медицина. 2016. (6). 134–136.
- 7. Фокин В.П., Джаши Б.Г., Полякова В.Р. Способ выбора энергетических режимов фемтосекундного лазера для фрагментации хрусталика при выполнении фемтолазерассистированной факоэмульсификации катаракты. Пат. 2642216 РФ; Опубл. 20.10.2016.
- 8. Франковска-Герлак М., Агафонова В.В., Яновская Н.П. Одномоментное комбинированное хирургическое лечение катаракты и открытоугольной глаукомы на фоне псевдоэксфолиативного синдрома. Трехлетний опыт наблюдений // Нов. в офтальмологии. 2013. (1). 74.
- 9. Cowan L.A., Kloek C. Introducing a new surgical technology: controversies in femtosecond laser-assisted cataract surgery and impact on resident surgical training // Int. Ophthalmol. Clin. 2015. 55. (4). 23–35.
- 10. Trikha S.A., Turnbull M.J., Morris R.J., Anderson D.F., Hossain P. The journey to femtosecond laser-assisted cataract surgery. new beginnings or a false dawn? // Eye. 2013. 27. (4). 461–473.
- 11. Wollensak J., Becker H.U., Seiler T. Pseudo-exfoliation syndrome and glaucoma. Does glaucoma capsulare exist? // Ger. J. Ophthalmol. 1992. 1. (1). 32–34.

# FEMTOLASER-ASSISTANCE OPPORTUNITIES IN THE SURGICAL TREATMENT OF CATARACT ASSOCIATED WITH GLAUCOMA AND PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME

### Benta Gayozovna DZHASHI, Sergey Viktorovich BALALIN

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Volgograd Branch 400138, Volgograd, Zemlvachki str., 80

Cataract surgery in eyes with glaucoma requires the most gentle manipulation during the operation including capsulorhexis and phacofragmentation. Femtolaser assistance at various stages of cataract phacoemulsification is aimed at minimizing surgical trauma. Aim of the sudy was to analyze the postoperative reactions after phacoemulsification and femtolaser-assisted phacoemulsification (FLACS) of the cataract in eyes with pseudoexfoliating glaucoma. **Material and methods.** Two groups of patients (30 eyes) were operated and examined (I-phacoemulsification, II-femtolaser-assisted phacoemulsification). In all cases phacodonesis was found. **Results.** Noted that phacoemulsification without the use of the femtolaser assistance demanded a longer intervention with large expenditure of energy (p < 0.05). On the first day after surgery in the first group (phacoemulsification), 9 cases (66.7 %) of corneal reaction were detected. In the second group, there were 5 cases (33.3 %) of a corneal postoperative reaction that was stopped during the day. **Conclusion.** It has been shown that femtolaser assistance in cases of cataract associated with glaucoma and pseudoexfoliative syndrome reduced operation time, amount of ultrasonic energy expended, number of postoperative corneal reactions.

Key words: cataract, phacoemulsification, femtolaser assistance, glaucoma, pseudoexfoliative syndrome.

**Dzhashi B.G.** – ophthalmologist, e-mail:bental@yandex.ru **Balalin S.V.** – doctor of medical sciences, head of sciences department, e-mail: s.v.balalin@gmail.com

# АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКИ

### Ия Георгиевна ПАСЕНОВА, Ксения Викторовна АЛЕКСЕЕВА

Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» Минздрава России 620149, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4А

Цель исследования – изучить эффективность селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) при различных формах глаукомы, при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях болезни. Материал и методы. Проведен анализ эффективности лечения 132 глаз (132 пациентов), наблюдавшихся в отделении диагностики и лечения глаукомы Екатеринбургского центра «МНТК «Микрохирургия глаза» с 2016 по 2018 г. В исследование были включены не оперированные ранее лица с первичной открытоугольной, псевдоэксфолиативной, пигментной и смешанной формами глаукомы. Пациентам с пигментной и смешанной глаукомой предварительно была выполнена лазерная иридотомия. Эффективность лечения методом СЛТ оценивали по уровню внутриглазного давления (ВГД) до операции, через три дня, 1, 6 и 12 мес., по периметрическому индексу МD и по необходимости повторных оперативных вмешательств в период наблюдения. Результаты. К концу периода наблюдения после СЛТ у пациентов с I стадией глаукомы ВГД снизилось на 5,1 мм рт. ст. (на 20,7 %), со II стадией – на 6,3 мм рт. ст. (на 25,7 %), с III стадией – на 6,8 мм рт. ст. (на 31 %) по сравнению с исходными значениями. Анализ эффективности СЛТ в зависимости от формы заболевания показал, что через 12 мес. после операции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой ВГД снизилось на  $5.5 \pm 1.32$  мм рт. ст. (23 %), а у больных со смешанной глаукомой — на  $5.5 \pm 1.5$  мм рт. ст. (22,8 %). В период наблюдения от 6 до 12 мес. после СЛТ 88 % больных с псевдоэксфолиативной глаукомой, 64 % больных с пигментной глаукомой и 34 % больных со смешанной глаукомой была проведена непроникающая глубокая склерэктомия, в 15 % случаев первичной открытоугольной глаукомы выполнена повторная СЛТ. Заключение. СЛТ – безопасный и эффективный метод лечения глаукомы. При всех формах и стадиях заболевания получено «ВГД цели», о чем свидетельствует стабилизация показателей светочувствительности сетчатки по статической автоматизированной периметрии, однако гипотензивный эффект после СЛТ у больных с псевдоэксфолиативной и пигментной глаукомой продлился меньше 1 года.

**Ключевые слова:** селективная лазерная трабекулопластика, первичная открытоугольная глаукома, пигментная глаукома, псевдоэксфолиативная глаукома, смешанная глаукома, ВГД цели, статическая автоматизированная периметрия.

Глаукома является одним из тяжелейших хронических прогрессирующих заболеваний органа зрения, которое, при распознавании в далекозашедших стадиях, в отсутствие адекватного лечения и регулярного динамического наблюдения приводит к частичной или полной утрате зрительных функций. Данное обстоятельство объясняет важность изучения проблемы, разработки новых методов диагностики и лечения глаукомы.

Лазерные методы лечения глаукомы активно применяются с середины XX в. Долгое время аргон-лазерная трабекулопластика (АЛТ) считалась «золотым стандартом» при лечении открытоугольной глаукомы [17]. Механизм реализации гипотензивного эффекта данного метода

заключается в том, что воздействие аргоновым лазером с диаметром пятна 50 мкм, мощностью 400–1200 мВт, экспозицией 0,1 с вызывает коагуляционный некроз ткани трабекулы, который приводит к рубцеванию в проекции лазерных коагулятов, возникает натяжение оставшихся интактных участков трабекулярной мембраны, что, в свою очередь, способствует расширению в них трабекулярных щелей и, как следствие, к улучшению оттока внутриглазной жидкости [16]. Но результаты морфологических исследований, проведенных на глазах после трабекулопластики, выполненной Nd: YAG и аргоновым лазером, показали серьезное повреждение трабекулярной ткани в месте лазерного ожога [2–4, 13].

**Пасенова И.Г.** – зав. отделением диагностики и лечения глаукомы, e-mail: iya.pasenova@gmail.com **Алексеева К.В.** – врач-офтальмолог отделения диагностики и лечения глаукомы

В 1995 г. Mark A. Latina и Carl H. Park предложили новый метод лазерного лечения глаукомы селективную лазерную трабекулопластику (СЛТ) [12]. Техника СЛТ отличается от традиционной АЛТ тем, что вследствие большего размера пятна (соответственно 400 и 50 мкм) зоной взаимодействия лазерного излучения является вся область трабекулы, а не только проекция шлеммова канала, и в процессе воздействия на ткань трабекулы не отмечается зон побледнения, так называемого «эффекта попкорна» [11]. Благодаря короткому времени аппликации лазерная энергия при СЛТ избирательно воздействует на пигментные клетки и вызывает интенсивную продукцию медиаторов воспаления: интерлейкина-1α, интерлейкина-1β, фактора некроза опухолей-а, активируются макрофаги, обеспечивающие фагоцитоз дебриса трабекулярной ткани, и металлопротеазы, участвующие в ремоделировании межклеточного матрикса. При гистологическом изучении тканей после СЛТ не обнаруживается термического повреждения и коагуляционного некроза клеток трабекулы и коллагеновых волокон. Таким образом, при СЛТ биологический ответ играет в снижении ВГД большую роль, чем чисто механическое повреждение трабекулы с последующим рубцеванием [14]. Именно отсутствие рубцевания в дренажной зоне позволяет выполнять СЛТ неоднократно, что является его преимуществом перед АЛТ [7].

Проведено большое количество исследований, посвященных сравнению эффективности СЛТ и АЛТ. Г.И. Должич, Е.Н. Осипова опубликовали данные, согласно которым после выполнения СЛТ на 30 глазах (48,3 %) достигнута компенсация ВГД без гипотензивных средств, на 21 глазу (33,8 %) – с инстилляцией бетоптика 2 раза в день, на 11 глазах (17,9 %) – с инстилляцией бетоптика 2 раза в день и ксалатана 1 раз в день, после проведения АЛТ - соответственно на 28 (41,1 %), 19 (27,9 %) и 21 глазу (31 %); через 6 мес. после АЛТ ВГД повысилось до 30-32 мм рт. ст. на 24 глазах, в которых в раннем послеоперационном периоде наблюдали воспалительную реакцию и гипертензионный синдром [1]. V. Russo с соавторами после проведенного лазерного лечения не выявили статистически значимой разницы в снижении ВГД через 12 мес. после СЛТ (на 6,01 мм рт. ст.) и АЛТ (на 6,12 мм рт. ст.), однако повторное, через 3 мес. после неэффективной СЛТ или АЛТ, выполнение СЛТ приводило к более выраженному уменьшению ВГД, чем повторная АЛТ (на 6,24 и 4,65 мм рт. ст. соответственно, p < 0.01; пациенты для повторной операции были распределены рандомно) [15]. В исследовании Karim F. Damji с соавторами также не установлено различий в клинической эффективности СЛТ и традиционной АЛТ: через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции ВГД составляло соответственно 19,84  $\pm$  5,00 и 19,60  $\pm$  4,25, 18,89  $\pm$  4,71 и 19,75  $\pm$  4,79, 17,83  $\pm$  4,33 и 18,42  $\pm$  4,20, 17,97  $\pm$  4,74 и 17,88  $\pm$  3,92 мм рт. ст. (p > 0.05) [5].

Цель нашей работы – оценить эффективность СЛТ у применяющих гипотензивную терапию пациентов с разными формами глаукомы и определить показания к СЛТ в клинической практике.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все исследования выполнены на базе отделения диагностики и лечения глаукомы Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза». В рамках клинического исследования был проведен ретроспективный анализ эффективности СЛТ на 132 глазах у 132 пациентов (37,1 % мужчин и 62,8 % женщин; средний возраст – 62,6 года). В исследуемую группу не вошли лица, ранее прооперированные по поводу глаукомы или перенесшие другие вмешательства на глазах. Период наблюдения за пациентами после проведения СЛТ составил 12 мес. Под наблюдением находились 60 человек с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (60 глаз, 45,4 %), 26 пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) (26 глаз. 19,7 %), 28 больных с пигментной глаукомой (28 глаз, 21,2 %) и 18 пациентов со смешанной глаукомой (18 глаз, 13,6 %). Всем пациентам с пигментной глаукомой перед СЛТ была проведена лазерная иридотомия, а пациентам со смешанной глаукомой - лазерная иридотомия с гониопластикой. Начальная стадия глаукомы выявлена на 77 глазах (58,3 %), развитая – на 44 (33,3 %), далекозашедшая – на 11 (8,3 %). Все пациенты на момент проведения СЛТ применяли местно гипотензивные капли: 32 человека (32 глаза) находились на монотерапии, а 80 пациентов (100 глаз) использовали комбинацию гипотензивных капель.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование. ВГД перед СЛТ и после процедуры измерялось методом индукционной тонометрии прибором «Ісаге TA01i» («Ісаге Finland Оу», Финляндия). По данным гониоскопии, угол передней камеры глаза пациентов был открыт на 3–4 степень ширины по классификации Шаффера, пигментация структур угла варьировала от 1 до 3 степени. Статическую автоматизированную периметрию выполняли на периметре «Нитрhrey» («Сагl Zeiss Meditec») по программе порогового теста 24-2 с использованием алгоритма SITA Standard. белого стимула диаметром III по Гольдману.

СЛТ выполнялась по стандартной методике: 50-80 лазерных аппликаций (в среднем  $50 \pm 4$ ) наносились на протяжении 180° в нижнем, нижнем височном и нижнем носовом секторах на ND:YAG лазере Laserex «Solo» («Ellex Medical Lasers Limited», Австралия), длина волны – 532 мкм, размер пятна – 400 мкм, экспозиция – 3 нс с использованием гониолинзы «Маgna» («Ocular Instruments», США); уровень энергии импульса варьировал от 0,7 до 1,0 мДж в зависимости от степени пигментации трабекулы. Операция проводилась под местной анестезией, после инстилляции оксибупрокаина («Унимед Фарма», Словацкая Республика). В послеоперационном периоде больные не получали местной и общей противовоспалительной терапии. Сроки наблюдения составили 3 сут, 1, 6 и 12 мес. после СЛТ.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения  $(M \pm SD)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

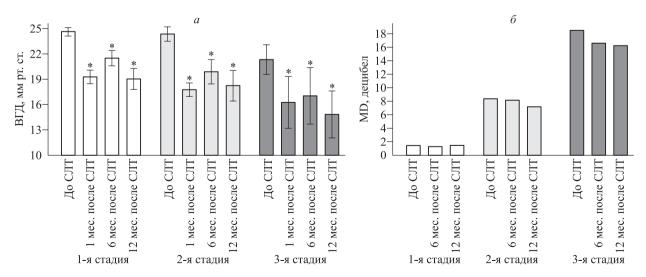
### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

После СЛТ ни у одного пациента не наблюдалось реактивной гипертензии или воспалительной реакции. В ближайшее время после операции и в течение всего периода наблюдения режим использования гипотензивных капель ни в одной группе пациентов не был изменен. Анализ динамики ВГД после СЛТ показал достоверное

его снижение по сравнению с исходным уровнем ВГД независимо от стадии глаукомного процесса (рисунок, *a*). К окончанию периода наблюдения у пациентов с начальной стадией глаукомы ВГД уменьшилось в среднем на 5,1 мм рт. ст. (на 20,7 % от исходного), с развитой стадией – на 6,3 мм рт. ст. (на 25,7 %) и, что особенно важно, на 6,8 мм рт. ст. (на 31 %) у пациентов с далекозашедшей стадией болезни.

Анализ эффективности СЛТ в зависимости от формы заболевания показал, что у больных с ПОУГ и смешанной глаукомой достоверное снижение офтальмотонуса происходило на всех этапах обследования (таблица). Через 12 мес. у пациентов с ПОУГ ВГД уменьшилось на  $5.5 \pm 1.32$  мм рт. ст. (на 23 %) по сравнению с исходным, а у больных со смешанной формой глаукомы — на  $5.5 \pm 1.5$  мм рт. ст. (на 22.8 %). В группе больных с пигментной глаукомой и ПЭГ отмечено достоверное снижение ВГД через 3 сут (соответственно на 30 и 32 % от исходного), через 1 мес. (на 24 и 25.5 %), через 6 мес., но при контрольном осмотре в промежутке между 6 и 12 мес. после СЛТ ВГД вновь повысилось практически до первоначальных значений.

Через 6–12 мес. после выполнения СЛТ в связи с приростом офтальмотонуса и отсутствием «ВГД цели» 15 % пациентов с ПОУГ проведена повторная СЛТ, но подавляющему большинству больных (75 %) удалось сохранить гипотензивный эффект без повторных лазерных и хирургических вмешательств. В этот же промежуток времени непроникающая глубокая склерэктомия понадобилась 34 % больных со смешанной формой болезни, 88 % пациентов с ПЭГ и 64 % лиц с пигментной глаукомой.



**Рис.** Послеоперационная динамика  $B\Gamma\mathcal{I}$  (a) и периметрического индекса MD (б) в зависимости от стадии глаукомы; \* – отличие от величины соответствующего показателя до СЛТ статистически значимо при p < 0.05

**Таблица**Послеоперационная динамика ВГД и периметрического индекса MD в зависимости от формы глаукомы

	Срок наблюдения	Группа обследуемых пациентов				
Показатель		ПОУГ	ПЭГ	Пигментная глаукома	Смешанная форма	
ВГД, мм рт. ст.	До СЛТ	$24,39 \pm 2,48$	$24,30 \pm 2,60$	$24,27 \pm 2,52$	$24,38 \pm 2,48$	
	Через 3 дня после СЛТ	$16,71 \pm 3,15  (p = 0,000)$	$17.0 \pm 3.07  (p = 0.000)$	$16,47 \pm 2,97  (p = 0,000)$	$16,84 \pm 3,05  (p = 0,000)$	
	Через 1 мес. после СЛТ	$18,39 \pm 3,15$ $(p = 0,000)$	$18,49 \pm 3,21  (p = 0,000)$	$18,07 \pm 2,93  (p = 0,000)$	$18,46 \pm 3,09  (p = 0,000)$	
	Через 6 мес. после СЛТ	$20,32 \pm 3,87$ ( $p = 0,000$ )	$23,61 \pm 4,10  (p = 0,06)$	$22.5 \pm 4.14  (p = 0.16)$	$20,39 \pm 3,86$ ( $p = 0,000$ )	
	Через 12 мес. после СЛТ	$18,79 \pm 3,90$ $(p = 0,000)$	Нет данных	Нет данных	$18,82 \pm 3,94  (p = 0,000)$	
MD, децибел	До СЛТ	$5,16 \pm 5,96$	$5,87 \pm 6,38$	$5,24 \pm 6,31$	$5,18 \pm 5,99$	
	Через 12 мес. после СЛТ	$4,78 \pm 5,32  (p = 0,000)$	$5,45 \pm 5,93$ (p = 0,05)	$4,99 \pm 5,94$ (p = 0,00)	$4,65 \pm 5,35$ ( $p = 0,09$ )	

Во всех группах больных прогрессирования глаукомной оптиконейропатии за период наблюдения не было, что подтверждалось данными статической автоматизированной периметрии (рисунок,  $\delta$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что некоторые авторы предлагают начинать лечение глаукомы именно с СЛТ. Нами СЛТ рассматривается как альтернатива хирургическому лечению глаукомы в тех случаях, когда у пациента по медицинским показаниям в тот или иной период жизни, при декомпенсации ВГД, невозможно оперативное лечение и/или имеются противопоказания к применению некоторых групп гипотензивных препаратов.

Полученный нами результат несколько отличается от данных других исследователей. Работы, встречающиеся в литературе относительно эффективности СЛТ при различных формах глаукомы, в целом весьма противоречивы. Например, исследование, проведенное Р. Kaulen с соавторами, продемонстрировало преимущественный эффект (снижение ВГД на 35 % от исходного уровня) именно у пациентов с ПЭГ (у больных с ПОУГ ВГД уменьшилось на 23 %) [9]. По данным M. Goldenfeld с соавторами, СЛТ при ПЭГ дает выраженный гипотензивный эффект (на 31,5 % от исходного, p < 0.001), который, однако, через 1 год сохраняется только при начальной стадии ПЭГ [6]. Результаты же, полученные В. Koucheki и Н. Hashemi, не выявили особых различий в гипотензивном эффекте при разных формах глаукомы: 16,7 % при простой ПОУГ, 16,6 % при ПЭГ и 14,5 % при пигментной глаукоме; как и в нашем исследовании, через 6 мес. после операции при пигментной глаукоме произошел значительный рост ВГД [10].

Непродолжительность гипотензивного эффекта при ПЭГ в нашем исследовании, очевидно, обусловлена тем, что у пациентов при биомикроскопии наблюдалась значительная степень атрофии радужки и пигментной каймы, отложения псевдоэксфолиативного материала при биомикроскопии визуализировались в виде целлофановой пленки на поверхности хрусталика и гониоскопически обнаруживалась грубая экзогенная пигментация структур угла передней камеры, что может свидетельствовать о грубых морфологических изменениях в трабекулярной сети, в шлеммовом канале и юкстаканаликулярной области. Не исключается также, что воздействие лазерной энергии ускоряет пролиферативные процессы в дренажной системе, так как многочисленными исследованиями показано, что содержание фактора роста соединительной ткани и тканевого ингибитора матричной металлопротеазы-2 во влаге передней камеры пациентов с ПЭГ выше, чем у лиц с глаукомой без псевдоэксфолиативного синдрома. В группе больных с пигментной глаукомой после предварительной лазерной иридотомии изменился профиль радужной оболочки, но с течением времени не наблюдалось очищения структур передней камеры от экзопигмента. Исходя из этого, можно предположить, что гранулы пигмента глубоко внедрились в трабекулу и дистальные отделы дренажных путей, оставались

интактными при воздействии лазерного излучения и существенно затрудняли отток внутриглазной жидкости.

Максимальный гипотензивный эффект при ПОУГ через 1 год после СЛТ обнародован в работе А. Наттег и соавторов: снижение ВГД на 2,3, 2,2 и 3,6 мм рт. ст. через 3, 6 и 9-12 мес. после СЛТ [7]. У наших пациентов именно в группе больных ПОУГ (см. таблицу) получен выраженный и продолжительный гипотензивный эффект. В литературе имеется очень мало данных о применении СЛТ в лечении больных смешанной глаукомой. J.S. Lai с соавторами опубликовали данные об эффективности СЛТ у таких пациентов: через 6 мес. после операции снижение ВГД на 20 % от исходного уровня наблюдалось в 54 % случаев, на 30 % – в 24 % [8]. Наше исследование позволило выявить редукцию ВГД к концу первого года после СЛТ при смешанной глаукоме на 22,8 % от исходного в 66 % случаев.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

СЛТ - безопасный метод лечения различных форм глаукомы, в случае ПОУГ и смешанной формы глаукомы эффективна после предварительно выполненной лазерной иридотомии с гониопластикой. СЛТ показана таже при пигментной и ПЭГ, однако необходимо принять во внимание тот факт, что полученный результат у этих больных сохраняется непродолжительное время и пациенты с ПЭГ и пигментной глаукомой требуют регулярного и углубленного наблюдения для своевременной коррекции терапии. СЛТ может быть одинаково рекомендована для лечения начальной, развитой и далекозашедшей стадий глаукомы. Применение СЛТ при различных формах и на разных стадиях глаукомы способно остановить прогрессирование глаукомной оптической нейропатии, т.е. достичь толерантного ВГД, о чем свидетельствует стабилизация периметрического индекса MD по данным статической автоматизированной периметрии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Должич Г.И., Осипова Е.Н. Сравнительная характеристика селективной и аргон-лазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2008. (3). 29–32.

- 2. Alexander R.A., Grierson I., Church W.H. The effect of argon laser trabeculoplasty upon the normal trabecular meshwork // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1989. 227. 72–77.
- 3. Brubaker R.F., Liesengang T.J. Effect of trabecular photocoagulation on the aqueous humor dynamics of the human eye // Am. J. Ophthalmol. 1983. 96. 139–147.
- 4. Bylsma S.S., Samples J.R., Acott T.S., Van Buskirk E.M. Trabecular cell division after argon laser trabeculplasty // Arch. Ophthalmol. 1988. 106. 544–547.
- 5. Damji K.F., Bovell A.M., Hodge W.G., Rock W., Shah K., Buhrmann R., Pan Y.I. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial // Br. J. Ophthalmol. 2006. 90. (12). 1490–1494.
- 6. Goldenfeld M., Geyer O., Segev E., Kaplan-Messas A., Melamed S. Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2011. 42. (5). 390–393.
- 7. Hammer A., Wadhwa S.D., Salvo E., Higginbotham E.J. Safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. 46. (13). 114.
- 8. Ho C.L., Lai J.S., Aquino M.V., Rojanapongpun P., Wong H.T., Aquino M.C., Gerber Y., Belkin M., Barkana Y. Selective laser trabeculoplasty for primary angle closure with persistently elevated intraocular pressure after iridotomy // J. Glaucoma. 2009. 18. (7). 563–566.
- 9. Kaulen P., Richter A., Wiemer C. Selective laser trabeculoplasty results during the first two years // 97th Annual Meeting of the German Ophthalmology Society. Berlin, 1999. K14.
- 10. *Koucheki B., Hashemi H.* Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma // Glaucoma. 2012. 21. (1). 65–70.
- 11. Latina M., Sibayan S., Dong H. Shin, Noecker R., Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty) // Ophthalmology. 1998. 105. (11). 2082–2090.
- 12. *Latina M.A.*, *Park C.H.* Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies at pulsed and CW laser interactions // Exp. Eye Res. 1995. 60. 359–371.
- 13. *Melamed S., Epstein D.L.* Alterations of aqueous humour outflow following argon laser trabeculoplasty in monkeys // Br. J. Ophthalmol. 1987. 71. 776–781.
- 14. *Noecker R.J., Kramer T.R.* Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human bank eyes // Ophthalmology. 2001. 108. (4). 773–779.
- 15. Russo V., Barone A., Cosma A., Stella A., Delle Noci N. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma // Eur J. Ophthalmol. 2009. 19. (3). 429–434.

16. *Wise J.B.*, *Witter S.L*. Argon laser therapy for open–angle glaucoma: a pilot study // Arch. Ophthalmol. Glaucoma. 1979. 97. 319–322.

17. Worthen D.M., Wichkam M.G. Argon laser trabeculotomy // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1974. 78. (2). OP371–OP375.

#### ANALYSIS OF SELECTIVE LASER TRABECULOPLASTY EFFECTIVENESS

#### Iya Georgievna PASENOVA, Kseniya Viktorovna ALEKSEEVA

Ekaterinburg Center of Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia 620149, Ekaterinburg, Akademika Bardina str., 4A

Purpose of the study was to investigate the effectiveness of selective laser trabeculoplasty (SLT) in various forms of glaucoma, in the initial, advanced and far-advanced stages of the disease. Material and methods. An analysis of the effectiveness of the treatment of 132 eyes (132 patients), who were examined and treated in the department of glaucoma diagnostics and treatment of Ekaterinburg Center of Eye Microsurgery Federal State Institution, has been performed from 2016 to 2018. The study included a group of patients with primary open-angle, pseudoexfoliation, pigment, and combined forms of glaucoma previously not operated. Laser iridotomy was previously performed in patients with pigmented and combined glaucoma. The efficacy of SLT was assessed by the level of intraocular pressure (IOP) before SLT, after three days, 1, 6 and 12 months, using the perimetric MD index and according to the need for repeated surgical interventions during the observation period. Results. By the end of the observation period after SLT in patients with initial glaucoma IOP decreased by 5.1 mm Hg (by 20.7 %), with advanced glaucoma – by 6.3 mm Hg (by 25.7 %), with far-advanced glaucoma - by 6.8 mm Hg (by 31 %) compared to baseline values. Analysis of SLT effectiveness depending on the form of the disease showed that 12 months after surgery IOP in patients with primary open-angle glaucoma decreased by  $5.5 \pm 1.32$  mm Hg (23 %) compared with baseline figures, and in patients with combined glaucoma – by  $5.5 \pm 1.5$  mm Hg (22.8 %). In the follow-up period from 6 to 12 months after SLT, 88 % of patients with pseudoexfoliation glaucoma, 64 % of patients with pigmentary glaucoma and 34 % of patients with combined glaucoma underwent non-penetrating deep sclerectomy, 15 % of patients with primary open-angle glaucoma underwent repeated SLT. Conclusion. SLT is the safe and effective method of glaucoma treating. In all forms and stages of glaucoma, target IOP was obtained, as evidenced by stabilization of retinal sensitivity by automated perimetry, but the hypotensive effect after SLT in patients with pseudoexfoliation glaucoma and pigmentary glaucoma lasted less than 1 year.

**Key words:** selective laser trabeculoplasty, primary open-angle glaucoma, pigmentary glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, mixed glaucoma, target IOP, static automated perimetry.

**Pasenova I.G.** – head of the department of glaucoma diagnosis and treatment, e-mail: iya.pasenova@gmail.com\_ **Alekseeva K.V.** – ophthalmologist of the department of glaucoma diagnosis and treatment

## ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ БЕТА-ЗОНЫ ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ АТРОФИИ КАК БИОМАРКЕРА ГЛАУКОМЫ. АССОЦИИРОВАННОЙ С МИОПИЕЙ

Светлана Ивановна ЖУКОВА<sup>1</sup>, Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА<sup>1,2,3</sup>, Ирина Викторовна ПОМКИНА<sup>1</sup>, Анастасия Сергеевна ГРИЩУК<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель исследования – оценить изменения перипапиллярной сетчатки при глаукоме, ассоциированной с миопией. и при неосложненной миопии с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Материал и методы. Обследовано 26 пациентов (26 глаз) с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы на глазах с миопией высокой степени и 30 человек (30 глаз) с неосложненной миопией. В объем диагностического обследования включена спектральная оптическая когерентная томография. Результаты и их обсуждение. Уменьшение площади нейроретинального пояска у пациентов с глаукомой, сочетанной с миопией, по сравнению с больными неосложненной миопией ( $M \pm SD$  – соответственно 1,03  $\pm$  0,36 и 1,60  $\pm$  0,42 мм², p < 0,05) развивается на фоне истончения хориоидеи, преимущественно в нижнем (соответственно  $131.36 \pm 41.98$  и  $226.50 \pm 98.13$  мм, p < 0.01) и носовом (соответственно 57,63 ± 9,81 и 216,00 ± 122,40 мм, p = 0.0006) сегментах и сопровождается увеличением площади перипапиллярной атрофии (соответственно  $1.94 \pm 0.50$  и  $1.05 \pm 0.15$  мм, p < 0.005), что свидетельствует о несостоятельности трофических и метаболических процессов на фоне колебаний офтальмотонуса. В зоне перипапиллярной атрофии у пациентов с миопией выявлена гамма-зона, в проекции которой отсутствует нейросенсерная сетчатка, визуализируются склера и слой нервных волокон. Границы мембраны Бруха, ретинального пигментного эпителия, фоторецепторов и хориоидеи совпадают. При глаукоме, сочетанной с миопией, наряду с гамма-зоной визуализируется бета-зона, для которой характерны дегенеративные изменения ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов на фоне облитерации хориокапилляров. Заключение. Изменения хориоидеи и наличие бета-зоны являются патогномоничными дифференциально-диагностическими критериями глаукомы, ассоциированной с миопией, и могут использоваться для диагностики глаукомы в сочетании с миопией.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, миопия, спектральная оптическая когерентная томография, перипапиллярная атрофия, гамма-зона, бета-зона.

Миопия средней и высокой степени является одним из факторов риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [7]. Глаукома, ассоциированная с миопией, чаще встречается у лиц более молодого возраста, диагностируется в развитых и далекозашедших стадиях патологического процесса и протекает с драматичным

распадом зрительных функций. Это может быть связано со значительными сложностями в дифференциальной диагностике глаукомных и миопических изменений. Так, затруднения в оценке результатов офтальмоскопии глазного дна, как правило, обусловлены значительными изменениями заднего полюса глаза, возникающими при

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

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

проф. кафеоры офтальмологии, е-тип. туинечистинги Помкина И.В. – врач-офтальмолог, e-mail: xii.83@mail.ru

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

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

элонгации глазного яблока [9, 11, 13]. Характерные для глаукомы дефекты в поле зрения нередко сходны с миопическими [8] и не могут являться патогномоничными критериями постановки диагноза ПОУГ [3, 6]. Значения тонометрического давления, зависящие от совокупности таких факторов, как гидродинамика глаза, вязкоэластические свойства фиброзной оболочки, при миопии претерпевают изменения и приводят к искажению показателей внутриглазного давления (ВГД) [1, 2, 10, 15]. Под сомнением и ценность биоретинометрической симптоматики глаукомы, поскольку локальные дефекты нейроретинального пояска и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) могут как возникать при формировании глаукомной оптической нейропатии при прогрессировании дегенеративных процессов миопического генеза, так и являться погрешностями при сканировании [5, 12, 14].

Таким образом, сохраняется высокая частота гипер- и, что еще опаснее, гиподиагностики ОУГ у пациентов с близорукостью, в связи с чем актуален поиск дополнительных объективных критериев, которые позволили бы с уверенностью диагностировать как начальные изменения, так и признаки прогрессирования глаукомы на глазах с миопией. Оптическая когерентная то-

мография (ОКТ) как наиболее динамично развивающийся метод визуализации открывает новые перспективы изучения строения диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки как в норме, так и при патологии.

Цель настоящего исследования — оценить изменения перипапиллярной сетчатки при глаукоме, ассоциированной с миопией, и при неосложненной высокой миопии с помощью спектральной ОКТ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОЛЫ

Для реализации поставленной цели были сформированы две группы исследования. В основную группу включены 26 пациентов с миопией высокой степени (26 глаз) с развитой стадией ПОУГ, верифицированной по данным офтальмоскопии, ОКТ и компьютерной периметрии. ВГД у пациентов с глаукомой было компенсировано назначением медикаментозной гипотензивной терапии (0,005%-й латанопрост 1 раз в день). Группу контроля составили 30 человек с неосложненной миопией (30 глаз). Группы были сопоставимы по возрасту, длине глазного яблока, размерам ДЗН (таблица). Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соот-

**Таблица** Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (ПОУГ + миопия)	Группа сравнения (миопия)	p		
Количество пациентов	26	30	> 0,05		
Пол (мужчин/женщин)	8/18	14/16	> 0,05		
Возраст, лет	$51,66 \pm 8,6$	$50,5 \pm 6,1$	> 0,05		
Величина переднезадней оси, мм	$26,91 \pm 0,81$	$26,24 \pm 1,31$	> 0,05		
Острота зрения	$0.76 \pm 0.31$	$0.85 \pm 0.21$	> 0,05		
Центральная толщина роговицы, мкм	$523,07 \pm 29,57$	$553,86 \pm 29,57$	0,04		
ВГД по Гольдману, мм рт. ст.	$14,33 \pm 1,57$	$15,42 \pm 2,37$	> 0,05		
ВГД роговично компенсированное, мм рт. ст.	$12,96 \pm 3,22$	$15,8 \pm 0,87$	> 0,05		
Корнеальный гистерезис, мм рт. ст.	$8,56 \pm 1,11$	$11,1 \pm 1,8$	0,01		
Фактор резистентности роговицы, мм рт. ст.	$8,35 \pm 1,11$	$11,6 \pm 1,8$	0,01		
Среднее отклонение светочувствительности сетчатки, дБ	$2,04 \pm 4,49$	$0,36 \pm 5,46$	> 0,05		
СНВС, мкм	$80,5 \pm 16,73$	$91,75 \pm 6,65$	> 0,05		
Толщина ганглиозного комплекса сетчатки, мкм	$75,25 \pm 8,58$	$87,67 \pm 3,21$	0,03		
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	$1,87 \pm 0,45$	$1,84 \pm 0,56$	> 0,05		
Площадь нейроретинального пояска, мм <sup>2</sup>	$1,03 \pm 0,36$	$1,6 \pm 0,42$	0,05		
Площадь ППА, мм <sup>2</sup>	$1,94 \pm 0,5$	$1,05 \pm 0,15$	0,005		
Толщина хориоидеи, мкм:					
центр	$224,33 \pm 37,06$	$258 \pm 69,06$	> 0,05		
верх	$216,63 \pm 42,09$	$278 \pm 40,01$	> 0,05		
низ	$131,36 \pm 41,98$	$226,5 \pm 98,13$	0,01		
нос	$57,63 \pm 9,81$	$216 \pm 122,4$	0,0006		
висок	$147,41 \pm 59,53$	$165,2 \pm 28,37$	> 0,05		

ветствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

В объем обследования включена спектральная ОКТ. Оценивались параметры ДЗН (размеры диска и нейроретинального пояска), перипапиллярной сетчатки (толщина СНВС, площадь перипапиллярной атрофии (ППА), детализация зон атрофии), толщина хориоидеи. Площадь ППА определялась как разность показателей площади ДЗН и площади ДЗН с ППА, откорректированных мануально. Толщина хориоидеи оценивалась по протоколам CrossLine, выполненным через центр фовеа в горизонтальном и вертикальном меридианах. Измерение проводилось в мануальном режиме от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения в проекции фовеа и перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) в четырех сегментах.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения  $(M \pm SD)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна — Уитни, для номинальных данных — точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сравнительный анализ полученных данных показал, что, несмотря на сопоставимые данные тонометрии, у пациентов двух групп имелись существенные различия в значении показателей, опосредованно влияющих на уровень ВГД. Так, у больных ПОУГ в сочетании с миопией выявлены более низкие величины корнеального гистерези-

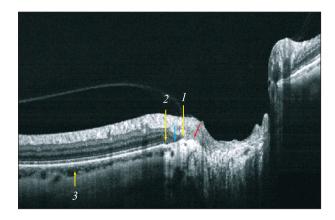
**Рис. 1.** Радиальный скан ДЗН пациента с миопией (1 – мембрана Бруха; 2 – РПЭ; 3 – хориоидея; стрелка – гамма-зона)

са и центральной толщины роговицы (см. таблицу), что может отражать изменения биомеханических свойств роговичной ткани, указывая на их меньшую способность поглощать энергию воздушного импульса. Кроме того, у пациентов основной группы обнаружено уменьшение площади нейроретинального пояска (см. таблицу), что закономерно обусловлено трансформацией ДЗН при формировании глаукомной оптической нейропатии. Важным, по нашему мнению, является и значительное уменьшение у пациентов с сочетанной патологией толщины хориоидеи в нижнем и носовом сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпоральной части ДЗН. Это, в свою очередь, сопровождалось увеличением площади ППА, формирующейся в нижнетемпоральном секторе диска (см. таблицу).

У пациентов с миопией в зоне ППА выделяли только гамма-зону, в которой нейросенсерная сетчатка отсутствовала, визуализировались склера и петля СНВС. При этом границы мембраны Бруха, ретинального пигментного эпителия, фоторецепторов и хориоидеи совпадали (рис. 1). При ПОУГ, сочетанной с миопией, наряду с гамма-зоной отчетливо диагностировалась бета-зона, для которой характерны дегенеративные изменения ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов на фоне облитерации хориокапилляров (рис. 2).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом имеющихся данных о том, что хориоидея является основным и ведущим коллектором, участвующим в кровоснабжении головки зрительного нерва [4], в трактовке механизмов формирования глаукомной оптической нейропатии становится вполне обоснованным учитывать



**Рис. 2.** Радиальный скан ДЗН больного ПОУГ, ассоциированной с миопией (1 – мембрана Бруха; 2 – РПЭ; 3 – хориоидея; красная стрелка – гаммазона; синяя стрелка – бета-зона)

ее структурные и функциональные изменения. Несомненно, что причиной формирования глаукомной оптической нейропатии следует считать ишемию ДЗН, возникающую вследствие нарушения перипапиллярного кровотока, имеющего хориоидальный источник кровоснабжения. Уменьшение же толщины хориоидеи у пациентов с глаукомой свидетельствует о несостоятельности трофических и метаболических процессов.

Выделение бета- и гамма-зон в ППА определяет течение и развитие как миопических, так и глаукомных изменений ДЗН. И при миопии, и при глаукоме формирование ППА происходит при нарушении кровотока в хориоидальных перипапиллярных артериях. Очевидно, что площадь ППА при глаукоме увеличивается за счет формирования бета-зоны при нарастании хориоидальной недостаточности, обусловленной колебаниями офтальмотонуса.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изменения хориоидеи и наличие бета-зоны являются патогномоничными дифференциально-диагностическими критериями глаукомы, ассоциированной с миопией, и могут использоваться для дифференциальной диагностики глаукомы в сочетании с миопией.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Клинико-экспериментальные аспекты изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза // Вестн. офтальмологии. 2013. (5). 82–90.
- 2. *Волков В.В.* Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина, 2001. 352 с.
- 3. Волкова Н.В., Грищук А.С., Юрьева Т.Н. Тонометрия, биомеханика и биогеометрия фиброзной оболочки глаза при различных видах глаукомы // Совр. технологии в офтальмологии. 2018. (3). 71–74.

- 4. *Мозаффари М., Фламмер Й*. Кровообращение глаза и глаукомная оптическая нейропатия. СПб.: Эко-Вектор, 2013. 141 с.
- 5. Щуко А.Г., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 128 с.
- 6. *Щуко А.Г., Юрьева Т.Н.* Алгоритмы диагностики и лечения больных первичной глаукомой. Иркутск, 2010. 45 с.
- 7. *Chen S.J.* High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma // Int. J. Ophthalmol. 2012. 5. (6). 750–753.
- 8. Corallo G., Capris P., Zingirian M. Perimetric findings in subjects with elevated myopia and glaucoma // Acta Ophthalmol. Scand. Suppl. 1997. 224. 30–31.
- 9. Dichtl A., Jonas J.B., Naumann G.O. Histomorphometry of the optic disc in highly myopic eyes with absolute secondary angle closure glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 1998. 82. 286–289.
- 10. *Doughty M.J., Zaman M.L.* Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review: a meta-analysis approach // Surv. Ophthalmol. 2000. 44. 367–408.
- 11. *Jonas J.B.*, *Gusek G.C.*, *Naumann G.O.H.* Optic disk morphometry in high myopia // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1988. 226. 587–590.
- 12. Jonas J.B., Weber P., Nagaoka N., Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone // PLoS One. 2017. 12. (4). ID e0175120.
- 13. Kim T.-W., Kim M., Weinreb R.N., Woo S.J., Park K.H., Hwang J.M. Optic disc change with incipient myopia of childhood // Ophthalmology. 2012. 119. (1). 21–26.
- 14. Lee J.E., Sung K.R., Park J.M., Yoon J.Y., Kang S.Y., Park S.B., Koo H.J. Optic disc and peripapillary retinal nerve fiber layer characteristics associated with glaucomatous optic disc in young myopia // Graefes Arch. Clin. Exper. Ophthalmol. 2017. 255. (3). 591–598.
- 15. *Medeiros F.A., Weinreb R.N.* Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer // Glaucoma. 2006. 15. 364–370.

### BETA ZONE OF PERIPAPILLARY ATROPHY BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AS A BIOMARKER OF GLAUCOMA ASSOCIATED WITH MYOPIA

Svetlana Ivanovna ZHUKOVA<sup>1</sup>, Tat'yana Nikolaevna YUR'YEVA<sup>1,2,3</sup>, Irina Viktorovna POMKINA<sup>1</sup>, Anastasiya Sergeevna GRISHCHUK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia 664033, Irkutsk, Lermontov str., 337

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia 664049, Irkutsk, Yubilevny microdistrict 100

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1

Purpose of the study was to assess changes in the peripapillary retina and in patients with glaucoma associated with myopia and uncomplicated myopia by spectral domain optical coherence tomography. Material and methods. We examined 26 patients (26 eyes) with a clinically advanced of primary open-angle glaucoma on eyes with high myopia and 30 people (30 eyes) with uncomplicated myopia. Spectral domain optical coherence tomography was included in the examination. Results and discussion. A reduction in the rim area in patients with glaucoma combined with myopia. compared with patients with uncomplicated myopia ( $M \pm SD$ , respectively,  $1.03 \pm 0.36$  and  $1.60 \pm 0.42$  mm<sup>2</sup>, p < 0.05) develops against the background of thinning of the choroid, mainly in the lower one  $(131.36 \pm 41.98 \text{ and } 226.5 \pm 98.13)$ mm, respectively; p = 0.01) and nasal (57.63  $\pm$  9.81 and 216  $\pm$  122.4 mm, respectively; p = 0.0006) segments and is accompanied by an increase in the area of the peripapillary atrophy  $(1.94 \pm 0.5 \text{ and } 1.05 \pm 0.15 \text{ mm. respectively:})$ p = 0.005), which indicates the inconsistency of trophic and metabolic processes. In patients with myopia in peripapillary atrophy zone, a gamma zone was identified, in which sclera and RNFL were visualized. The Bruch's border membrane, retinal pigment epithelium, photoreceptors, and choroid coincided. In myopia combined with glaucoma, along with the gamma zone, the beta zone was visualized, which is characterized by degenerative changes in RPE and photoreceptors against the background of choriocapillary obliteration. Conclusion. Choroidal changes and the presence of beta zone are differential diagnostic criteria for glaucoma associated with myopia and can be used for diagnosis of glaucoma in combination with myopia.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, myopia, spectral domain optical coherence tomography, peripapillary atrophy, gamma zone, beta zone.

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

Yur'yeva T.N. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific work,

professor of ophthalmology department, e-mail: tnyurieva@mail.ru

**Pomkina I.V.** – ophthalmologist, e-mail: xii.83@mail.ru

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

### ЛАЗЕРНЫЙ СУТУРОЛИЗИС ПОСЛЕ ТРАБЕКУЛЭКТОМИИ: ПОКАЗАНИЯ, ТЕХНИКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Наталья Васильевна ВОЛКОВА<sup>1,2,3</sup>, Татьяна Николаевна ЮРЬЕВА<sup>1,2,3</sup>, Ирина Викторовна ПОМКИНА<sup>1</sup>, Елена Викторовна МУСКАТИНА<sup>1</sup>, Анастасия Сергеевна ГРИЩУК<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутский филиал 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

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

Цель исследования – оценить влияние «плотной фиксации» склерального лоскута и лазерного сутуролизиса (ЛСЛ) на морфогенез путей оттока и гипотензивную эффективность трабекулэктомии. Материал и методы. Исследование имеет ретроспективный характер. Семьдесят глаз пациентов, которым выполнена трабекулэктомия и в среднем через 1–1.5 мес, после нее проведен ЛСЛ, находились под наблюдением в течение 24 месяцев. Группы сравнения детерминированы по признаку неадекватной репаративной регенерации. Технические нюансы трабекулэктомии оценены с применением оптической когерентной томографии. Влияние ЛСЛ на ремоделирование путей оттока оценено по данным ультразвуковой биомикроскопии и динамике офтальмотонуса (Pt по Маклакову) в мм рт. ст. Результаты и их обсуждение. «Плотная» фиксация склерального лоскута стандартизировала течение раннего послеоперационного периода (не обнаружено разницы Рt на 3-и и 10-е сутки, а также послеоперационных осложнений в группах). ЛСЛ увеличивает высоту интрасклерального канала (мм), высоту скана (мм) и снижает Pt в группах. При адекватном формировании путей оттока (1-я группа, n=22) после ЛСЛ Pt снижалось на  $4.9 \pm 0.9$  мм рт. ст., дополнительные послеоперационные интервенции были минимальными, а ЛСЛ носил характер «механической» адъювантной процедуры. При развитии синдрома неадекватной репаративной регенерации (2-я группа, n = 48) Рt после ЛСЛ снижалось менее выражено, чем у пациентов 1-й группы (на  $2.5 \pm 1.3$  мм рт. ст., p < 0.01), послеоперационных интервенций было достоверно больше (p < 0.01), а ЛСЛ носил характер промежуточной адъювантной опции. Через 24 месяца Pt в 1-й и 2-й группах составляло  $15.1 \pm 1.2$  и  $16.2 \pm 2.1$  мм рт. ст. соответственно (p < 0.05), полный гипотензивный успех достигнут в 95.5 и 81,25 % случаев соответственно (p < 0.0001). Заключение. ЛСЛ как адъювантная опция ремоделирует пути оттока ВГЖ и снижает офтальмотонус даже при неадекватном регенераторно-репаративном ответе. Применение техники «плотной» фиксации склерального лоскута и последующее плановое выполнение ЛСЛ являются примером мультимодального подхода, позволяющего стандартизировать течение раннего послеоперационного периода, минимизировать послеоперационные осложнения и повысить гипотензивную эффективность трабекулэктомии.

**Ключевые слова:** лазерный сутуролизис, трабекулэктомия, интрасклеральный канал, «плотная» фиксация склерального лоскута, оптическая когерентная томография, ультрабиомикроскопия путей оттока.

**Волкова Н.В.** – к.м.н., врач-офтальмолог, зав. научно-образовательным отделом, доцент кафедры офтальмологии, доцент кафедры глазных болезней, e-mail: vnv-mntk@mail.ru

**Юрьева Т.Н.** – д.м.н., зам. директора по научной работе, проф. кафедры офтальмологии,

проф. кафедры глазных болезней, e-mail: tnyurieva@mail.ru Помкина И.В. – врач-офтальмолог, e-mail: xii.83@mail.ru

Мускатина Е.В. – врач-офтальмолог диагностического отделения

Грищук А.С. – врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии, e-mail: angrish@yandex.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России 664079, г. Иркутск, мкрн. Юбилейный, 100

Операции фильтрующего типа, основным принципом которых является создание нового пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), являются доминирующими среди хирургических методов лечения глаукомы. При этом основной принцип любой фистулизирующей операции – создание трех зон (внутренней фистулы, интрасклерального канала (ИСК) и фильтрационной подушки  $(\Phi\Pi)$ ), основная цель – снижение внутриглазного давления (ВГД), а основной критерий успеха - не столько достижение «давления цели», сколько стабильность и длительность гипотензивного эффекта. С одной стороны, владение техникой трабекулэктомии по Cairns (1958) считается вполне рутинной процедурой. С другой стороны, рубцевание путей оттока ВГЖ вследствие развития синдрома неадекватной репаративной регенерации как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде (от 3 сут до 3-4 и даже 6 мес.) является основным недостатком «bleb-depended» (зависящей от наличия и состоятельности ФП) фистулизирующей хирургии. Активное внедрение в офтальмохирургию в начале 90-х гг. прошлого века антиметаболитов (митомицин С и 5-фторурацил), подавляющих естественную реакцию заживления, увеличило вероятность успеха трабекулэктомии [12–14, 18, 21].

Однако фармакологические инновации повлекли за собой прогрессирующее увеличение числа послеоперационных осложнений (длительная гипотония, макулопатия, индукция катарактогенеза, несостоятельность и гнойное воспаление  $\Phi\Pi$  («blebitis»), гибель эндотелия роговицы, увеит и поздний эндофтальмит). В связи с этими серьезными осложнениями возникла потребность дальнейшего поиска адъювантов, направленных на модуляцию процесса заживления. Несмотря на совершенствование технологии, разработку и применение устройств и способов пролонгации гипотензивного эффекта, результативность трабекулэктомии в отечественной практике продолжает оставаться достаточно низкой [4]. Мультицентровое исследование стран СНГ под руководством Е.А. Егорова выявило потерю «полного» гипотензивного эффекта трабекулэктомии уже в течение первых двух лет после, казалось бы, успешно выполненной операции. Возобновление режима антиглаукомных инстилляций потребовалось в 270 случаях (83,3 %) из 324 включенных в исследование. В І стадии глаукомы капли назначали уже через 21 мес., во II - через 18, в III - через 15 мес. после операции. При этом результаты трабекулэктомии с высокими показателями гипотензивного успеха, по данным мультицентровых зарубежных исследований, связывают с интенсивными послеоперационными интервенциями, направленными на модуляцию процесса заживления [12, 14].

В целом морфогенез вновь созданных путей оттока ВГЖ детерминирован техническими интраоперационными нюансами и индивидуальными особенностями течения регенераторнорепаративного процесса [2, 16, 19]. Так, в серии клинических исследований мы наблюдали нарушение морфогенеза путей оттока после фистулизирующих вмешательств в 35,3 % случаев в сроки от 1 до 6 мес. после операции. Результатами этого же исследования определено, что блокада уровня переходной зоны между ИСК и ФП составляет 18 %, ИСК изолированно – 39,8 %, а в сочетании с ретенцией на уровне  $\Phi\Pi$  – 57,8 %. В свою очередь, проведение комплекса послеоперационных реабилитационных мероприятий позволило достичь полного гипотензивного успеха в 80,6 % случаев, квалифицированного – в 14,7 %, а реоперации выполнены лишь у 4,7 % пациентов в течение 3-летнего наблюдения [3]. При этом, как показали данные того же исследования, топографически наиболее проблематичным уровнем ретенции являлся ИСК, ассоциируемый с послеоперационными осложнениями как в ранние, так и в отдаленные послеоперационные сроки. В раннем послеоперационном периоде это связано с гиперфильтрацией и развитием цилиохориоидальной отслойки (ЦХО) вследствие неадекватного позиционирования склерального лоскута в склеральном ложе. В более отдаленные сроки – с его облитерацией и снижением гипотензивного эффекта операции. Столь широкий полиморфизм причин дисфункции ИСК требует дальнейшего совершенствования как нюансов технологии операции, так и алгоритма ведения послеоперационного периода, направленных на достижение главной цели - стабилизации прогрессирования глаукоматозной нейрооптикопатии и сохранение зрительных функций.

Цель настоящего исследования — оценить влияние «плотной фиксации» склерального лоскута в склеральном ложе с последующим выполнением ЛСЛ на морфогенез путей оттока ВГЖ и гипотензивную эффективность трабекулэктомии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 67 пациентов (70 глаз), которым выполнена трабекулэктомия по Cairns [6]. Демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1, из которой видно, что группы релевантны по возрасту, полу и глаукомному профилю (предоперационный уровень ВГД, количество и кратность местных

**Таблица 1** Клиническая характеристика пациентов ( $M\pm\sigma$ ; n (%))

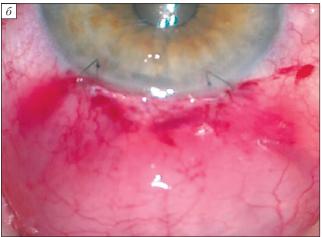
Показатель	Группа 1 ( <i>n</i> = 22)	Группа 2 (n = 48)
Возраст, лет	$56,62 \pm 12,23$	$55,71 \pm 14,24$
Пол (мужчин/женщин)	13/9	37/21
Диагноз		
Закрытоугольная глаукома	3	9
Открытоугольная глаукома	18	35
Пигментная глаукома	1	4
Предоперационное ВГД, Pt	$29,3 \pm 4,5$	$28,5 \pm 4,9$
Антиглаукомные препараты	$2,3 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,8$
Сопутствующая офтальмопатология		
Катаракта	12	19
Возрастная макулярная дегенерация (сухая форма)	5	2
Миопия осевая	2	8
Синдром сухого глаза	18	39
Предшествующие операции	0	0
Стадия:		
начальная	3 (13,6 %)	9 (18,7 %)
развитая	8 (36,4 %)	20 (41,6 %)
далекозашедшая	11 (50,0 %)	19 (39,6 %)
период наблюдения, мес.	24	24

медикаментозных инстилляций, тип глаукомы). Все пациенты прошли полное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения, тонометрию (Pt) по Маклакову, биомикроофтальмоскопию, гониоскопию, периметрию. Исследование путей оттока ВГЖ проведено на аппарате «UBM-HiScan» («Opticom», Италия) через 1 сут после трабекулэктомии, до и после ЛСЛ, а также через 6 мес. после операции. Морфогенез путей оттока оценивали с использованием количественных (измерение высоты ИСК (h ИСК) и высоты скана (h скана), мм) и качественных характеристик (показатель эхогенности, баллы) [1]. Дополнительно выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) хориоретинального комплекса на аппарате ОКТ-А («RTVue XR Avanti» («Optovue Inc.», США) с функцией AngioVue). При анализе гемодинамических показателей во внимание принималась толщина хориоидеи, которая оценивалась в горизонтальном и вертикальном меридианах. Измерение проводилось в мануальном режиме от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения в проекции фовеа и перифовеолярно (в 1 мм от центра фовеа) в верхнем, нижнем, назальном и темпоральном сегментах.

Критериями включения были пациенты с глаукомой в I–III стадиях, с корригированной остротой зрения не ниже 0,4 и длиной переднезадней оси не более 25 мм. Критериями исключения были увеит, травма, предшествующие лазерные или хирургические операции, а также конъюнктивальные рубцы различного генеза в анамнезе. У всех пациентов трабекулэктомия была стартовой хирургической процедурой. Во всех случаях использовали лимбальный доступ длиной 5 мм. Поверхностный склеральный лоскут выкраивали размером  $3 \times 3$  мм, толщиной не менее 1/2 толщины склеры (0,4-0,5 мм). Устройством Punch производили трабекулэктомию, затем выполняли базальную колобому радужки. Принципиальным нюансом вмешательства явилось использование техники «плотной» фиксации склерального лоскута в склеральном ложе с использованием натяжного погружного шва и черной нити нейлон 10.0 (рис. 1, а). Количество швов на склеральный лоскут составляло от 4 до 6, что обеспечивало стабильность передней камеры, медленный и нефорсированный отток ВГЖ по сформированному пути, а также «управляемое» снижение ВГД. При измельчении передней камеры ее объем восполняли легкодисперсным вискоэластиком в количестве 0,1-0,15 мл. ФП формировали, убедившись в отсутствии гиперфильтрации, узловыми корнеосклероконъюнктивальными погружными швами нитью нейлон 10.0 (см. рис.  $1, \delta$ ).

Субконъюнктивально в область  $\Phi\Pi$  вводили 0,2 мл 5-фторурацила (5 мг/мл) и 0,3 мл дексазона (4 мг/мл) на 7–8 мм дистальнее лимба. Операцию заканчивали на уровне Pt 21–23, но не ниже 20 мм рт. ст., с целью исключения гипотонии и





**Рис. 1.** «Плотная» фиксация склерального лоскута погружными швами нитью нейлон 10.0 (а); формирование ФП лимбальным доступом и фиксация корнео-склероконъюнктивальными погружными швами нитью нейлон 10.0 (б)

ЦХО в раннем послеоперационном периоде. После операции все пациенты получали антибиотик в течение 7–10 дней и пролонгированную противовоспалительную схему, включающую инстилляции 0,1%-го дексаметозона в течение 6–8 недель по убывающей схеме (2 недели – 1 капля 5 раз в день, 2 недели – 1 капля 4 раза в день, 2 недели – 1 капля 3 раза в день, 2 недели – 1 капля 2 раза в день) и нестероидного противовоспалительного средства в течение 1 мес. (одномоментно или с переходом на него), учитывая аддитивный противовоспалительный эффект этих препаратов.

ЛСЛ выполняли диодным лазером с длиной волны 532 нм, энергией 240–300 мВ и диаметром пятна 50 мкм под инстилляционной анестезией с использованием Ocular Ritch Nylon Suture Laser Lens. Количество импульсов на шов составляло от 1 до 3, экспозиция – 0,2 с. Показание к выполнению ЛСЛ основывалось на двух критериях: величина ВГД и параметры ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) ИСК. Уровень ВГД считали показанием при его превышении «целевого» и/ или отсутствие реакции на транспальпебральную компрессию, когда ВГД снижалось менее чем на 20 % (правило 20 %) [5]. Объективными УБМ-критериями считали высоту ИСК 0,18 мм и менее и высоту скана 1,229 и менее, а также характер их содержимого (гиперэхогенное) [1]. Средние сроки ЛСЛ составили 1–1,5 мес. после операции (от 10 дней, но не позднее 2,5 мес.). Во всех случаях применяли методику «дозированного» лизиса швов (одна процедура – один шов). В случае недостаточного эффекта на следующие сутки процедуру повторяли с другим швом. При необходимости поэтапно могли быть рассечены все фиксирующие швы. После каждой процедуры определяли уровень офтальмотонуса, глубину передней камеры, а также проводили В-сканирование. Динамическое ремоделирование ИСК и ФП оценивали с применением УБМ. Офтальмотонус контролировали на 3-и и 10-е сутки после трабекулэктомии, до и после ЛСЛ, а также через 6, 12 и 24 мес. после операции. Успех хирургической процедуры трактовался в соответствии с консенсусом Всемирной ассоциации глаукомы (World Glaucoma Association, WGA) [10]. Верхней границей «полного» гипотензивного успеха считали уровень ВГД ≤ 15 мм рт. ст., неуспехом - случаи декомпенсации офтальмотонуса, подтверждаемые данными УБМ, при возобновлении местной медикаментозной терапии или реоперации. Всех пациентов удалось наблюдать на протяжении указанного периода.

Группы сравнения сформированы по результатам ретроспективного анализа на основании медианы снижения ВГД после ЛСЛ. К первой группе (n = 22) отнесены случаи, когда ВГД после ЛСЛ снижалось на 25 % и более, а дополнительных послеоперационных интервенций практически не потребовалось, ко второй (n = 48) – случаи снижения ВГД менее чем на 25 % после ЛСЛ, потребовавшие проведения дополнительных реабилитационных мероприятий. Сроки наблюдения составили 2 года. Все исследования и манипуляции одобрены локальным этическим комитетом и выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения  $(M \pm \sigma)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, для номинальных данных — точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

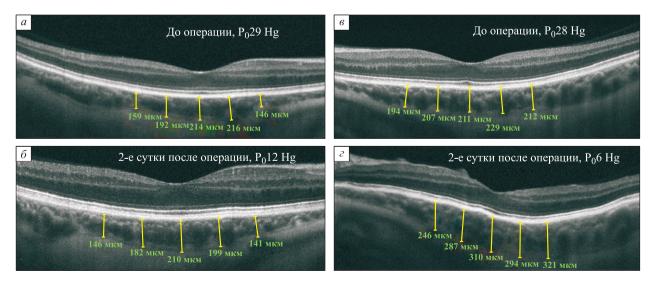
В исследование включены 70 глаз после трабекулэктомии с «плотной» фиксацией склерального лоскута и ЛСЛ. Как показали ранее проведенные ОКТ исследования, интраоперационная декомпрессия глазного яблока немедленно вызывает реакцию хориоидальных сосудов на изменение офтальмотонуса (рис. 2). Однако при «плотной» фиксации склерального лоскута не происходит перепада ВГД, исключается длительная индуцированная гипотония, а толщина хориоидеи не изменяется по сравнению с исходной (рис.  $2, a, \delta$ ). При «слабой» фиксации склерального лоскута явления гиперфильтрации и гипотонии приводят к снижению естественного гидравлического сопротивления сосудов хориоидеи, их гиперемии и транссудации жидкости из сосудов в интерстициальное пространство (рис.  $2, \varepsilon, \varepsilon$ ). Следовательно, «плотная» фиксация склерального лоскута является этиопатогенетически обоснованным техническим нюансом, профилактирующим развитие гипотонии, ЦХО после трабекулэктомии. Применение описанной техники позволило минимизировать осложнения раннего послеоперационного периода (табл. 2).

После проведения ЛСЛ, по данным УБМ-мониторинга, высота интрасклеральной полости

увеличилась в среднем на 42 %, высота скана – в среднем на 15 % (табл. 3). В 13 случаях требовалось рассечение только одного шва, в 53 случаях – двух, в 4 случаях рассекали все склеральные швы. Среди осложнений ЛСЛ заслуживает внимание ЦХО, возникшая на этапе овладения техникой манипуляции, при одновременном снятии двух и более швов в ранние послеоперационные сроки (см. табл. 2). В двух случаях ЦХО купировано консервативно. Еще в двух, причем у пациентов 2-й группы, понадобилось дренирование субхориоидальной жидкости и восстановление передней камеры. Повреждение конъюнктивы ФП при проведении сутуролизиса было связано с ее инволюционным истончением и потребовало наложения дополнительных швов.

В 16 случаях (33 %) во 2-й группе после ЛСЛ увеличения высоты ИСК не наблюдалось, что объяснялось повышенной степенью эхогенности ткани ИСК. Эти случаи сопровождались дисфункцией ФП, развитием неадекватного регенераторно-репаративного ответа и потребовали назначения пролонгированной противовоспалительной инстилляционной схемы, многократного лекарственного нидлинга, длительного транспальпебрального массажа, а ЛСЛ носил характер «промежуточной» адъювантной опции (см. табл. 2).

Динамика ВГД представлена на рис. 3. Послеоперационное снижение ВГД было весьма значимым ( $p < 0{,}001$ ) на всех временных интервалах по сравнению с предоперационным уровнем у пациентов обеих групп. К третьим суткам после трабекулэктомии оно составляло не более 14–16 мм рт. ст. при нормальной глубине перед-



**Рис. 2.** «Плотная» фиксация склерального лоскута, изменений толщины хориоидеи не выявлено (а, б); «слабая» фиксация склерального лоскута, достоверные изменения толщины хориоидеи на фоне гиперфильтрации, угроза развития ЦХО (в, г)

Таблица 2 Периоперационные интервенции и осложнения, n (%)

	Группа 1 ( <i>n</i> = 22)	Группа 2 ( <i>n</i> = 48)
Интраоперационные адъюванты:		
вискоэластик в передней камере	4 (18,2 %)	11 (22,9 %)
5-фторурацил	22	48
ЛСЛ	22	48
Осложнения (интраоперационные и в течение первых 3–7 дней):		
мелкая передняя камера	1 (4,5 %)	1 (2,1 %)
наружная фильтрация	1 (4,5 %)	2 (4,2 %)
гиперфильтрация	0	0
гифема (следовая)	1 (4,5 %)	1 (2,1 %)
ЦХО (субклиническая)	0	0
злокачественная глаукома	0	0
Осложнения после ЛСЛ:		
транзиторная гипотония	_	_
мелкая передняя камера	2 (9,0 %)	2 (4,2 %)
ЦХО	1 (4,5 %)	3 (6,25 %)
злокачественная глаукома	_	_
повреждение тканей ФП	1 (4,5 %)	1 (2,1 %)
Интервенции после трабекулэктомии и ЛСЛ:		
субконъюнктивальные инъекции 5-фторурацила в ФП (однократно)	5 (22,7 %)	21 (43,7 %)
нидлинг-ревизия (от 1 до 6 процедур)	5 (22,7 %)	18 (37,5 %)
длительный транспальпебральный массаж	4 (18,2 %)	16 (33,3 %)

Изменение УБМ-параметров путей оттока до и после ЛСЛ

# Показатель До ЛСЛ 1 сут после ЛСЛ 6 мес. после ЛСЛ h ИСК, мм $0.18 \pm 0.33$ $0.28 \pm 0.18*$ $0.39 \pm 0.27*$ h скана, мм $1.33 \pm 0.31$ $1.57 \pm 0.68*$ $1.73 \pm 0.51*$

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя до ЛСЛ статистически значимо при p < 0.05.

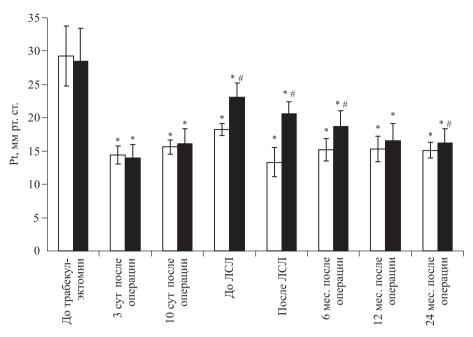
ней камеры и функционирующей ФП. Однако к моменту принятия решения о проведении ЛСЛ величина ВГД у пациентов 1-й и 2-й групп повысилась, после ЛСЛ произошло ее снижение (см. рис. 3). Через 12 и 24 мес. после операции достичь полного гипотензивного успеха удалось в 95,5 % (21 человек) и 81,2 % случаев (39 пациентов) в 1-й и 2-й группах соответственно. Один случай в 1-й группе (4,5 %) и 9 случаев во 2-й группе (18,8 %) классифицированы как квалифицированный успех, когда достичь эталонного значения ВГД удалось с применением дополнительной местной медикаментозной терапии. Случаев реопераций не наблюдали.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование интрасклерального пространства определяется характером фиксации склерального лоскута, эффектом применяемых адъ-

ювантов (антиметаболиты, дренажи), видом и натяжением швов, а также возможностью проведения реабилитационных процедур в послеоперационном периоде. В совокупности с внутренней фистулой и склероконъюнктивальным переходом это определяет состоятельность путей оттока ВГЖ и гипотензивный эффект вмешательства в целом. Нарушение тока ВГЖ на уровне внутренней фистулы легко диагностируется с применением метода гониоскопии, а при своевременной диагностике в ранние послеоперационные сроки легко решается назначением соответствующей терапии (рассасывающая, противовоспалительная) и проведением лазерных манипуляций (гониопунктура, гониопластика). ИСК не доступен осмотру, а динамика ФП на транспальпебральную компрессию не всегда позволяет ответить на вопрос о его функциональной состоятельности и указать уровень ретенции (ИСК, переходная зона между ИСК и  $\Phi\Pi$ , изолированная зона  $\Phi\Pi$ ). Од-

Таблица 3



**Рис. 3.** Значения ВГД после трабекулэктомии и ЛСЛ у пациентов 1-й группы (светлые столбики) и 2-й группы (темные столбики). Обозначены статистически значимые различия (p < 0.05) от величин соответствующих показателей той же группы до трабекулэктомии (\*) и группы 1 на том же сроке наблюдения (#)

нако именно постепенная облитерация ИСК не дает ярко выраженной симптоматики неадекватного формирования путей оттока ВГЖ и не сопровождается ранней декомпенсацией ВГД, что затрудняет диагностику и не позволяет вовремя начать проведение послеоперационных реабилитационных мероприятий [1, 3].

До недавнего времени оптимизация работы ИСК достигалась повторными агрессивными хирургическими вмешательствами или инвазивным субсклеральным нидлингом, которые зачастую индуцировали гипотонию, ЦХО, а также усиление воспалительной реакции в области вмешательства. Техника «плотной» фиксации склерального лоскута с последующим ЛСЛ были рекомендованы для уменьшения осложнений со стороны ИСК, связанных как с чрезмерной, так и с недостаточной фильтрацией ВГЖ в этом отделе [5, 15]. По данным зарубежных исследований, ЛСЛ также может быть выполнен в раннем или отдаленном послеоперационном периоде. K.S. Pappa et al. сообщили об успехе ЛСЛ в сроки 2-5 мес. после трабекулэктомии с митомицином С (MMC) [17]. N. Kasahara et al. называют сроки от 3 нед до 6 мес. эффективными и безопасными для снятия швов, укрепляющих склеральный лоскут [11]. H.C. Geijssen и E.L. Greve сообщают о том, что в первые 3 мес. после трабекулэктомии с ММС частота наступления гипотонии после ЛСЛ составляет 38 % [7]. ЛСЛ связывают с такими

осложнениями, как ожог конъюнктивы, мелкая передняя камера, гиперфильтрация, гипотоническая макулопатия, злокачественная глаукома и окклюзия внутренней фистулы радужкой [5, 7, 11, 17, 20]. Однако в представленных исследованиях не демонстрируется техника сутуролизиса, а послеоперационную гипотонию можно ассоциировать как с техникой ЛСЛ, так и с особенностями техники трабекулэктомии («слабая» фиксация склерального лоскута) и агрессивным использованием антиметаболита ММС.

Процедура ЛСЛ не имеет широкого распространения в практике российских офтальмологов, не имеет четких рекомендаций к показаниям, срокам и методике выполнения, что делает ее внедрение в широкую практику российских офтальмологов достаточно ограниченным. В то же время в рекомендациях Т. Shaarawy et al. ЛСЛ не считается осложнением фистулизирующих операций и признается эффективной и безопасной адъювантной опцией трабекулэктомии [10].

В представленном пилотном исследовании мы наблюдали эффективное и длительное снижение ВГД в глазах после трабекулэктомии с последующим ЛСЛ. После хирургического этапа с применением техники «плотного» закрытия склерального лоскута описанных в литературе серьезных осложнений трабекулэктомии, таких как длительная гипотония и макулопатия, несостоятельность тканей или эндофтальмит, в нашем

исследовании не встречалось. Вероятно, это объясняется исключением индуцированной декомпрессии глазного яблока и гиперфильтрации, а также использованием в качестве фармакологического адъюванта менее агрессивного агента (5-фторурацил), дозы и способа его применения. Кроме того, примененный мультимодальный подход демонстрирует эффективность в достижение цели исследования. Уровень ВГД достоверно снижен во всех временных послеоперационных интервалах в обеих группах и имеет стойкий характер. Однако показатели полного успеха у больных 1-й группы несколько выше (F = 0.15). Объяснением этому является наличие синдрома неадекватной репаративной регенерации после трабекулэктомии у лиц 2-й группы, что, как указано выше, детерминировано индивидуальными особенностями регенераторно-репаративного ответа. Однако комплекс послеоперационных интервенций позволил достичь гипотензивного эффекта по критериям как полного, так и квалифицированного успеха и у пациентов 2-й группы, что подтверждает данные других исследователей [3, 8, 9, 22]. Снижения остроты зрения или дестабилизации глаукомного процесса в период исследования мы также не наблюдали.

В рамках исследования выяснено, что «управляемое» снижение ВГД, использование «правила 20 %», а также плановое проведение сутуролизиса являются эффективными приемами в достижении результата. Применение УБМ доказало влияние ЛСЛ на ремоделирование путей оттока ВГЖ и уровень ВГД (см. табл. 3). Необходимо отметить, что сутуролизис применялся в качестве «дозированной» процедуры, что позволило избежать грубых осложнений после манипуляции. Отсутствие немедленного снижения ВГД после ЛСЛ у пациентов второй группы являлось показанием к своевременному проведению реабилитационных мероприятий. В нашем исследовании увеличение размера ФП и уменьшение ВГД сразу после ЛСЛ расценивалось в качестве механической адъювантной процедуры. В случае развития синдрома неадекватной репаративной регенерации ЛСЛ выступал в качестве промежуточной лечебной опции наряду с другими адъювантами.

Теоретической основой предложенной методики ведения пациентов в ходе трабекулэктомии и в послеоперационном периоде является принцип мультимодальности, который заключается в многоэтапности подходов, частых послеоперационных интервенциях, что в контексте проведенного исследования доказывает возможность «управлять» процессом заживления, препятствовать интенсивному формированию коллагена и рубцеванию путей оттока после фистулизирующих операций.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение техники «плотной» фиксации склерального лоскута и плановое выполнение ЛСЛ позволяют минимизировать число ранних послеоперационных осложнений и повысить гипотензивную эффективность трабекулэктомии. В целом представленные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования методов ведения пациентов в интра- и послеоперационном периодах с широким применением адъювантных процедур с доказанным профилем безопасности.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Волкова Н.В., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Классификационные ультрабиомикроскопические критерии состоятельности путей оттока внутриглазной жидкости после фистулизирующей антиглаукоматозной операции // Acta Biomed. Sci. 2016. 1. (6). 32–38.
- 2. Волкова Н.В., Щуко А.Г., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н. Неадекватная репаративная регенерация в фистулизирующей хирургии глауком // Офтальмохирургия. 2014. (3). 60–66.
- 3. Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В. Дисфункция фильтрационной подушки. Диагностика, тактика лечения // Клин. офтальмология. 2014. (3). 151–157.
- 4. Егоров А.В., Городничий В.В., Петров С.Ю., Каменских Т.Г., Алдашева Н.А., Арутюнян М.С., Баева Н.Г., Балалин С.В., Баранов В.И., Бикбов М.М., Ботабекова Т.К., Брежнев А.Ю., Веселовская З.Ф., Веселовская Н.Н., Волжанин А.В., Волкова Н.В., Воронова Н.Н., Галимова А.Б., Галимова В.У., Гладкая М.И., Голубь Л.К., Гусаревич О.Г., Датских Е.О., Джумова М.Ф., Догадова Л.П., Еричев В.П., Егоров А.Е., Егоров В.В., Жеребко И.В., Иванова Н.В., Иманбаева С.С., Каменских И.Д., Карпенко А.А., Кац Д.В., Кондракова И.В., Коновалова Н.А., Кушнир В.Н., Литвинова Н.В., Ловпаче Дж.Н., Ляхович В.В., Марченко Л.Н., Медведев М.А., Мельников В.Я., Оганесян А.А., Поступаев А.В., Сиденко Т.А., Сидиков З.У., Собянин Н.А., Филатова В.С., Хуснитдинов И.И., Черных В.В., Чистякова С.В., Щуко А.Г., Экгардт В.Ф., Юрьева Т.Н., Куроедов Е.А. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения глаукомы (результаты многоцентрового исследования стран СНГ) // Клин. офтальмология. 2017. (1). 25–34.

- 5. Aykan U., Handu A., Akin T. Laser Suture Lysis or releasable sutures after trabeculectomy // J. Glaucoma. 2007. 16. (2). 240–245.
- 6. *Cairns J.E.* Trabeculectomy. Preliminary report of a new method // Am. J. Ophthalmol. 1968. 66. 673–679.
- 7. *Geijssen H.C., Greve E.L.* Mitomycin, suturelysis and hypotony // Int. Ophthalmol. 1992. 16. 371–374.
- 8. Glaucoma, Volume 1: Medical diagnosis and therapy / Eds. T. Shaarawy, M.B. Sherwood, R.A. Hitchings, J.G. Crowston. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. 1348 p.
- 9. *Grieshaber M.C., Orgül S., Flammer J., Hoskins H.D.* Glaucoma therapy State of the art. Basel: ACEO, 2009. 178 p.
- 10. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials / Eds. T. Shaarawy, F. Grehn, M. Sherwood. Amsterdam: Kugler Publications, 2009. 93 p.
- 11. Kasahara N., Smith T.J., Sibayan S.A., Montenegro M.H., Simmons R.B., Simmons R.J. Midterm reversible failure in trabeculectomies with adjunctive mitomycin-C // Ophthalmic. Surg. Lasers. 1997. 28. 986–991.
- 12. Kirwan J.F., Lockwood A.J., Shah P., Macleod A., Broadway D.C., King A.J., McNaught A.I., Agrawal P. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis // Ophthalmology. 2013. 120. (12). 2532–2539.
- 13. *Lama P.J.*, *Fecthner R.D.* Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery // Surv. Ophthalmol. 2003. 8. 314–346.
- 14. Landers J., Martin K., Sarkies N., Bourne R., Watson P. A Twenty-year follow-up study of trabeculectomy: Risk factors and outcomes // Ophthalmology. 2012. 119. (4). 694–702.

- 15. *Lieberman M.* Suture lysis by laser and goniolens // Am. J. Ophthalmol. 1983. 95. 257.
- 16. Lockwood Â., Brocchini S., Khaw P. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. 13. 65–71.
- 17. Pappa K.S., Derick R.J., Weber P.A., Kapetansky F.M., Baker N.D., Lehmann D.M. Late argon laser suture lysis after mitomycin C trabeculectomy // Ophthalmology. 1993. 100. 1268–1271.
- 18. *Reynolds A.C., Skuta G.L.* Clinical perspectives on glaucoma filtering surgery. Antiproliferative agents // Ophthalmol. Clin. North Am. 2000. 13. 501–515.
- 19. Seibold L.K., Sherwood M.B., Kahook M.Y. Wound modulation after filtration surgery // Surv. Ophthalmol. 2012. 57. 530–550.
- 20. Ramakrishna S., Nelivigi S., Sadananda A.M. Study of efficacy and timing of laser suture lysis in reducing intraocular pressure after trabeculectomy with mitomycin-C // Oman J. Ophthalmol. 2016. 9. (3). 144–149.
- 21. Tham C.C., Li F.C., Leung D.Y., Kwong Y.Y., Yick D.W., Chi C.C., Lam D.S. Intrableb triamcinolone acetonide injection after bleb-forming filtration surgery (trabeculectomy, phacotrabeculectomy, and trabeculectomy revision by needling): a pilot study // Eye. 2006. 20. 1484–1486.
- 22. Volkova N.V. Risk factors of hyperscarring and etiopathogenetical approaches in the rehabilitation of patients after glaucoma filtering surgery // XXXII Congress of the ESCRS: proc. London, 13–17 September 2014. L., 2014. https://escrs.conference2web.com/#resources/risk-factors-of-hyperscarring-and-etiopathogenetical-approaches-in-the-rehabilitation-of-patients-after-glaucoma-filtering-surgery

### LASER SUTURE LYSIS AFTER TRABECULECTOMY: INDICATIONS, TECHNIQUE, EFFECTIVENESS

Natal'ya Vasil'yevna VOLKOVA<sup>1,2,3</sup>, Tat'yana Nikolaevna YUR'YEVA<sup>1,2,3</sup>, Irina Viktorovna POMKINA<sup>1</sup>, Elena Viktorovna MUSKATINA<sup>1</sup>, Anastasiya Sergeevna GRISHCHUK<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia 664049, Irkutsk, Yubilevny microdistrict, 100

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1

**Purpose** of the study was to evaluate the impact of «tight fixation» of a scleral flap with the subsequent performance of the laser suture lysis on the morphogenesis of established outflow pathways and hypotensive efficacy of trabeculectomy. Material and methods. This is a retrospective study. Seventy eyes of patients underwent trabeculectomy and LSL 1-1.5 months after it were under observation for 24 months. Comparison groups are determined by the presence of inadequate reparative regeneration syndrome. Technical nuances of trabeculectomy («tight» closure of the scleral flap) were evaluated using optical coherence tomography. The effect of LSL on the remodeling of outflow pathways was evaluated by ultrasound biomicroscopy. In the first group (n = 22) LSL was as a mechanical adjuvant treatment, in the second (n = 48) – as an adjuvant option. Ophthalmic tonus was evaluated by Maklakov (Pt) in mm Hg. The indices were estimated using Sstudent's t-test, p < 0.05 was considered statistically significant. **Results and discussion.** The «tight» fixation of the scleral flap minimized early postoperative complications and did not detect Pt difference in the groups. LSL led to an increase in the height of the intrascleral channel and scan height in both groups (p < 0.01). After 24 months, complete hypotensive success was 95.5 % in the 1st and 81.25 % in the  $2^{nd}$  group, qualified – 4.5 and 18.75 %, respectively  $(p \le 0.01)$ . Despite the difference in IOP achieved:  $15.3 \pm 1.9$  mm Hg. after 12 months,  $15.1 \pm 1.2$  mm Hg. after 24 months in group 2 (p < 0.01), more postoperative interventions in group 2 (p < 0.01), the results of complete and qualified success in the second group were high. Conclusion. The introduction of LSL in clinical practice can improve the effectiveness of glaucomatous fistulizing operations. The use of the technique of «tight» fixation of the scleral flap and the planned implementation of LSL are an example of multimodal approaches to minimize the number of early postoperative complications and increase the hypotensive efficiency of trabeculectomy.

**Key words:** laser suture lysis, trabeculectomy, intrascleral canal, «tight» fixation of the scleral flap, optical coherence tomography, ultrasound biomicroscopy of outflow pathways.

**Volkova N.V.** – candidate of medical sciences, head of scientific-educational department, ophthalmologist, assistant professor of the chair for ophthalmology, assistant professor of the chair for eye diseases, e-mail: vnv-mntk@mail.ru

**Yur'yeva T.N.** – doctor of medical sciences, deputy director of scientific work, professor of the chair for ophthalmology, professor of the chair for eye diseases, e-mail: tnyurieva@mail.ru

Pomkina I.V. – ophthalmologist, e-mail: xii.83@mail.ru

Muskatina E.V. – ophthalmologist

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

# ПРИМЕНЕНИЕ ЦИФРОВОГО РАЗМЕТОЧНОГО УСТРОЙСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИНТРАСТРОМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ

#### Александр Владимирович ТЕРЕЩЕНКО, Сергей Константинович ДЕМЬЯНЧЕНКО, Екатерина Николаевна ВИШНЯКОВА

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Калужский филиал 248007, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, 5

Цель исследования - оценить практическую значимость применения цифрового разметочного устройства «VERION<sup>™</sup> Image Guided System» в технологии интрастромальной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера. Материал и методы. По разработанной методике прооперировано 35 глаз 27 пациентов с диагнозом «кератоконус 2-й степени». Средний возраст составил 26 лет. Формирование интрастромальных тоннелей осуществляли на фемтосекундном лазере «Femto LDV Z8» («Ziemer», Швейцария), лазер центрировался в четком соответствии с разметкой, полученной при помощи цифрового разметочного устройства «VERION<sup>™</sup> Image Guided System» («Alcon», США). Во время имплантации сегмента для его четкого позиционирования в тоннеле также использовалось данное разметочное устройство. Установив проекцию требующейся оси, хирург интраоперационно визуализировал метку, соответствующую точному положению конца сегмента в интрастромальном тоннеле, и проводил прецизионное позиционирование интрастромальных сегментов. Результаты. При проведении операций по указанному методу установлено, что глаз пациента на этапе апланации фемтосекундного лазера имеет тенденцию к ротации и децентрации. Незначительные децентрации относительно центра зрачка корректировались смещением шаблона интрастромального тоннеля в рабочей программе лазера по оси x на  $0.1\pm0.05$  мм, по оси y- на  $0.1\pm0.04$  мм. У пациентов в послеоперационном периоде отмечалось повышение показателей некорригированной и корригированной остроты зрения. К 3-му месяцу после операции функциональные показатели и кератометрические данные стабилизировались: острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией повысились до  $0.50 \pm 0.16$  и  $0.70 \pm 0.12$  соответственно, кератометрия слабого и сильного меридиана снизились до  $44.3 \pm 1.4$  и  $50.8 \pm 3.2$  диоптрий соответственно. Заключение. Установлено, что апланация апертуры фемтосекундного лазера на поверхность конической роговицы приводит к ротации глаза в среднем на 9°. Использование фемтосекундного лазера для формирования интрастромальных тоннелей при проведении интрастромальной кератопластики требует обязательной маркировки меридиана роговицы, соответствующего оси вреза, для центрации лазера. Методика Verion-ассистированной фемтолазерной интрастромальной кератопластики позволяет позиционировать сегменты с прецизионной точностью в соответствии с предоперационным расчетом, что обеспечивает высокие клинико-функциональные результаты.

**Ключевые слова:** лечение кератоконуса, фемтолазерная интрастромальная кератопластика, имплантация интрастромальных сегментов, цифровое разметочное устройство.

Интрастромальная кератопластика как метод лечения кератоконуса применяется с 1996 г. За время существования методики апробированы различные модели интрастромальных сегментов («Kerraring», «Intacs» и т.д.), отличающихся по дизайну и используемым полимерам («ПММА», «РНЕМА»). При этом алгоритм их расчета, правила имплантации и позиционирования в интрастромальном тоннеле имеют общие принципы и

обладают сопоставимой клинической эффективностью [1, 3].

Применение фемтосекундных (ФС) лазеров позволило формировать интрастромальный тоннель с четко заданными параметрами на необходимой глубине, что значительно обезопасило методику, практически исключив риск перфорации десцеметовой мембраны в ходе операции. Ось вреза в интрастромальный тоннель, по мнению

**Терещенко А.В.** – д.м.н., директор, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

**Демьянченко С.К.** – к.м.н., зав. отделением оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Вишнякова Е.Н. – врач-офтальмолог, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

авторов, всегда должна совпадать с осью крутого меридиана. При этом отсутствуют данные о предоперационной разметке роговицы по данному меридиану или разметке местоплоложения интрастромального сегмента относительно окружности роговицы. Параметры интрастромального тоннеля (глубина, ширина) и ось вреза программируются в программе ФС-лазера [2].

Однако авторами не учитывается тот факт, что в момент апланации ФС-лазера глаз пациента может ротироваться, и фактическое местоположение «входа» в интрастромальный тоннель будет располагаться вне запланированного меридиана. Использование зоны «входа» в интрастромальный тоннель как ориентира при позиционировании сегментов в данном случае приведет к ошибочному топографическому положению сегментов в толще роговицы.

Известно, что в ряде случаев имплантация интрастромальных сегментов не дает рефракционного эффекта и даже может привести к ухудшению зрения пациента после операции [4, 5]. причиной чего может являться несоответствие местоположения сегментов относительно предоперационного расчета. На сегодняшний день в хирургии катаракты активно используются цифровые разметочные устройства для прецизионного позиционирования астигматических (торических) интраокулярных линз по заданной оси, одним из которых является «VERIONTM Image Guided System» («Alcon», США). Предоперационное обследование пациента позволяет системе ориентироваться на анатомические структуры глаза и исключает негативное влияние неправильного положения головы больного на операционном столе и циклоторсии глаза. Накопленный опыт показал высокую эффективность и точность данной системы, а также ее преимущество в сравнении с мануальными методиками разметки роговицы [7].

Цель данного исследования – оценить практическую значимость применения цифрового разметочного устройства «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System» в технологии интрастромальной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера.

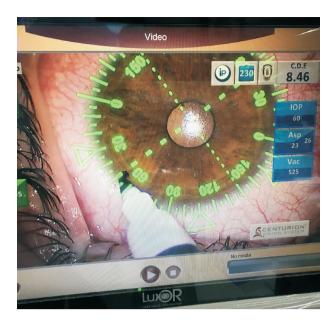
#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По разработанной методике прооперировано 35 глаз 27 пациентов с диагнозом «кератоконус 2-й степени». Средний возраст больных составил 26 лет (от 19 до 35 лет). Перед операцией всем пациентам проводился стандартный набор исследований: визометрия, авторефрактометрия, кератотопография, измерение внутриглазного давления,

а также исследование на диагностической системе «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System» («Alcon», США). В 10 случаях имплантирован один сегмент 160°, в девяти случаях — один сегмент 210°, в восьми случаях — два симметричных сегмента 160° и в семи случаях — два асимметричных сегмента 160° и 90°. Высота сегментов варьировала от 150 до 300 мкм.

Методика заключалась в следующем. Используя кератотопографическую карту, определяли вид эктазии по отношению к сильной оси роговицы (симметричная, асимметричная и располагающаяся полностью по одну сторону от сильной оси). С учетом индивидуальных параметров рефракции пациента, по номограмме Kerraring, соответствующей виду эктазии, определяли количество и местоположение сегментов в роговице относительно сильной оси, а также высоту и длину дуги сегмента или сегментов. На кератотопографической карте определяли расчетное местоположение сегмента или сегментов с фиксацией меридиана, соответствующего проекции проксимального (относительно «входа» в интрастромальный тоннель) конца интрастромального сегмента. В случаях имплантации двух симметричных сегментов (160°) «вход» в интрастромальный тоннель планировался по сильной оси, асимметричных сегментов (90°, 160°) – на равноудаленном расстоянии от проксимальных краев сегментов, одного сегмента (160° или 210°) – на расстоянии 30° от проксимального края сегмента. Интрастромальные тоннели формировали на ФСлазере «Femto LDV Z8» («Ziemer», Швейцария), их глубина составляла 80 % минимальной толщины роговицы в месте расположения тоннелей.

Интраоперационно микроскопом ПОЛ «LuxOR® LX3» («Alcon») проводили разметку меридиана роговицы маркером, используя как ориентир цифровую проекционную метку, соответствующую предоперационному расчету местоположения «входа» в интрастромальный тоннель (рис. 1). Одной из опций ФС-лазера является возможность смещения шаблона планируемых интрастромальных тоннелей и зоны «входа» как по осям х и у, так и вращением по и против часовой стрелки. Центрацию ФС-лазера осуществляли по центру зрачка, смещая шаблон интрастромальных тоннелей в программе лазера по осям x, y и ротируя шаблон тоннелей по часовой или против часовой стрелки таким образом, чтобы метка на роговице совпала с осью вреза шаблона интрастромальных тоннелей. После проведения апланации лазера к поверхности роговицы совмещали ось планируемого «входа» в интрастромальный тоннель с меткой, соответствующей реальному расположению оси, определенной при



**Рис. 1.** Маркировка роговицы по проекционной метке по оси 50° (ось вреза)

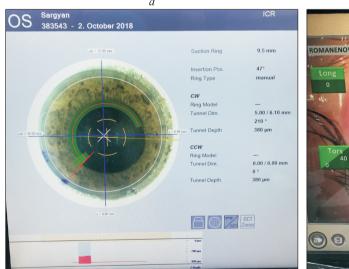
помощи устройства «VERION™ Image Guided System», по которой должен быть выполнен «вход» в интрастромальный тоннель. Таким образом, ФС-лазер центрируется по центру зрачка и по требуемой оси в четком соответствии с разметкой, полученной при помощи цифрового разметочного устройства «VERION™ Image Guided System» (рис. 2).

После проведения фемто-этапа формирования интрастромального тоннеля выполнялась непосредственно имплантация сегмента, для четкого позиционирования которого также использовалось цифровое разметочное устройство «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System». Установив проекцию требующейся оси интраоперационно, хирург через окуляры операционного микроскопа «LuxOR® LX3» визуализировал метку, соответствующую точному положению конца сегмента в интрастромальном тоннеле, и проводил прецизионное позиционирование интрастромальных сегментов (рис. 3).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), и представляли в виде  $M \pm SD$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при p < 0.05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

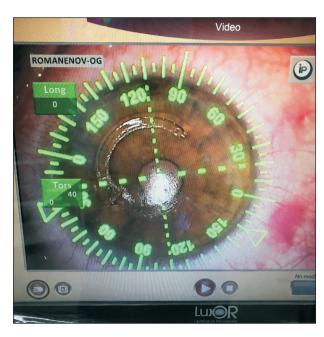
При проведении операций по указанному методу обнаружено, что глаз пациента на этапе апланации  $\Phi$ С-лазера имеет тенденцию к ротации и децентрации. Незначительные децентрации относительно центра зрачка корректировались смещением шаблона интрастромального тоннеля в рабочей программе  $\Phi$ С-лазера по оси x на  $0,1\pm0,05$  мм, по оси y на  $0,1\pm0,04$  мм. Ротационный компонент потребовал вращения шаблона интрастромального тоннеля в среднем на 9° (от 1° до 27°). В послеоперационном периоде отмечалось повышение показателей некорригированной и корригированной остроты зрения (таблица). Максимальный срок наблюдения — 1 год. За период наблюдения интрастромальные





б

**Рис. 2.** Центрация шаблона интрастромальных тоннелей фемтосекундного лазера по центру зрачка и ротация шаблона по часовой стрелке на  $3^{\circ}$  согласно предварительной разметке (a), зона вреза четко совпадает с запланированной осью  $50^{\circ}$  (б)



**Рис. 3.** Позиционирование сегмента (длина дуги 160°) под визуальным контролем по проекционной метке, соответствующей 30°

сегменты в 33 случаях находились в стабильном положении. В двух случаях имплантации одного сегмента 160° отмечалась его миграция по направлению к зоне входа в тоннель на 5°, при этом в обоих случаях сегменты находились на безопасном расстоянии от места входа в тоннель (25°). Ни одного случая интра- и постоперационных осложнений не выявлено.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Сущность предлагаемой методики заключается в использовании системы «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System» для интраоперационного проецирования метки по заданной оси и градуированной разметки окружности роговицы, что позволяет с прецизионной точностью позиционировать интрастромальный сегмент согласно предоперационному расчету. Применение методики показало, что апланация апертуры ФС-лазера на поверхность конической роговицы приводит к значи-

тельной ротации глаза и несовпадению оси вреза, заданной в программе ФС-лазера, с фактической осью роговицы пациента в среднем на 9°. Интраоперационная разметка роговицы позволяет провести центрацию ФС-лазера и добиться точного расположения оси вреза в соответствии с предоперационным расчетом. Использование проекционных меток цифрового разметочного устройства «VERIONTM Image Guided System» дает возможность объективного контроля при позиционировании интрастромальных сегментов по заданной оси и обеспечивает максимально точное воспроизведение технологии интрастромальной кератопластики с имплантацией интрастромальных сегментов.

Анализ послеоперационных результатов показал, что во всех случаях имплантации интрастромальных сегментов по предложенной методике удалось добиться повышения остроты зрения без коррекции и с максимальной коррекцией. Случаев отсутствия рефракционного эффекта операции и случаев ухудшения зрения после операции не отмечено. Использование данной системы позволяет расположить вход в тоннель в произвольной зоне, при имплантации одного сегмента или двух асимметричных сегментов на удалении 25-30° от проксимального конца интрастромального сегмента и не использовать место вреза как ориентир при позиционировании сегмента в интрастромальном тоннеле. Расположение входа в интрастромальный тоннель вне сильной оси при имплантации одного или двух сегментов разной длины дуги на равном удалении от краев имплантата позволяет избежать риска протрузии при миграции сегмента внутри тоннеля [6]. Способ прост в использовании и позволяет реализовать теоретическую концепцию технологии интрастромальной кератопластики в реальной клинической практике с максимальным приближением.

#### выводы

1. Апланация апертуры фемтосекундного лазера на поверхность конической роговицы приводит к ротации глаза в среднем на 9°.

Таблица

Функциональные показатели и кератометрические данные

Показатель	До операции	Через 3 мес. после операции	
Острота зрения без коррекции	$0,20 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,16*$	
Острота зрения с коррекцией	$0,45 \pm 0,17$	$0.70 \pm 0.12*$	
Кератометрия слабого меридиана, диоптрий	$47,5 \pm 3,2$	44,3 ± 1,4*	
Кератометрия сильного меридиана, диоптрий	$56,8 \pm 4,4$	50,8 ± 3,2*	

*Примечание*. \* – отличие от величины соответствующего показателя до операции статистически значимо при p < 0.05.

- 2. Использование фемтосекундного лазера для формирования интрастромальных тоннелей при проведении интрастромальной кератопластики требует обязательной маркировки меридиана роговицы, соответствующего оси вреза, для центрации лазера.
- 3. Методика Verion-ассистированной фемтолазерной интрастромальной кератопластики позволяет позиционировать сегменты с прецизионной точностью в соответствии с предоперационным расчетом.
- 4. Применение цифрового разметочного устройства «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System» при проведении интрастромальной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера показало высокий уровень практической значимости и обеспечивает высокие клинико-функциональные результаты.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Исхакова А.Х.* Результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов (Keraring) при кератоконусе // Офтальмохирургия. 2013. (2). 55–58.

- 2. *Маслова Н.А*. Фемтолазерная интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в лечении пациентов с кератоконусом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
- 3. Мороз З.И., Калинников Ю.Ю., Леонтьева Г.Д., Новиков С.В., Гурбанов Р.С. Рефракционные результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов на основе гидрогеля у пациентов с кератоконусом // Офтальмохирургия. 2009. (1). 14–17.
- 4. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., Atun S., Arslan E., Jankov M., Pallikaris I.G. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus // Am. J. Ophthalmol. 2008. 145. (5). 775–779.
- 5. Ferrara G., Torquetti L., Ferrara P., Merayo-Lloves J. Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series // Clin. Exp. Ophthalmol. 2012. 40. (5). 433–439.
- 6. Kugler L.J., Hill S., Sztipanovits D., Boerman H., Swartz T.S., Wang M.X. Corneal melt of incisions overlying corneal ring segments: case series and literature review // Cornea. 2011. 30. (9). 968–971.
- 7. Webers V.S., Bauer N.J., Visser N., Berendschot T.T., van den Biggelaar F.J., Nuijts R.M. Imageguided system versus manual marking for toric intraocular lens alignment in cataract surgery // J. Cataract. Refract. Surg. 2017. 43. (6). 781–788.

## THE USE OF DIGITAL MARKING DEVICE WHEN PERFORMING FEMTOSECOND LASER INTRASTROMAL KERATOPLASTY WITH IMPLANTATION OF INTRASTROMAL SEGMENTS

### Aleksandr Vladimirovich TERESHCHENKO, Sergey Konstantinovich DEM'YANCHENKO, Ekaterina Nikolaevna VISHNYAKOVA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Kaluga Branch 248007, Kaluga, Svyatoslav Fedorov str., 5

The aim of the study is to assess the practical significance of the use of the digital marking device «VERION™ Image Guided System» in the technology of intrastromal keratoplasty using a femtosecond laser. Material and methods. According to the developed method, 35 eyes of 27 patients with a diagnosis of keratoconus of the 2nd degree were operated. The median age was 26 years. Formation of intrastromal tunnels was performed using «Femto LDV Z8» femtosecond laser («Ziemer», Switzerland), the laser was centered in strict accordance with the markings obtained by the digital marking device «VERION<sup>TM</sup> Image Guided System» («Alcon», USA). During the implantation of the segment, this device was also used for its precise positioning in the tunnel. Setting the projection of the required axis, the surgeon intraoperatively to visualize the label that corresponds to the exact position of the end of the segment in the intrastromal tunnel, and carried out precise positioning of the intrastromal segments. Results. When performing operations using the indicated method, it was revealed that the patient's eye at the aplanation stage of a femtosecond laser has a tendency to rotate and decentralize. Minor decentralizations relative to the pupil center were corrected by the displacement of the intrastromal tunnel pattern in the laser working program along the x-axis by  $0.1 \pm 0.05$  mm, along the y-axis by  $0.1 \pm 0.04$  mm. In patients in the postoperative period there was an increase in uncorrected and corrected visual acuity. By 3 months after the operation, functional parameters and keratometric data stabilized: visual acuity without correction and with maximum correction increased to  $0.5 \pm 0.16$  and  $0.7 \pm 0.12$ , respectively, keratometry of flat and steep axis declined to  $44.3 \pm 1.4$  and  $50.8 \pm 3.2$  diopters, respectively. **Conclusions.** It was found that the applanation of the femtosecond laser aperture on the surface of the conical cornea leads to the rotation of the eye by an average of 9°. The use of femtosecond laser for forming the intrastromal tunnels in the conduct intrastromal keratoplasty requires mandatory marking of the cornea meridian the corresponding to the axis of the cutout for laser centration. Methodology of Verion-assisted femtosecond laser intrastromal keratoplasty allows to position the segments with high precision in accordance with a preoperative calculation that provides high clinical and functional results.

**Key words:** treatment of keratoconus, femtosecond laser intrastromal keratoplasty, implantation of intrastromal segments, digital marking device.

Tereshchenko A.V. – doctor of medical sciences, director, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Dem'yanchenko S.K. – candidate of medical sciences, head of the department of optical-reconstructive and refractive surgery, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Vishnyakova E.N. – ophthalmologist, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

#### ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ АКТИВНЫХ СТАДИЯХ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Ирина Георгиевна ТРИФАНЕНКОВА, Александр Владимирович ТЕРЕЩЕНКО, Юлия Александровна СИДОРОВА, Вадим Владимирович ШАУЛОВ, Сергей Владимирович ИСАЕВ

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Калужский филиал 248007, г. Калуга, ул. Святослава Федорова, 5

Целью исследования является оценка эффективности лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) при ретинопатии недоношенных (РН) с использованием флуоресцентной ангиографии (ФАГ), выявление ангиографических признаков регресса и прогрессирования заболевания, особенностей формирования сосудов в ранее аваскулярной сетчатке в зависимости от стадии РН и использованного метода лечения. Материал и методы. Под наблюдением находились 58 недоношенных новорожденных (116 глаз) с различными стадиями активной РН, требующими проведения ЛКС. Гестационный срок детей составил от 24 до 31 недели (в среднем 28,1 недели), масса тела при рождении - от 680 до 1800 г (в среднем 1100 г). Всем младенцам проводилась цифровая ретиноскопия с ФАГ на ретинальной педиатрической цифровой видеосистеме «RetCam-3» («Clarity Medical Systems Inc.», США) со встроенным ангиографическим блоком. В 94 случаях лазеркоагуляция (ЛК) выполнялась в паттерновом режиме на лазерной офтальмологической системе «PASCAL Photocoagulator» («OptiMedica», США) по разработанной технологии ранней дозированной ЛК, оптимизированной по энергетическим параметрам, в 12 случаях в режиме одиночного импульса на лазерной офтальмологической установке «Visulas 532s», тип лазера Nd:YLF («Carl Zeiss Meditec AG», Германия), в 10 случаях ЛК была проведена в перинатальном центре глубоконедоношенным нетранспортабельным детям диодным лазером «Iridex IQ 810» («IRIDEX», США) с использованием налобного офтальмоскопа. Результаты. Наиболее оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности для недоношенного ребенка является методика дозированной паттерновой ЛК, что подтверждается полученными ангиографическими данными, свидетельствующими об активном прорастании сосудов в зону коагуляции. Ангиографическая картина регресса РН после ЛК в режиме одиночного импульса существенно не отличалась по сравнению с паттерновой ЛК. Однако, учитывая преимущества паттерновой технологии, технология одиночного импульса должна использоваться лишь при отсутствии высокотехнологичного оборудования. Послеоперационный ангиографический мониторинг после ЛК с использованием налобного офтальмоскопа показал несовершенство данной технологии, проявляющееся характерными ангиографическими признаками, такими как хаотичный рост сосудов в зоне ЛК. Заключение. ФАГ сетчатки открывает широкие возможности как ранней оценки эффективности ЛК, так и детальной оценки отдаленных результатов лечения в зависимости от стадии РН и выбранного метода ЛК. Использование результатов ФАГ-исследований будет способствовать совершенствованию лазерных технологий и повышению качества лечения РН.

**Ключевые слова:** флуоресцентная ангиография, лазерная коагуляция сетчатки, активные стадии ретинопатии недоношенных.

Общепризнанным подходом в лечении активной ретинопатии недоношенных (РН) является лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки (ЛКС). Используемые при этом методики варьируют от широко применяемой транспупиллярной ЛКС с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа либо стандартной ЛКС в режиме

одиночного импульса на стационарной щелевой лампе до инновационной дозированной паттерновой ЛКС [4, 12]. Эффективность проведенного лазерного лечения составляет, по данным различных авторов, от 81,3 до 94,5 % [1, 3, 5, 14]. Традиционные способы оценки результатов лечения чаще всего сводятся к субъективным опи-

**Трифаненкова И.Г.** – к.м.н., зам. директора по научной работе, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

**Терещенко А.В.** – д.м.н., директор, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Сидорова Ю.А. – к.м.н., зав. отделением лазерной хирургии донной патологии глаза,

e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Шаулов В.В. – врач-офтальмолог, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Исаев С.В. – врач-офтальмолог, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

сательным методикам. Однако существует объективный количественный метод, разработанный в Калужском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» и учитывающий, что основным индикатором активности ретинопатии недоношенных или ее снижения является состояние сосудов сетчатки. Метод основывается на результатах цифровой морфометрии сосудов сетчатки [10, 11]. В то же время одним из информативных способов оценки состояния сосудов является разработанный еще в 60-е годы прошлого столетия метод флуоресцентной ангиографии (ФАГ) глазного дна. Появившаяся возможность проведения ФАГ у недоношенных детей с использованием ретинальной педиатрической камеры RetCam, которая оснащена специальным ангиографическим блоком, может способствовать повышению точности оценки состояния сосудов при данном заболевании и в комплексе с высокоточным методом цифровой морфометрии давать объективную оценку результатов лазерного лечения РН [9, 10, 15, 17, 19].

Целью исследования является оценка эффективности ЛКС при РН с использованием ФАГ, выявление ангиографических признаков регресса и прогрессирования заболевания, особенностей формирования сосудов в ранее аваскулярной сетчатке в зависимости от стадии РН и использованного метода лечения.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 58 недоношенных новорожденных (116 глаз) с различными стадиями активной РН, требующими проведения ЛКС. Гестационный срок детей составил от 24 до 31 недели (в среднем 28,1 недели), масса тела при рождении — от 680 до 1800 г (в среднем 1100 г). ІІ стадия РН с неблагоприятным типом течения заболевания отмечалась на 22 глазах, ІІІ стадия также с неблагоприятным типом течения — на 66 глазах, задняя агрессивная РН — на 28 глазах, из них стадия ранних клинических проявлений — на 16 глазах, стадия манифестации — на 12 глазах.

Всем младенцам проводилась непрямая бинокулярная офтальмоскопия, биомикроскопия, а также цифровая ретиноскопия с ФАГ, последняя выполнялась на ретинальной педиатрической цифровой видеосистеме «RetCam-3» («Clarity Medical Systems Inc.», США) со встроенным антиографическим блоком. 10%-й раствор флуоресцеина натрия в изотоническом растворе NaCl вводился внутривенно болюсно в дозе 0,05 мл/кг массы тела. Обследование с записью цифрового видео длилось в среднем 2–3 мин, при необходимости получения поздних изображений – 4–6 мин. В дальнейшем цифровое видео исполь-

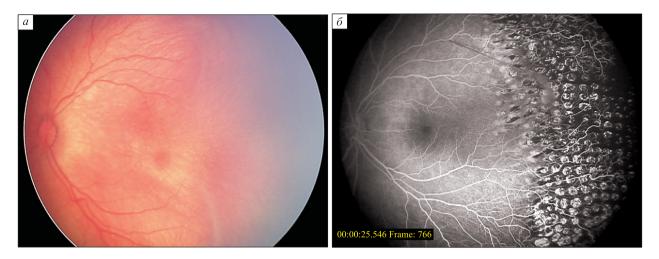
зовалось в режиме временного покадрового документирования для получения описательнохронологических характеристик ретинальной и хориоидальной циркуляции и феноменов флуоресценции.

ЛКС осуществлялась под ингаляционным масочным наркозом (севофлуран с кислородновоздушной смесью, наркозный аппарат «Fabius» («Drager Medical AG&Co. KG», Германия) с использованием ларингеальной маски, на специальном столике-приставке с регулируемой высотой подъема, в условиях максимального медикаментозного мидриаза. В 94 случаях лазеркоагуляция (ЛК) проводилась в паттерновом режиме на лазерной офтальмологической системе «PASCAL Photocoagulator» («OptiMedica», США) с длиной волны 532 нм транспупиллярно, с использованием роговичной контактной линзы «Quad Pediatric Fundus Lens» («Volk», США) по разработанной технологии ранней дозированной коагуляции, оптимизированной по энергетическим параметрам [13]. В 12 случаях ЛК выполнялась в режиме одиночного импульса на лазерной офтальмологической установке «Visulas 532s», тип лазера Nd:YLF, с удвоением частоты, длина волны 532 нм («Carl Zeiss Meditec AG», Германия). В 10 случаях ЛК была проведена в перинатальном центре глубоконедоношенным нетранспортабельным детям диодным лазером Iridex IQ 810 с использованием налобного офтальмоскопа.

Возраст младенцев на момент ЛК варьировал от 5 до 9 недель (в среднем 6,7 недели), постконцептуальный возраст (ПКВ) в среднем составил 35,3 недели. ФАГ-исследования проводились до ЛК и в сроки наблюдения от двух недель до 12 лет после ЛК. Количество исследований одному ребенку варьировало от 1 до 4 (в среднем 2,7).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В результате проведения паттерновой ЛКС на II стадии РН с неблагоприятным типом течения во всех случаях (20 глаз) наблюдался регресс заболевания, характеризующийся следующими ретиноскопическими признаками: купирование ишемического отека сетчатки, нормализация диаметра сосудов, постепенная резорбция демаркационного вала с его последующим полным исчезновением. ФАГ через один месяц после вмешательства выявляла активное прорастание ретинальных сосудов по направлению к зубчатой линии в ранее аваскулярной зоне в виде контрастирующихся множественных коллатералей, патологических феноменов гиперфлуоресценции не наблюдалось. Последующие ангиографические исследования обнаруживали физиологичный рост



**Рис. 1**. Активная РН с неблагоприятным типом течения, 3 стадия. Регресс после паттерновой ЛКС. а – цветная фотография. Возраст 7 недель (ПКВ 35 недель). До ЛКС. Расширение магистральных сосудов, вал ЭРП, расположенный на границе I и II границ глазного дна, отграничивающий обширную зону аваскулярной сетчатки. б – ФАГ. Через 12 мес. после ЛКС. Артериовенозная фаза. Активное прорастание сосудов в зону ЛКС

сосудов в ранее аваскулярную сетчатку. Таким образом, ранняя ЛКС привела к быстрому регрессу заболевания и формированию правильной ангиоархитектоники сетчатки, регрессу заболевания.

На III стадии РН с неблагоприятным типом после паттерновой ЛК на 71 глазу (в 96 % случаев) наблюдался регресс заболевания: уменьшение высоты и объема вала экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации (ЭРП), постепенная резорбция ретинальных геморрагий. Зона ЛК выглядела как участки различной степени выраженности хориоретинальной атрофии с неоднородной пигментацией. Наблюдение за течением процесса с использованием ФАГ через один месяц выявляло полное отсутствие гиперфлуоресцентных мелких округлых очажков (ангиографический признак плоскостной интра- и преретинальной пролиферации) в васкуляризированной сетчатке, незначительную гиперфлуоресценцию в области остаточных участков вала ЭРП. Начальный хаотичный рост сосудов в зону ЛК обнаруживался не ранее одного месяца после ЛК, при этом сформированные сосуды нередко имели разнонаправленный рост, наблюдалось просачивание флуоресцеина из их концевых участков. Через 2-3 месяца после ЛК выявлялся более физиологичный характер роста ретинальных сосудов в ранее аваскулярную сетчатку с запустеванием множественных коллатералей, гиперфлуоресценция выявлялась лишь в единичных случаях (рис. 1). В случаях дальнейшего прогрессирования РН (3 глаза) наблюдалась характерная ангиографическая картина: исчезновение извитости концевых сосудов сосудистых аркад из-за их

натяжения вследствие продолженного роста фиброваскулярной ткани в полость стекловидного тела, гиперфлуоресценция различной степени выраженности вплоть до диффузного массивного просачивания из сети новообразованных сосудов на поздней фазе. Данное состояние является показанием к проведению витректомии.

ФАГ, проведенная в отдаленные сроки после ЛК (от 1 до 12 лет), выявила разнообразие ангиоархитектоники в зоне ЛКС, от активного прорастания сосудов вплоть до зубчатой линии (в 63 % случаев) до недостаточного их формирования (в 37 % случаев), а в некоторых зонах — полного их отсутствия. Сформированные ретинальные сосуды практически всегда имели четкие границы без признаков просачивания, что свидетельствует о состоятельности их стенки. Однако в единичных случаях мы наблюдали сохраняющуюся гиперфлуоресценцию в концевых зонах растущих сосудов даже в возрасте 2–3 лет.

Зачастую диагностируемое с помощью ФАГ недостаточное формирование перимакулярных сосудов у младенцев с III активной стадией РН через 12 месяцев после ЛК уже не выявляется, сопровождаясь ангиографической картиной нормализации архитектоники перимакулярной сосудистой сети. Нередко выявляемые при цифровой ретиноскопии в отдаленные сроки (до 7 лет) участки преретинального фиброза в зонах ранее расположенного вала ЭРП не контрастировались, что говорило о запустевании ранее активных сосудов. В случаях формирования грубой хориоретинальной атрофии в зоне ЛК наблюдалось контрастирование сосудов крупного поряд-

ка хориоидеи вследствие атрофии пигментного эпителия.

В группе младенцев с задней агрессивной РН после паттерновой ЛК на стадии ранних клинических проявлений регресс заболевания был достигнут на 12 глазах (75 % случаев): наблюдались значительное уменьшение сосудистой активности на глазном дне в виде уменьшения диаметра и извитости сосудов, уменьшение выраженности ишемического отека сетчатки, уплощение и исчезновение демаркационного вала. Мониторинг с использованием ФАГ выявлял значительное уменьшение площади гиперфлуоресценции (как в зоне демаркации, так и в васкуляризированной сетчатке) уже через 3-4 недели после ЛК, однако множественные прорастающие в ранее аваскулярную сетчатку патологические коллатерали контрастировались как неполноценные, с выраженным просачиванием, сосуды. В дальнейшем явления ликеджа исчезали, однако нередко характер роста сосудов был аномальным (шунты, возвратные сосуды, длинные плети без делений на сосуды меньшего порядка).

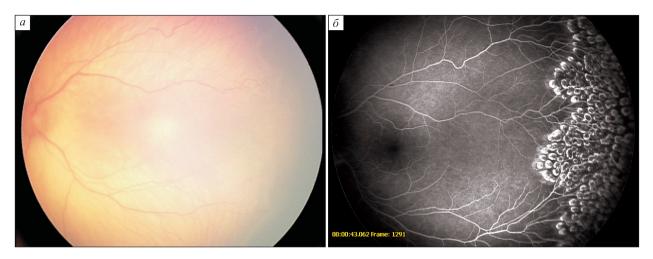
На глазах с задней агрессивной РН в стадии манифестации при положительной динамике процесса (7 глаз, 58 %) после выполнения паттерновой ЛКС отмечались постепенный регресс ЭРП, уменьшение экссудации в стекловидное тело, резорбция геморрагий. При этом состояние повышенной извитости сосудов заднего полюса сохранялось, уменьшаясь лишь незначительно к 1-2 годам после ЛК. Ангиографическая картина выявляла медленную регресию признаков неовакулярной активности. Так, даже через 3 мес. после ЛК у некоторых детей по-прежнему имелись мелкие очаги гиперфлуоресценции в васкуляризированной зоне сетчатки. Вал ЭРП, на цифровых фотографиях выглядящий как остаточный, визуализировался как зоны сохраняющейся массивной гиперфлуоресценции. Постепенная резорбция активных сосудов в пролиферативной ткани, сопровождающаяся уменьшением патологического ликеджа, происходила в течение 1–2 лет, а незначительные явления просачивания могли обнаруживаться даже в возрасте 3-4 лет. Резкое нарушение ангиоархитектоники сетчатки, четко выявляющееся при ФАГ в отдаленном периоде (срок наблюдения – до 6 лет), имелось у каждого третьего ребенка: смещение макулярной зоны в участке ЛК – извитые, с резким изменением направления роста сосуды и шунты, микроциркуляторное русло не контрастируется, что говорит о длительно сохраняющейся ишемии.

На 9 глазах с задней агрессивной РН (31 %) через 2—4 недели после ЛК наблюдалось усиление сосудистой активности с появлением сливной

ЭРП и развитием тракционной отслойки сетчатки. ФАГ выявляла массивную гиперфлуоресценцию над всей площадью аваскулярной сетчатки с накоплением флуоресцеина в задних слоях стекловидного тела на поздних фазах ангиографии. Следует отметить, что всем этим детям ЛК была выполнена практически на грани перехода в развитую стадию заболевания. В целях предотвращения тотальной отслойки сетчатки на всех 9 глазах была проведена ранняя витрэктомия.

В 12 случаях ФАГ-исследования проводились после выполнения ЛК в режиме одиночного импульса. Так как эта технология активно использовалась нами лишь до 2010 г., а ФАГ-исследования при РН начались с 2012 г., ФАГ этой группе пациентов была выполнена в сроки от 2 лет после ЛК. Анализ полученных результатов показал, что существенных отличий в ФАГ-картине динамики заболевания после проведения ЛК в режиме одиночного импульса по сравнению с паттерновой коагуляцией не имеется, кроме чаще встречающейся гиперфлуоресценции в участках грубой хориоретинальной атрофии (контрастирование сосудов крупного порядка хориоидеи вследствие атрофии пигментного эпителия). Характер роста сосудов в ранее аваскулярную сетчатку, особенности ангиоархитектоники сетчатки, в том числе ее микроциркуляторной составляющей, после проведенного лазерного вмешательства был аналогичен таковому после паттерновой ЛК (рис. 2).

Также нами проводился послеоперационный ангиографический мониторинг после ЛК с использованием налобного офтальмоскопа нетранспортабельным детям в перинатальном центре, срок наблюдения в этой группе составил до 3 лет после коагуляции. В отличие от вышеописанной группы, были зафиксированы характерные признаки, связанные с особенностями выполнения коагуляции по данной технологии. Так, при проведении цифровой ретиноскопии после ЛК на 8 из 10 глаз выявлялись различные по форме и размеру участки аваскулярной сетчатки, не подвергшиеся лазерному воздействию, что связано со сложностью визуализации и доступа, особенно крайней периферии, у глубоконедоношенного ребенка при данной технологии. ФАГ выявила отсутствие роста сосудов в этих зонах, при этом в зонах коагуляции в течение 6 мес. сформировались собственные сосуды сетчатки. На 9 из 10 глаз обнаруживались участки грубой хориоретинальной атрофии (рис. 3) как следствие гиперкоагуляции, которая связана со сложностями в точной постановке коагулятов и возможностью перекрывания лазерных пятен между собой, а также трудностью адекватного дозирования мощности лазерного воздействия при использовании



**Рис. 2.** Активная PH с неблагоприятным типом течения, 2 стадия. Регресс после ЛКС, проведенной в режиме одиночного импульса. а — цветная фотография. Возраст 6 недель (ПКВ 36 недель). Ишемический отек сетчатки, проявляющийся желтым фоном глазного дна, увеличение диаметра вен, демаркационный вал извилистой формы на границе II зоны глазного дна. б — ФАГ. Через 4 мес. после ЛКС. Артериовенозная фаза. Физиологичный рост сосудов в ранее аваскулярную сетчатку

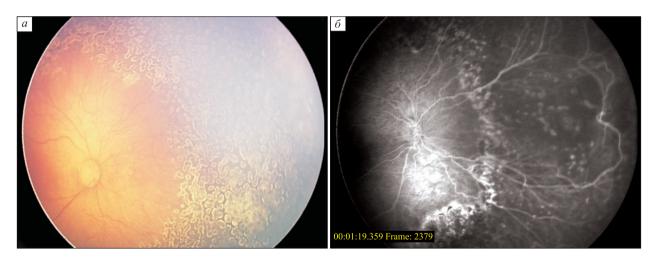


Рис. 3. Регресс задней агрессивной РН после транспупиллярной ЛКС с использованием налобного офтальмоскопа, проведенной в перинатальном центре. а – цветная фотография. Через 1,5 мес. после ЛКС. Ишемический (желтый) фон глазного дна, сужение сосудов. Обширная зона хориоретинальной атрофии после ЛК, участков ЭРП не выявляется. б – ФАГ. Через 2 года после ЛКС. Поздняя артериовенозная фаза. В зоне ЛК выявляется хаотичный рост сосудов. Сохраняется гиперфлуоресценция в концевых зонах растущих сосудов

данной технологии. При ангиографическом исследовании обнаруживался недостаточный рост сосудов в эти зоны, его направление было хаотичным. Кроме того, наблюдалось яркое контрастирование хориоидальных сосудов крупного порядка в зоне хориоретинальной атрофии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы по оценке результатов ЛКС при РН свидетельствуют о неоспоримой ее результативности в достижении положитель-

ных функциональных и структурных исходов заболевания. В арсенале офтальмологов имеются различные методики коагуляции, определены их эффективность, преимущества и недостатки [1–3, 14, 16]. Разработан дифференцированный подход к выполнению коагуляции с учетом стадии, типа течения, локализации процесса и степени сосудистых нарушений [13]. Проведены масштабные исследования по разработке объективного количественного метода оценки результатов лечения, основанного на результатах цифровой морфометрии сосудов сетчатки [6–8].

Настоящее исследование посвящено изучению возможностей ФАГ, широко применяющийся при разнообразной офтальмологической сосудистой патологии, для оценки эффективности ЛК при ретинопатии недоношенных, а также выявлению ангиографических признаков регресса и прогрессирования заболевания в зависимости от стадии РН и использованного метода лечения.

На наш взгляд, наиболее оптимальной, с точки зрения эффективности и безопасности для недоношенного ребенка, является методика дозированной паттерновой ЛК, что подтверждается полученными ангиографическими результатами. Так, эффективность ЛК на II стадии РН с неблагоприятным типом течения составила 100 %, а ФАГ во всех случаях выявила быстрое восстановление кровоснабжения в ранее аваскулярной сетчатке и отсутствие патологических феноменов гиперфлуоресценции уже спустя 1 мес. Своевременная коагуляция на III стадии РН с неблагоприятным типом привела к регрессу заболевания в 96 % случаев. Ангиографический мониторинг в сроки 1 мес. после ЛК выявлял лишь незначительную гиперфлуоресценцию в области остаточного вала ЭРП. Несмотря на то что начальный рост сосудов в зону ЛК имел хаотичный вид, через 2-3 мес. после ЛК обнаруживалось запустевание множественных коллатералей, и характер роста становился физиологичным, гиперфлуоресценция выявлялась лишь в единичных случаях, нормализовалась архитектоника перимакулярной сосудистой сети.

ФАГ после паттерновой ЛК на стадии ранних клинических проявлений задней агрессивной РН дополняла и уточняла ретиноскопическую картину регрессирования заболевания. Обнаруживалось значительное уменьшение площади гиперфлуоресценции (как в зоне демаркации, так и в васкуляризированной сетчатке) уже через 3-4 недели после ЛК, что доказывает быстрое снижение неоваскулярной активности. При более запущенных стадиях и тяжелых клинических проявлениях задней агрессивной РН (стадия манифестации) ангиографические исследования выявили медленную регрессию признаков неовакулярной активности. Так, постепенная резорбция активных сосудов в пролиферативной ткани, сопровождающаяся уменьшением патологического ликеджа, в некоторых случаях происходила в течение 1-2 лет. Кроме того, в отдаленном периоде обнаруживалось выраженное нарушение ангиоархитектоники сетчатки, доказывающее сохраняющуюся и после проведения ЛК дезорганизацию сосудистой системы, характерную для тяжелых стадий задней агрессивной РН. Все вышеперечисленное подтверждает необходимость проведения ЛК при самых ранних проявлениях задней агрессивной РН [4, 12, 18, 20]. Помимо этого, выявленные особенности обусловливают необходимость длительного наблюдения пациентов, перенесших тяжелые формы РН.

Ангиографическая картина регресса РН после ЛК в режиме одиночного импульса и после паттерновой ЛК существенно не различалась. Однако, учитывая преимущества паттерновой технологии (значительное сокращение продолжительности вмешательства, а следовательно, наркозного пособия недоношенному ребенку, высокая дозированность лазерного воздействия), технология одиночного импульса должна использоваться лишь при отсутствии высокотехнологичного оборудования.

Послеоперационный ангиографический мониторинг после ЛК с использованием налобного офтальмоскопа показал несовершенство данной технологии, проявляющееся характерными ангиографическими признаками. В то же время следует учитывать особенности состояния сетчатки данной группы детей, обусловленные тяжестью их соматического состояния, - выраженный отек, требующий использования высоких значений суммарной мощности коагуляции. Это, вкупе с описанными ранее техническими сложностями данной методики (сложность визуализации и точной постановки коагулятов, возможность их перекрывания между собой), нередко ведет к гиперкоагуляции и развитию впоследствии грубой хориоретинальной атрофии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФАГ сетчатки, являясь высокоинформативным методом исследования, открывает широкие возможности как ранней оценки эффективности ЛК, так и детальной оценки отдаленных результатов лечения в зависимости от стадии РН и использованного метода ЛК. Проведение ранней, дозированной, контролируемой по энергетическим параметрам ЛК обеспечивает достижение устойчивого регресса РН с минимальными остаточными ангиографическими проявлениями и формированием правильной ангиоархитектоники сетчатки. Использование результатов ФАГ-исследований будет способствовать совершенствованию лазерных технологий и повышению качества лечения РН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. 2005. (2). 31–34.
- 2. Коротких С.А., Степанова Е.А., Кулакова М.В. Злокачественная ретинопатия недоношенных: особенности перинатального анамнеза, клиники, эффективность лазерного лечения // Рос. педиатр. офтальмология. 2007. (4). 13–14.
- 3. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Лазерное лечение ретинопатии недоношенных // Рос. педиатр. офтальмология. 2014. 9. (4). 47.
- 4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных с использованием паттерновой технологии лазеркоагуляции сетчатки // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (3). 98–103.
- 5. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Паттерная лазерная коагуляция сетчатки в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. 2010. (6). 38–43.
- 6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г. Морфометрические показатели сосудов сетчатки у недоношенных детей с ретинопатией недоношенных в зависимости от стадии и типа течения заболевания // Вестн. Тамбовского ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. 2014. 19. (4). 1207–1211.
- 7. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Цифровая морфометрия ретинальных сосудов в анализе результатов лазерного лечения ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2014. (2). 44–50.
- 8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных // Офтальмология. 2013. (3). 10–14.
- 9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Классификация задней агрессивной ретинопатии недоношенных, основанная на клинических и морфометрических критериях // Офтальмология. 2012. (2). 29–32.
- 10. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г., Кузнецов А.А., Юди-

- на Ю.А. Компьютерный анализ сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2009. (5). 48–51.
- 11. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2008. (1). 32–34.
- 12. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Терещенкова М.С. Инновационная интегрированная паттерновая система «Integre Pro Scan»: первый опыт лечения активных стадий ретинопатии недоношенных // Соврем. технологии в офтальмологии. 2017. (5). 58–60.
- 13. Терещенко А.В. Современная система диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
- 14. Axer-Siegel R.I., Maharshak M., Snir R., Friling R., Ehrlich I., Sherf B., Shalev L., Sirota D. Weinberger Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes // Retina. 2008. 28. (6). 839–846.
- 15. Azad R., Chandra P., Khan M., Darswal A. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2008. 45. (1). 36–39.
- 16. Ells A.L., Gole G.A., Lloyd Hildebrand P., Ingram A., Wilson C.M., Geoff Williams R. Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity // Eye (Lond.). 2013. 27. (4). 525–530.
- 17. *Guagliano R., Barillà D., Bertone C.* Fluorescein angiography-based diagnosis for retinopathy of prematurity: expert-non expert comparison // Eur. J. Ophthalmol. 2013. 23. (6). 881–886.
- 18. Gunn D.J., Cartwright D.W., Gole G.A. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity // Clin. Exp. Ophthalmol. 2014. 42. (5). 459–465.
- 19. Lepore D., Molle F., Pagliara M. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity // Ophthalmology. 2011. 118. (1). 168–175.
- 20. *Peralta Calvo J., Abelairas Gómez J.* Diode laser photocoagulation for zone I pre-threshold retinopathy of prematurity // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2001. 76. (1). 19–23.

### FLUORESCEINT ANGIOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE RESULTS OF LASER COAGULATION OF THE RETINA AT THE ACTIVE STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

Irina Georgievna TRIFANENKOVA, Alexandr Vladimirovich TERESHCHENKO, Yuliya Aleksandrovna SIDOROVA, Vadim Vladimirovich SHAULOV, Sergev Vladimirovich ISAEV

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Kaluga Branch 248007, Kaluga, Svvatoslav Fedorov str., 5

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of retinal laser photocoagulation (RLC) in retinopathy of prematurity (RP) using fluorescent angiography (FAG), to identify angiographic signs of regression and progression of the disease, the features of the formation of vessels in the previously avascular retina, depending on the RP stage and the method of treatment used. Material and methods. The study included 58 preterm infants (116 eyes) with different stages of active ROP, requiring RLC. Gestational age of children ranged from 24 to 31 weeks (average 28.1 weeks), birth weight – from 680 to 1800 g (average 1100 g). All infants underwent digital retinoscopy with FAG on a retinal pediatric digital video system «RetCam-3» («Clarity Medical Systems Inc.», USA) with a built-in angiographic unit. In 94 cases, LC was performed in the pattern mode on the laser ophthalmic system «PASCAL Photocoagulator» («OptiMedica», USA) using the developed technology of early dosed coagulation optimized for energy parameters. In 12 cases, LC was performed in a single pulse mode on a laser ophthalmic device «Visulas 532s», laser type Nd:YLF («Carl Zeiss Meditec AG», Germany). In 10 cases, the RLC was conducted in the perinatal centre of the extremely premature children nontransportable diode laser «Iridex IQ 810» («IRIDEX», USA) using head ophthalmoscope. Results. The technique of dosed pattern RLC was the most optimal from the point of view of efficiency and safety for a premature baby, which was confirmed by the angiographic data obtained, indicating an active vascular germination in the coagulation zone. Angiographic picture of the regression of RP after the RLC in single pulse was not significantly different from the pattern LC. However, taking into consideration the pattern technology advantages, the single pulse technology should be used only in case of high-tech equipment absence. Postoperative angiographic monitoring after LC using a forehead ophthalmoscope showed the imperfection of this technology, which is manifested by characteristic angiographic signs, such as chaotic growth of blood vessels in the LC area. Conclusion. FAG opens wide possibilities both in the early assessment of the efficacy of LC and in the detailed assessment of the long-term results of treatment depending on the RP stage and the used LC method. The use of the results of FAG studies will contribute to the improvement of laser technologies and improve the quality of RP treatment.

**Key words:** fluorescent angiography, retinal laser photocoagulation, the active stage of retinopathy of prematurity.

**Trifanenkova I.G.** – candidate of medical sciences, deputy director for research, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru **Tereshchenko A.V.** – doctor of medical sciences, director, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru **Sidorova Yu.A.** – candidate of medical sciences, head of department of laser surgery of eye bottom pathology,

e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Shaulov V.V. – ophthalmologist, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Isaev S.V. – ophthalmologist, e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ШУНТА EX-PRESS И ПОЛИМЕРНОГО МИКРОШУНТА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА «РЕПЕР-НН» В ХИРУРГИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

#### Олег Львович ФАБРИКАНТОВ<sup>1,2</sup>, Оксана Анатольевна КОЛПАКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Тамбовский филиал 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов имплантации полимерного микрошунта отечественного производства «Репер-НН» и шунта «Ex-PRESS» при хирургическом лечении открытоугольной глаукомы. Материал и методы. Анализировались результаты лечения 74 пациентов с открытоугольной глаукомой, которые были разделены на две группы: 48 больным первой группы имплантировали микрошунт «Ex-PRESS», 26 пациентам второй группы — полимерный микрошунт отечественного производства «Репер-НН». Критериями контроля в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде были тонометрия по Маклакову, острота зрения, компьютерная периметрия. Результаты и их обсуждение. В результате имплантации обеих моделей шунтов достигнуто достоверное снижение внутриглазного давления по сравнению с дооперационным уровнем в ближайшем и отдаленном периоде. Простота имплантации и особенности конструкции полимерного микрошунта «Репер-НН» обеспечили сравнимые с шунтом «Ex-PRESS» риски развития таких осложнений, как послеоперационная гипотония и цилиохориоидальная отслойка. Таким образом, первый опыт применения разработанного отечественного полимерного шунта продемонстрировал достаточную эффективность и безопасность в хирургии первичной открытоугольной глаукомы и позволяет рекомендовать дальнейшее его использование в клинической практике.

**Ключевые слова:** глаукома, внутриглазное давление, полимерный микрошунт «Penep-HH», шунт «Ex-PRESS».

В настоящее время хирургический метод лечения глаукомы перешел из разряда резерва в категорию основных и в ряде случаев выступает как метод выбора даже при впервые выявленной глаукоме [7, 8]. Хирургическое лечение глаукомы – наиболее надежный способ достижения стойкой нормализации внутриглазного давления (ВГД), однако главной проблемой антиглаукоматозных операций по-прежнему является избыточное рубцевание в области хирургически сформированных путей оттока водянистой влаги [1, 4, 10]. Современный этап развития хирургии глаукомы характеризуется широким использованием дренажных имплантатов [9]. Требования, которые предъявляют к внутриглазным имплантатам, основываются на особенностях строения глаза и возможности реактивного ответа на инородный агент. Синтетические дренажи из полимерных материалов показывают высокую эффективность в стойком и длительном снижении ВГД [3].

В большинстве случаев хирургии глаукомы используются дренажи зарубежного производства, в то время как выбор отечественных дренажей, к сожалению, ограничен [2, 5].

В нашей клинике ведущей операцией при первичной открытоугольной глаукоме является микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия с последующей лазерной десцеметогониопунктурой. При неэффективности данной операции широкое применение получил шунт «Ex-PRESS» производства «Alcon» (США), который изготавливается из медицинской нержавеющей стали и является биосовместимым по отношению к тканям глаза [11]. Шунт представляет собой бесклапанное устройство со скошенным заостренным кончиком, его длина составляет 2,64 мм, внешний диаметр – 400 мкм, внутренний – 50 мкм. В стенке трубки рядом со срезом расположено дополнительное отверстие - вспомогательный порт. Таким образом, доступ вну-

**Фабрикантов О.Л.** — д.м.н, директор филиала, зав. кафедрой офтальмологии, e-mail: naukatmb@mail.ru **Колпакова О.А.** — врач-офтальмолог, e-mail: naukatmb@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93

триглазной жидкости из передней камеры внутрь дренажа осуществляется в двух взаимно-перпендикулярных направлениях, что увеличивает эффективность фильтрации и препятствует возможной блокаде входных отверстий. Специальный выступ, напоминающий шпору, предназначен для правильной фиксации шунта в передней камере и предотвращения его самопроизвольной эксплантации. Наружный конец микрошунта снабжен плоской площадкой, обеспечивающей его правильное положение и фиксацию. Вертикальный канал вдоль площадки и округлый паз создают дополнительное пространство для оттока водянистой влаги из полости шунта и формирования интрасклеральной щели, из которой жидкость перемещается под конъюнктиву, формируя фильтрационную подушку [6].

К сожалению, существенным недостатком данного шунта является высокая цена, которая ограничивает его применение в клинической практике, поэтому, в рамках политики импортозамещения, Тамбовским филиалом МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России совместно с предприятием «Репер-НН» (Нижний Новгород) разработан отечественный полимерный микрошунт для хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы.

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов имплантации полимерного микрошунта отечественного производства «Репер-НН» и шунта «Ex-PRESS» в хирургическом лечении открытоугольной глаукомы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе работы анализировались результаты лечения 74 пациентов (74 глаз) с ранее оперированной открытоугольной глаукомой. Сроки после предыдущей антиглаукомной операции составили от 1,5 до 5 лет. Из 74 глаз 24 были с развитой стадией заболевания и 50 - c далекозашедшей. Все пациенты были разделены на две группы: 48 больным первой группы имплантировали микрошунт «Ex-PRESS» («Alcon», США), 26 пациентам второй группы — полимерный микрошунт отечественного производства «Репер-НН». Средний возраст составил  $63,70 \pm 13,81$  года в первой группе и  $70,55 \pm 8,67$  года во второй (p > 0,05).

Полимерный микрошунт «Репер-НН» представляет собой полую трубку квадратного сечения длиной 2,5 мм, диаметром 0,5 мм, имеет внутренний канал круглого сечения диаметром 0,1 мм, два боковых антиблокировочных отверстия диаметром 0,15 мм. Микрошунт имеет

заостренную часть для точного и контролируемого введения и пластину на дистальном конце, предотвращающую его смещение внутрь. Прямоугольный профиль микрошунта позволяет добиться устойчивого положения, поскольку полностью исключает возможность его поворота вокруг продольной оси, в отличие от цилиндрической конструкции. За счет более низкого, чем у металлов, удельного веса полимерного материала микрошунта не происходит образование пролежней, прорезывания или другой излишней травматизации окружающих тканей. Угол среза заостренной части шунта 45°. Благодаря наличию двух боковых антиблокировочных отверстий не наблюдается окклюзии просвета канала, соответственно, нет резких перепадов ВГД при ее прорыве, которые грозят гипертензией, резко сменяющейся гипотонией или цилиохориоидальной отслойкой, обмельчанием передней камеры, травмированием внутриглазных структур заостренной частью шунта. Стоимость микрошунта «Репер-НН» в 3-4 раза меньше стоимости шунта «Ex-PRESS».

Перед операцией всем пациентам проводили стандартные исследования: визометрию, статическую периметрию с помощью периметра «Humphrey Field Analyzer» («Carl Zeiss Meditec», США) по программе 30-2, тонометрию по Маклакову (для определения Ро использовалась переводная линейка для тонометра Маклакова массой 10 г в истинное ВГД Ро мм рт. ст.), биомикроскопию, офтальмоскопию и гониоскопию. Все пациенты получали местную комбинированную гипотензивную терапию: бета-блокаторы, ингибиторы карбангидразы, аналоги простагландинов. Показанием к операции служило отсутствие нормализации офтальмотонуса на максимальном гипотензивном режиме у пациентов с открытоугольной формой глаукомы (противопоказанием для имплантации микрошунтов служит узкий угол и низкий профиль открытого угла передней камеры, показанием – открытоугольная глаукома, в том числе вторичная и псевдоэксфолиативная с широким профилем угла передней камеры, не менее 43-45°).

ВГД (Ро) накануне операции составило  $26,96 \pm 5,00$  мм рт. ст. в первой группе и  $24,11 \pm 4,93$  мм рт. ст. во второй группе на максимальном гипотензивном режиме (p > 0,05). При исследовании полей зрения до операции периметрический индекс MD соответствовал стадии глаукомы и составлял от -8,96 до -30,58 в первой группе и от -13,06 до -18,37 во второй. Профиль угла передней камеры по данным гониоскопии оценивался как среднеширокий у 46 пациентов и как широкий у 28.

Техника имплантации микрошунта «Репер-НН» была следующей: после разреза конъюнктивы длиной 5 мм в 3 мм от лимба формировался поверхностный склеральный лоскут размером  $5 \times 5$  мм на 1/2 толщины склеры, далее в сформированном склеральном ложе в области проекции трабекулы инъекционной иглой 23G выполнялся парацентез, через который пинцетом в переднюю камеру вводился и устанавливался шунт, фиксированный своим проксимальным концом на склере. Фиксация микрошунта осуществляется посредством наличия пластины на проксимальном конце, которая располагается под склеральным лоскутом и предотвращает смещение шунта внутрь. Заканчивалась операция фиксацией поверхностного склерального лоскута к краям ложа четырьмя узловыми швами и наложением непрерывного конъюнктивального шва. Под конъюнктиву вводился раствор антибиотика с дексаметазоном.

Критериями контроля в послеоперационном периоде были тонометрия по Маклакову, острота зрения, компьютерная периметрия в сроки через 4–6 дней, 1 мес. и 6–12 мес. Для выявления цилиохориоидальной отслойки (ЦХО) в раннем послеоперационном периоде использовали ультразвуковое В-сканирование.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро — Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ), номинальные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерии Манна — Уитни и Вилкоксона при анализе соответственно несвязанных и связанных выборок, для номинальных данных — точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции в обеих группах прошли без осложнений и сопровождались статистически значимым снижением ВГД (таблица). У шести пациентов первой группы (12.5 %) уровень ВГД (Ро) при выписке был выше нормы, что потребовало дополнительного назначения местной гипотензивной терапии. Во второй группе дополнительное назначение гипотензивных капель потребовалось в двух случаях (7,7%). После назначения гипотензивной терапии ВГД нормализовалось во всех случаях. Через 1 мес. после операции ВГД у пациентов первой и второй групп было меньше по сравнению с дооперационным уровнем на 53,4 и 61,2 % соответственно, изменения на данном и последующем этапах в обеих группах были статистически значимыми (см. таблицу). При этом 24 пациента первой группы (50 %) и восемь пациентов второй группы (30,77 %) получали дополнительную комбинированную гипотензивную терапию.

При контроле через 6–12 мес. уровень офтальмотонуса (Ро) у большинства пациентов с развитой и далекозашедшей стадиями также оставался в пределах нормы в обеих исследуемых группах и составлял от 7,2 до 17,4 мм рт. ст. (см. таблицу). Четыре человека с далекозашедшей стадией (трое больных первой группы и один пациент второй группы) имели ВГД (Ро) выше нормы на 23,2-26,5 мм рт. ст., все они самостоятельно перестали закапывать назначенные гипотензивные капли. После контроля им вновь был подобран режим местной гипотензивной терапии, после чего у трех из них ВГД нормализовалось, а одному пациенту из первой группы был имплантирован клапан Ахмеда в связи со стойкой декомпенсацией ВГД. У пациентов первой группы после операции достоверно снизилась максимально корригированная острота зрения, во второй группе значимых изменений параметра не наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения

**Таблица** ВГД и максимальная острота зрения с коррекцией у пациентов до и после операции

Показатель	Ро, мм рт. ст.		Максимальная корригированная острота зрения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
До операции	$26,96 \pm 5,00$	$24,11 \pm 4,93$	$0,22 \pm 0,22$	$0,37 \pm 0,29$
При выписке	12,56 ± 5,85**	9,36 ± 3,64***	0,19 ± 0,21**	$0,26 \pm 0,23$
Через 1 мес.	16,18 ± 4,93*	15,33 ± 6,27***	0,18 ± 0,23*	$0,29 \pm 0,25$
Через 6-12 мес.	$15,92 \pm 8,05*$	13,70 ± 4,87***	0,26 ± 0,30*	$0,33 \pm 0,28$

*Примечание*. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей до операции: \* – при p < 0.05, \*\* – при p < 0.01, \*\*\* – при p < 0.001.

(см. таблицу). Спустя 6—12 мес. после операции периметрический индекс MD соответствовал той же стадии глаукомы, что и до операции, в первой группе составляя от -8,83 до -30,24, во второй — от -12,82 до -18,43 (p>0,05). Различия между группами по величине данного показателя, а также ВГД и максимально корригированной остроты зрения на всех этапах были незначительными.

Из осложнений раннего послеоперационного периода у 12 (25%) пациентов первой группы была диагностирована ЦХО. В одном случае высокой ЦХО потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство (задняя трепанация склеры), в остальных - медикаментозное. Во второй группе ЦХО диагностировано у 10 (38,5 %) человек (p > 0.05). Несколько большую частоту ЦХО во второй группе можно объяснить различиями конструктивных особенностей микрошунтов: просвет шунта «Репер-НН» больше, чем шунта «Ex-PRESS» (соответственно 100 и 50 мкм), что обеспечивает большую фильтрацию внутриглазной жидкости. При этом дополнительного хирургического лечения для купирования ЦХО во второй группе не потребовалось.

#### выводы

- 1. Анализ результатов имплантации разработанного отечественного полимерного шунта «Репер-НН» показал его достаточную эффективность и безопасность в хирургии ранее оперированной первичной открытоугольной глаукомы.
- 2. Сравнимые результаты хирургического лечения глаукомы с использованием отечественного микрошунта «Репер-НН» и шунта «Ex-PRESS» производства «Alcon» как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде позволяют рекомендовать микрошунт «Репер-НН» для дальнейшего использования в клинической практике.
- 3. Использование дренажа отечественного производства позволяет сделать хирургическое лечение ранее оперированной глаукомы более доступным, что связано с его низкой стоимостью.

#### конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Абросимова Е.В., Щава А.И., Балалин С.В., Фокин В.П. Сравнительный анализ применения дренажных имплантов в хирургии первичной открытоугольной глаукомы // Новости глаукомы. 2016. (1). 57–59.
- 2. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионова Е.В., Автандилов Г.Г., Душин Н.В., Рогачев И.В. Экспериментальные и клинические исследования дренажа коллагенового для антиглаукоматозных операций // Клин. офтальмология. 2006. (2). 73.
- 3. Глаукома. Национальное руководство / ред. E.A. Егоров. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. 824 с.
- 4. *Егорова Э.В., Узунян Д.Г.* Лазерная коррекция дренажной системы, сформированной неперфорирующей глубокой склерэктомией, при возникновении послеоперационной гипертензии // Вестн. ОГУ. 2007. (78). 73–79.
- 5. Киселева О.А., Журавлева А.Н., Сулейман Е.А. Эксплантодренажи в хирургии глаукомы // Новости глаукомы. 2015. (1). 121–122.
- 6. Киселева О.А., Филиппова О.М., Бессмертный А.М. Минишунт Ex-PRESS новые возможности микроинвазивной хирургии глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2010. 3. (4). 19–24.
- 7. Нероев В.В., Быков В.П., Кваша О.И., Белевцева Т.А. Хирургическое лечение глаукомы путем микродренирования. Обзор литературы // Клин. офтальмология. 2009. (3). 113.
- 8. Светозарский С.Н., Масленникова Ю.А., Аникеева М.В. Современные технологии хирургического лечения открытоугольной глаукомы // Соврем. технологии в медицине. 2014. 6. (1). 102–109.
- 9. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Коломейцев М.Н. Базовые характеристики антиглаукоматозных дренажей // Офтальмохирургия. 2017. (4). 80–86.
- 10. Чекмарева Л.Т., Юрьева Т.Н., Шестаков А.О., Щуко А.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в исследовании эффективности антиглаукоматозных операций // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. 2000. (4). 20–22.
- 11. *Nyska A., Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y.* Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant // J. Glaucoma. 2003. 12. (3). 275–280.

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF USING EX-PRESS DRAINAGE DEVICE AND POLYMER MICRO SHUNT «REPER-NN» MANUFACTURED IN RUSSIA IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA SURGERY

#### Oleg Lvovich FABRIKANTOV<sup>1,2</sup>, Oksava Anatol'yevna KOLPAKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.N. Fedorov NMRC «MNTK «Eye Microsurgery», Tambov Branch, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Tambov Branch 392000 Tambov, Rasskazovskoe hwy, 1

<sup>2</sup> Tambov State University n.a. G.R. Derzhavin 392000 Tambov, Sovetskava str., 93

Purpose of the study was to analyze and compare the outcomes of implantation of polymer micro shunt «Reper-NN» manufactured in Russia and «Ex-PRESS» shunt in surgical treatment of open-angle glaucoma. **Material and methods.** The results of treating 74 patients with open-angle glaucoma were analyzed. All patients were divided into 2 groups: group I consisted of 48 patients underwent micro shunt «Ex-PRESS» implantation, group II with 26 patients underwent Russian polymer micro shunt implantation. The control criteria in the early and remote postoperative period were: Maklakov tonometry, visual acuity, computer perimetry. **Results and discussion.** The significant reduction in intraocular pressure compared with the preoperative level has been achieved in the early and remote period as a result of implanting both shunts. The implantation simplicity and design features of polymer micro shunt «Reper-NN» provided with the relatively similar to «Ex-PRESS» shunt risks of complications such as postoperative hypotonia and ciliochoroidal detachment. Thus, the first experience of using Russian manufactured polymer shunt showed the sufficient efficacy and safety in primary open-angle glaucoma surgery and allowed recommending its further application in clinical practice.

Key words: glaucoma, intraocular pressure, polymer micro shunt «Reper-NN», «Ex-Press» shunt.

 $\emph{Fabrikantov O.L.}$  – doctor of medical sciences, director, head of ophthalmological department, email: naukatmb@mail.ru

Kolpakova O.A. – ophthalmologist, email: naukatmb@mail.ru

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ ЗАДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕЭКЛАМПСИЮ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Олег Владимирович КОЛЕНКО<sup>1,2</sup>, Наталья Викторовна ПОМЫТКИНА<sup>1</sup>, Евгений Леонидович СОРОКИН<sup>1</sup>, Галина Всеволодовна ЧИЖОВА<sup>2</sup>, Ярослав Евгеньевич ПАШЕНЦЕВ<sup>1</sup>, Юрий Николаевич БЕРДАКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Хабаровский филиал 680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211

Цель исследования – оценить клиническое значение микроальбуминурии (МАУ) у беременных женщин с преэклампсией в формировании сосудистой патологии глаза в отдаленные сроки после родов. Материал и методы. Ретроспективно, по данным медицинской документации, проведен анализ соматического состояния 114 женщин, перенесших преэклампсию в период беременности, у которых определялось наличие/отсутствие МАУ в период беременности. МАУ выявляли в 3-м триместре беременности с помощью тест-полосок «Boehringer Ingelheim» (Австрия), считая тест положительным при величине показателя 30 мг/сут и более. Возраст женшин на момент обследования – от 24 до 52 лет, срок после перенесенной преэклампсии –  $12.5 \pm 6.5$  года. Сформированы две группы: основная – 35 женщин с исходной МАУ при беременности, группа сравнения – 79 женщин, у которых в период беременности не выявлено МАУ. Контролем служили 36 женщин, перенесших физиологическую беременность, завершившуюся родами. Результаты и их обсуждение. За период после родов сосудистые заболевания заднего отрезка глаза возникли у 14 человек основной группы (40 %) и у 15 лиц группы сравнения (19 %). В группе контроля за данный период сосудистая патология заднего отрезка глаза сформировалась у двух женщин. Заключение. Выявлено статистически значимое повышение частоты формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в отдаленные сроки после родов у женщин, перенесших осложненную преэклампсией и МАУ в 3-м триместре беременности, которая нарастала через 10 лет и более после родов. Исходное наличие МАУ в период беременности может являться маркером повышенного риска формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в различные сроки послеродового периода.

Ключевые слова: преэклампсия, микроальбуминурия, сосудистая патология заднего отрезка глаза.

Сердечно-сосудистая патология является одной из основных медико-социальных проблем развитых стран. У женщин вдвое чаще, чем у мужчин, возникают острые расстройства церебрального кровообращения вследствие кардиоэмболий сосудов мозга [11, 19]. Не менее 60 % всех умерших от острых нарушений мозгового кровообращения составляют женщины [21, 25]. В ли-

тературе последних лет появилось множество данных о наличии повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших преэклампсию [1, 13, 20, 22, 26, 28–30]. При этом риск возникновения сердечно-сосудистой патологии и почечной недостаточности напрямую зависит от степени тяжести преэклампсии [24]. Как показал ряд исследований, это обусловлено

**Коленко О.В.** — к.м.н., доцент, директор; доцент кафедры офтальмологии, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru **Помыткина Н.В.** — к.м.н., врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru **Сорокин Е.Л.** — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

**Чижова Г.В.** – д.м.н., проф., ректор

Пашенцев Я.Е. – младший научный сотрудник, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

**Бердаков Ю.Н.** – главный врач

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края 680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Перинатальный центр Минздрава Хабаровского края 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

сохранением системной эндотелиальной дисфункции у части женщин в течение длительного времени [7, 12, 18].

По многочисленным данным, объективным показателем системной эндотелиальной дисфункции является наличие микроальбуминурии (МАУ). Она отражает начальные стадии дисфункции почечного эндотелия, являясь одним из серьезнейших независимых факторов риска кардио- и цереброваскулярных событий и смерти от них [8, 9, 14–16, 23]. При преэклампсии частота МАУ возрастает в 4–5 раз в сравнении с физиологической беременностью [6, 17, 26] и может сохраняться длительный период после родов [10]: при обследовании около 300 женщин спустя 7 лет после перенесенной преэклампсии и родов у них обнаружено 8-кратное увеличение концентрации альбуминов в моче [26].

В предыдущих исследованиях нами установлена взаимосвязь между риском формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза после перенесенной преэклампсии и рядом биохимических, морфометрических, системных факторов: уровнем эндотелина-1, фактора Виллебранда, продуктов свободнорадикального окисления, морфометрическими параметрами макулярной сетчатки в 3-м триместре и спустя 4–6 мес. после родов, наличием и разновидностями артериальной гипертензии (АГ) [2–5].

Учитывая вышеприведенные данные, мы сочли целесообразным изучить роль исходного наличия МАУ в формировании сосудистых расстройств сетчатки и зрительного нерва в отдаленные сроки после родов у женщин, перенесших преэклампсию. Эти данные могут помочь в разработке системы мониторинга риска развития сосудистой патологии глаза с целью проведения профилактических мероприятий.

Цель исследования — оценить клиническое значение наличия микроальбуминурии у женщин, перенесших преэклампсию, в формировании сосудистой патологии глаза в отдаленные сроки после родов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964 г.), пересмотренной в 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), а также с Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). От каждой пациентки получено информирован-

ное согласие на участие в исследовании. Была проведена случайная ретроспективная выборка медицинской документации 114 женщин, перенесших беременность, осложненную преэклампсией. Использовался архивный материал Перинатального центра Минздрава Хабаровского края в г. Хабаровске. Все женщины были приглашены для углубленного офтальмологического обследования в Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России.

Критериями включения в исследование явились беременность, протекавшая на фоне преэклампсии, завершившаяся родами; определение наличия/отсутствия МАУ в период беременности; сроки после перенесенной беременности не менее двух лет. У 69 женщин это была первая беременность, у 45 женщин – повторная. Сроки после перенесенной преэклампсии широко варьировали (от 2 до 27 лет), составив в среднем  $12,5 \pm 6,5$  года. У 85 женщин роды осуществлялись естественным путем, у 14 - путем искусственного родоразрешения, у 15 женщин роды были преждевременными (30–32 недель). На момент обследования возраст женщин составил от 24 до 52 лет (34,6  $\pm$  6,8 года), 47 (41,2 %) обследованных относились к возрастной группе 40 лет и старше.

Ретроспективно проведен анализ исходного состояния женщин в период беременности. Использовались данные их медицинской документации из архива. У 105 обследованных имела место умеренная, у 9 — тяжелая степень преэклампсии. У 38 пациенток отмечалась гестационная АГ (величина артериального давления (АД) после 20-й недели беременности от 140/90 до 180/100 мм рт. ст.), у 14 женщин — хроническая АГ (АД свыше 140/90 мм рт. ст.).

Всем женщинам в 3-м триместре беременности определяли наличие МАУ с использованием тест-полосок фирмы «Boehringer Ingelheim» (Австрия). Исследовалась утренняя порция мочи. МАУ, критерием которой служили значения от 30 мг/сут [9, 14], выявлена у 35 женщин, у этих обследованных дополнительно определяли содержание альбумина в моче фотометрическим методом с использованием полуавтоматического биохимического анализатора «EPOLL-20» (Poll Ltd., Польша) [9]. Выраженность МАУ у них достигала 65 мг/сут (в среднем 42  $\pm$  14 мг/сут), давность перенесенной преэклампсии составляла от 2 до 9 лет. Все пациентки были приглашены для офтальмологического осмотра. Учитывались данные анамнеза, медицинской документации, касающейся сведений о формировании патологии глаза в послеродовом периоде. Проводились

визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия (бинокулярный офтальмоскоп Скепенса, бесконтактная линза 60 дптр). В период, прошедший после родов, у 15 пациенток развилась гипертоническая болезнь (АД более 130/80 мм рт. ст.), у шести — ишемическая болезнь сердца и у шести — сахарный диабет 2 типа.

По критерию исходного наличия/отсутствия МАУ в период преэклампсии мы сформировали две группы женщин. В основную группу вошли 35 женщин с исходной МАУ, их возраст в период беременности составлял 24 ± 3,5 года. В группу сравнения были включены 79 женщин, у которых не было выявлено МАУ в период беременности, осложненной преэклампсией, их возраст в период беременности составлял  $23 \pm 4$  года. Обе группы оказались примерно сопоставимыми по степени тяжести перенесенной ранее преэклампсии, гестационной АГ, а также по частоте системной сосудистой патологии. В качестве контроля были отобраны 36 женщин в возрасте 26-40 лет, в сопоставимые с пациентками основой группы временные сроки перенесшие физиологическую беременность, завершившуюся родами, у которых МАУ не выявлена.

Проведен сравнительный анализ групп по наличию и частоте развития сосудистой патологии глаз за период, прошедший после родов. Исследовались также сроки ее формирования, степень тяжести патологии. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения  $(M \pm \sigma)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий номинальных данных использовали точный двусторонний критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период после родов сосудистая патология заднего отрезка глаза развилась у 29 из 114 женщин: окклюзии ветвей ретинальных вен, ишемические и неишемические; рецидивирующие гемофтальмы на фоне пролиферативной посттромботической ретинопатии; частичные атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) сосудистого генеза, атрофические макулопатии. Из их числа 19 (66 %) женщин были старше 40 лет. Это вполне согласуется с данными литературы о том, что период менопаузы является дополнительным фактором риска кардиоваскулярной патологии [27].

Как видно из таблицы, после родов у женщин основной группы сосудистая патология заднего отрезка глаза возникала статистически значимо чаще, чем в группе сравнения и в группе контроля. Ее нозологическая структура у обследованных всех трех групп была представлена окклюзиями височных ветвей центральной вены сетчатки, ишемическими и неишемическими рецидивирующими гемофтальмами на фоне пролиферативной посттромботической ретинопатии, нисходящими ЧАЗН сосудистого генеза (секторальное выпадение либо концентрическое сужение полей зрения с деколорацией диска зрительного нерва (ДЗН), спазмом ретинальных артериол на фоне АГ с периодическими подъемами АД до 180-190/100-110 мм рт. ст.), первичной открытоугольной глаукомой с псевдонормальным внутриглазным давлением (ВГД) (краевая экскавация ДЗН 0,7-0,8; умеренная деколорация ДЗН со сдвигом сосудистого пучка в носовую сторону, сужение полей зрения с носовой стороны (до 40°) – симптом «назальной ступени», на фоне нормального уровня ВГД (20–22 мм рт. ст.); уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток, истончение слоя перипапиллярных нервных волокон, по данным оптической когерентной томографии). Распределение нозологий было соотносительным в основной группе и в группе сравнения.

Распределение частоты возникновения сосудистой патологии заднего отрезка глаза по срокам ее манифестации после родов в основной группе и в группе сравнения, согласно данным анамнеза и медицинской документации, было сопоставимым для периода до 10 лет, однако через 10 лет после родов и более сосудистая патология в основной группе возникала чаще (таблица).

При углубленной оценке клинического значения наличия МАУ в период перенесенной беременности для формирования сосудистых расстройств заднего отрезка глаза в послеродовом периоде мы разделили основную группу на две подгруппы. Критерием явились исходные значения МАУ: от 30 до 40 мг/сут — 1-я подгруппа (n=14), свыше 40 мг/сут — 2-я подгруппа (n=21). При ретроспективном анализе данных обеих подгрупп оказалось, что частота формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаз во 2-й подгруппе составила 57 % (12 из 21 пациентки), в то время как в 1-й подгруппе — 14 % (2 из 14 пациенток, различия статистически значимы (p < 0.05).

Таким образом, проведенное ретроспективное исследование у женщин, перенесших преэклампсию, позволило выявить четкие закономерности между исходным наличием МАУ и повышенной частотой формирования сосудистых расстройств заднего отрезка глаза. Ввиду этого можно утверждать, что наличие МАУ в период беременности, осложненной преэклампсией, по-

Таблица

Структура сосудистой патологии заднего отрезка глаза, сравнительная частота и сроки формирования после беременности, п (%)

	Основная группа, n = 35	Группа сравнения, n = 79	Группа контроля, n = 36
Пациенты с сосудистой патологией заднего отрезка глаза	14 (40,0)	15* (19,0)	2* (5,5)
Тромбоз центральной вены сетчатки	5 (14,3)	5 (6,3)	2 (5,5)
Рецидивирующие гемофтальмы	4 (11,4)	3 (3,8)	0
ЧАЗН	3 (8,6)	6 (7,6)	0
Первичная открытоугольная глаукома с ВГД	2 (5,7)	1 (1,3)	0
Срок после беременности			
до 5 лет	3 (8,6)	5 (6,3)	0
5–10 лет	4 (11,4)	7 (8,9)	1 (2,8)
свыше 10 лет	7 (20,0)	3* (3,8)	1* (2,8)

*Примечание.* \* – отличие от величины соответствующего показателя основной группы статистически значимо при p < 0.05.

вышает риск сосудистой патологии заднего отрезка глаза после родов. Особенно это проявляется в отдаленные сроки после преэклампсии, 10 лет и более. Хотя, возможно, последнее обстоятельство в некоторой степени обусловлено достижением части женщин возрастной группы 40 лет, когда, по данным литературы, повышается риск развития сосудистой патологии [1].

#### выводы

- 1. У женщин, перенесших беременность, осложненную преэклампсией и наличием МАУ в 3-м триместре, в отдаленные сроки после родов выявлено статистически значимое повышение частоты формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза по сравнению с таковыми при отсутствии МАУ: 40 и 19 % соответственно.
- 2. В основной группе в период от 10 лет и свыше сосудистая патология заднего отрезка глаза развивалась достоверно чаще, чем в группе сравнения, у 20 и 4 % женщин соответственно.
- 3. Выявлена тенденция к повышению частоты формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в различные сроки послеродового периода у беременных с преэклампсией при более высокой исходной концентрации МАУ в 3-м триместре.
- 4. По нашим данным, наличие МАУ в период беременности, осложненной преэклампсией, может являться маркером повышенного риска формирования сосудистой патологии заднего отрезка глаза в различные сроки послеродового периода.

#### конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Волкова Е.В., Рунихина Н.К., Винокурова И.Н. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин // Вестн. РГМУ. 2011. (1). 25–30.
- 2. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пшеничнов М.В. Состояние глазного дна у беременных с ОПГ-гестозом // Офтальмол. журн. 2006. (3). 206.
- 3. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Способ прогнозирования сосудистой патологии органа зрения у женщин, перенесших осложненную гестозом беременность. Пат. 2350962 РФ; Опубл. 15.11.2007.
- 4. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Изучение возможной причинной связи между формированием острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом // Бюл. СО РАМН. 2009. 29. (4). 85–88.
- 5. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Блощинская И.А., Помыткина Н.В., Коленко Л.Е., Егоров В.В. Состояние области макулы у женщин при эклампсии и после родов // // Офтальмол. журн. 2015. (3). 47–53.
- 6. *Кушков Р.Х.* Прогностическое и диагностическое значение микроальбуминурии у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
- 7. *Макулова М.В.* Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза // Журн. акушерства и жен. болезней. 2014. 63. (6). 44–54.
- 8. *Мухин Н.А.*, *Фомин В.В.*, *Моисеев С.В.*, *Нанчи-кеева М.Л*. Микроальбуминурия универсальный маркер неблагоприятного прогноза // Серд. недостаточность. 2008. 9. (2). 79–82.
- 9. *Остапенко О.А.* Микроальбуминурия в оценке течения некоторых заболеваний внутренних органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2004.

- 10. *Рубахова Н.Н.* Дисфункция эндотелия у родильниц после перенесенного гестоза // Репродукт. здоровье в Беларуси. 2009. (2). 72–77.
- 11. *Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.* Нарушение мозгового кровообращения у мужчин и женщин: общее и особенности // Пробл. жен. здоровья. 2011. (1). 47–53.
- 12. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. 2008. (5). 3–7.
- 13. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холин А.М. Преэклампсия в акушерском анамнезе фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска // Терапевт. арх. 2009. 81. (10). 5–9.
- 14. *Титов В.Н.* Микроальбуминурия неспецифичный тест нарушенного метаболизма; альбумин, патофизиология клубочковой и канальцевой микроальбуминурии // Клин. лаб. диагностика. 2007. (11). 3–13.
- 15. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. 13. (3). 24–29.
- 16. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В. Микроальбуминурия при метаболических нарушениях у женщин в менопаузе // Нефрология. 2014. 18. (1). 62–69.
- 17. Щепеткова Г.С., Стрюк Р.И. Прогностическая роль микроальбуминурии как маркера эндотелиальной дисфункции во время гестации // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2014. 13. (2). 135–136.
- 18. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S., Haskard D.O., de Swiet M., Kooner J.S. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // JAMA. 2001. 285. (12). 1607–1612.
- 19. Forster A., Gass A., Kern R., Wolf M.E., Ottomeyer C., Zohsel K., Hennerici M., Szabo K. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response thrombolysis // Stroke. 2009. 40. (7). 2428–2432.
- 20. Fraser A., Nelson S.M., Macdonald-Wallis C., Cherry L., Butler E., Sattar N., Lawlor D.A. Associations of pregnancy complications with calculated cardio-vascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children // Circulation. 2012. 125. (11). 1367–1380.
- 21. Fukuda M., Kanda T., Kamide N., Akutsu T., Sakai F. Gender differences in long-term functional

- outcome after first-ever ischemic stroke // Intern. Med. 2009. 48. (12). 967–973.
- 22. Hermes W., van Kesteren F., de Groot C.J. Preeclampsia and cardiovascular risk // Minerva Ginecol. 2012. 64. (4). 281–292.
- 23. Lee M., Saver J.L., Chang K.H., Liao H.W., Chang S.C., Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis // Stroke. 2010. 41. (11). 2625–2631.
- 24. McDonald S.D., Han Z., Walsh M.W., Walsh M.W., Gerstein H.C., Devereaux P.J. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2010. 55. (6). 1026–1039.
- 25. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // Curculation. 2011. 123. (4). 180-209.
- 26. Sattar N., Ramsay J., Crawford L., Cheyne H., Greer I.A. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia // Hypertension. 2003. 42. (1). 39–42.
- 27. Spenser C.P., Godsland I.F., Stevenson C. Is there a menopause metabolic syndrome? // Gynecol. Endocrinol. 1997. 11. (5). 341–345.
- 28. *Valdiviezo C., Garovic V.D.* Preeclampsia and hypertensive disease in pregnancy: their contributions to cardiovascular risk // Clin. Cardiol. 2012. 35. (3). 160–165.
- 29. Wikström A.K., Haglund B., Olovsson M., Lindeberg S.N. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease // BJOG. 2005. 112. (11). 1486–1491.
- 30. *Young B., Hacker M.R., Rana S.* Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia // Hypertens. Pregnancy. 2011. 31. (1). 50–58.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MICROALBUMINURIA IN FORMATION OF VASCULAR DISEASES OF POSTERIOR EYE SEGMENT IN WOMEN AFTER PREECLAMPSIA, POSSIBILITIES OF PROGNOSIS

Oleg Vladimirovich KOLENKO<sup>1,2</sup>, Natalya Viktorovna POMYTKINA<sup>1</sup>, Evgeniy Leonidovich SOROKIN<sup>1</sup>, Galina Vsevolodovna CHIZHOVA<sup>2</sup>, Yaroslav Evgen'evich PASHENTSEV<sup>1</sup>, Yuriy Nikolaevich BERDAKOV<sup>3</sup>

- <sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Khabarovsk Branch 680033, Khabarovsk, Tikhookeanskava str., 211
- <sup>2</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers of Minzdrav of Khabarovsk Region 680000, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9
- <sup>3</sup> Perinatal center of Minzdrav of Khabarovsk region 680028, Khabarovsk, Istomin str., 85

The purpose of study is to assess the clinical significance of microalbuminuria (MAU) in pregnant women with preeclampsia in formation of vascular eye pathology in long-term postpartum period. **Material and methods.** In retrospect, according to medical records, analysis of somatic condition of 114 women who had preeclampsia during pregnancy was carried out, and presence / absence of MAU during pregnancy were determined. MAU was detected in the 3rd trimester of pregnancy using test strips «Woerhringer Ingelheim» (Austria), considering the test to be positive with a value of 30 mg/day and more. The age of women at time of research was from 24 to 52 years, the period after suffering preeclampsia was 12.5 ± 6.5 years. Two groups were formed: the main – 35 women with initial MAU during pregnancy; the comparison – 79 women who had no MAU during pregnancy. The controls were 36 women with physiological pregnancy and delivery. **Results and discussion.** In period after delivery, vascular diseases of posterior eye segment occurred in 14 people in the main group (40 %) and 15 people in the comparison group (19 %). In the control group in this period, vascular pathology of posterior eye segment was formed in 2 women. **Conclusion.** Statistically significant increase of frequency of formation of vascular pathology of posterior eye segment in postpartum period was revealed in women, who had pregnancy complicated by preeclampsia and MAU in the 3rd trimester, which increased through 10 and more years after delivery. The initial presence of MAU during pregnancy can be the marker of increased risk of formation of vascular pathology of posterior eye segment at different periods of the postpartum period.

**Key words:** preeclampsia, microalbuminuria, vascular pathology of posterior eye segment.

**Kolenko O.V.** – candidate of medical sciences, docent, director, assistant professor of the ophthalmology department, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Pomytkina N.V. – candidate of medical sciences, ophthalmologist of the laser surgery department,

e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Sorokin E.L. – doctor of medical sciences, professor, deputy director for scientific work,

e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Chizhova G.V. – doctor of medical sciences, professor, rector

Pashentsev Ya.E. – junior researcher, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Berdakov Yu.N. – chief doctor

#### ФАКОЭМУЛЬСИФИКАНИЯ БУРЫХ КАТАРАКТ НА АВИТРЕАЛЬНЫХ ГЛАЗАХ

#### Сергей Викторович ШУХАЕВ, Анастасия Юрьевна УЛИТИНА, Эрнест Витальевич БОЙКО

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал

192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21

Цель исследования — анализ особенностей хирургического лечения бурых катаракт на глазах с ранее выполненной витрэктомией. Материал и методы. В работу включено 25 пациентов (25 глаз) с ядерными катарактами с плотностью ядра по классификации LOCS III 6+, которым более 6 месяцев назад была выполнена микроинвазивная витрэктомия по поводу макулярных разрывов и отслойки сетчатки. Всем пациентам была запланирована микрокоаксиальная (2,2 мм) факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией гибкой интраокулярной линзы. У 15 человек (60 %) для поддержки капсульного мешка применяли систему капсульных крючков в количестве 4 в 26,7 % случаев и в количестве 6 в 73,3 % случаев. Результаты и их обсуждение. 24 пациентам (96 %) была выполнена бесшовная ФЭК. В одном случае с катарактой Nigra, несмотря на использование капсульных крючков, вследствие высокого риска дислокации ядра хрусталика в витреальную полость был осуществлен переход к хирургии «большого разреза». Микрокоаксиальная ФЭК является операцией выбора в случае сочетания плотного хрусталика и отсутствия поддержки стекловидного тела. Использование капсульных крючков существенно упрощает хирургию и повышает шансы бесшовной хирургии.

Ключевые слова: плотный хрусталик, авитрия, факоэмульсификация катаракты.

Факоэмульсификация катаракты (ФЭК) на сегодняшний день является золотым стандартом ее хирургического лечения [2]. Наличие бурого плотного хрусталика не является противопоказанием к ее выполнению [1, 6-8, 10]. Однако сочетание плотного ядра хрусталика с другим осложняющим фактором, в частности, отсутствием стекловидного тела после ранее выполненной задней витрэктомии [3], существенно удлиняет операцию и повышает риск осложнений. Как известно, хрусталик удерживается в своем естественном положении в первую очередь за счет связочного аппарата. Во время выполнения ФЭК в переднюю камеру глаза пассивно, под действием сил гравитации, или активно подается ирригационный раствор, что приводит к повышению в ней давления, при этом иридохрусталиковая диафрагма смещается в сторону витреальной полости. В этой ситуации кроме связок большое значение имеет поддержка стекловидного тела, иначе говоря, сила, с которой оно будет противодействовать смещению хрусталика кзади.

В случае отсутствия стекловидного тела вся нагрузка ложится на связочный аппарат хрусталика. В ходе операции происходит постепенное растяжение связок и углубление передней камеры, при этом она остается нестабильной, и при

прорыве окклюзии имеется высокий риск разрыва задней капсулы, повреждения радужки или роговицы. При наличии плотного ядра хрусталика хирургия затягивается, количество манипуляций в глазу увеличивается и значительно возрастает риск осложнений, таких как, например, отрыв связок, разрыв задней капсулы и др. [4]. Обратный зрачковый блок, который может возникать в ходе хирургии таких катаракт, также увеличивает нагрузку на связочный аппарат и усиливает риск потери ядра.

Целью настоящей работы было проанализировать особенности хирургического лечения бурых катаракт на глазах с ранее выполненной задней витрэктомией.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работу было включено 25 пациентов (25 глаз, 17 женщин, 8 мужчин) с ядерными катарактами с плотностью ядра по классификации LOCS III 6+ [5], которым более 6 месяцев назад (12,3  $\pm$  4,8 мес.) была выполнена микроинвазивная задняя витрэктомия с целью лечения макулярного разрыва (80 %) или отслойки сетчатки (20 %). У 15 больных (60 %) при биомикроскопии был определен факодонез различной степени

**Шухаев С.В.** – врач-офтальмолог, e-mail: shukhaevsv@gmail.com **Улитина А.Ю.** – к.м.н., врач-офтальмолог, e-mail: elite30@mail.ru **Бойко Э.В.** – д.м.н., проф., директор, e-mail: boiko111@list.ru



**Рис. 1.** Настройки факоэмульсификатора для аспирации фрагментов ядра хрусталика

выраженности и выставлен диагноз «подвывих хрусталика I–II степени».

На этапе предоперационной диагностики всем пациентам была запланирована микрокоаксиальная (2,2 мм) ФЭК с имплантацией гибкой интраокулярной линзы (ИОЛ). Для выполнения операции использован факоэмульсификатор «Alcon Centurion Vision System» («Alcon», США), использовалась техника дробления ядра «stop&chop». После выполнения парацентезов (1 мм) в переднюю камеру вводился дисперсивный вискоэластик, осуществлялся капсулорексис и основной разрез. Непрерывный торсионный ультразвук был использован для формирования борозды, затем ядро делилось на две половины и с помощью вертикального чопа каждая половина разделялась на более мелкие фрагменты. Каждый фрагмент был аспирирован с помощью комбинации продольного и торсионного ультразвука, активной ирригации с уровнем внутриглазного давления 30 мм рт. ст. (рис. 1) [9].

После аспирации хрусталиковых масс в капсульный мешок имплантировали моноблочную ИОЛ («AcrySoft IQ», «Asphina 409М», «Aspira»). Все операции были выполнены одним хирургом с использованием одного факоэмульсификатора и одинаковых расходных материалов. В случае установленного диагноза «подвывих хрусталика I—II степени» для обеспечения стабильности положения капсульного мешка в передней камере глаза использовались крючки (ирис-капсуло-ретракторы).

Статическая обработка данных пациентов была выполнена с помощью скриптов, реализованных на языке программирования «R». Для выявления статически значимых отличий по каждому качественному признаку на уровне значимости 0,05 был использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 15 пациентов (60 %) исходно был выставлен диагноз «подвывих хрусталика I-II степени», поэтому в ходе операции потребовалось использование капсульных крючков для удержания («подвешивания») капсульного мешка и сохранения связочного аппарата, так как постепенное углубление передней камеры сочеталось с избыточной подвижностью капсульного мешка. Система крючков использовалась, в первую очередь, для предотвращения смещения мешка книзу по вертикальной оси, т.е. удержания его в горизонтальной плоскости. Таким образом, снижалась нагрузка на связки и уменьшалась степень их растяжения, передняя камера оставалась стабильной, снижался риск осложнений и увеличивался шанс выполнения бесшовной хирургии.

В 4 случаях из 15 (26,7 %) было установлено 4 крючка (рис. 2). При этом капсулорексис приобретал квадратную форму и требовалось значительное натяжение его краев, чтобы сохранить стабильное положение мешка и избежать соска-

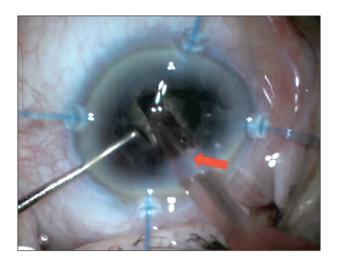
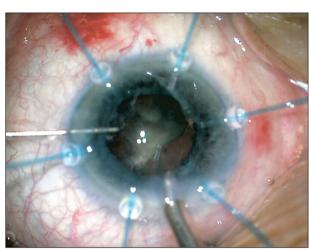


Рис. 2. Снимок с операционного микроскопа. Установлено 4 капсульных крючка, стрелкой показано место разрыва передней капсулы под факонаконечником



**Рис. 3.** Снимок с операционного микроскопа. Установлено 6 капсульных крючков

кивания края капсулы с крючков при углублении передней камеры. При наличии только 4 точек опоры и большом растяжении края капсулы существенно возрастал риск разрыва последней, что и произошло в одном из случаев. Разрыв капсулорексиса произошел из-за контакта его края с факонаконечником в месте, где край натянутого между крючками рексиса проходил очень близко к основному роговичному разрезу (рис. 2, помечено стрелкой), операция была завершена бесшовно, так как практически все ядро на тот момент было удалено.

В одном случае наличие крайне плотного ядра на этапе аспирации привело к выраженному углублению передней камеры, было установлено 4 крючка, но во время удаления первой половины передняя камера настолько углубилась, что край рексиса стал соскакивать с крючков. Из-за высокого риска дислокации хрусталика в витреальную полость было решено расширить основной разрез. После удаления остатков ядра выявлен отрыв экватора более чем на 180°, мешок был удален и имплантирована зрачковая модель ИОЛ. Следует отметить, что даже при работе на относительно низком внутриглазном давлении (30 мм рт. ст.) имело место «соскакивание» крючков и угроза разрыва рексиса.

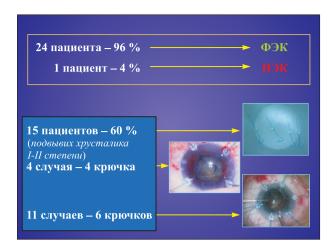
У 11 пациентов (73,3 %) было установлено 6 крючков (рис. 3), во всех этих случаях операции прошли без осложнений. Крючки устанавливались симметрично в 60° друг от друга с использованием электронной системы слежения «CALLISTO eye» («Carl Zeiss», Германия) для точной локализации основного разреза и парацентезов.

У всех пациентов с предустановленным диагнозом «подвывих хрусталика» была выполнена имплантация внутрикапсульного кольца после удаления кортикальных масс, за исключением случая с разрывом передней капсулы и переходом к шовной хирургии. Имплантация внутрикапсульного кольца на таком позднем этапе хирургии оправдана, так как в случае незначительного дефекта связочного аппарата удаление ядра, вымывание хрусталиковых масс возможны без дополнительной поддержки. В ситуациях со значительным дефектом цинновых связок использование капсульных крючков позволяет избежать имплантации внутрикапсульного кольца на ранних этапах операции.

При сравнении количества интра- и послеоперационных осложнений, возникших при использовании 4 или 6 капсульных крючков (таблица), не обнаружено достоверных отличий, показывающих преимущество того или иного способа интраоперационного удержания капсульного мешка.

Таблица
Частота возникновения интраи послеоперационных осложнений
при применении капсульных крючков, п (%)

Вид осложнения	4 крючка (26,7 % случаев)	6 крючков (73,3 % случаев)
Послеоперационная кератопатия	2 (50)	6 (54,5)
Фибринозный иридоциклит	1 (25)	1 (9)
Разрыв капсулорексиса	1 (25)	0 (0)
Отрыв экватора	1 (25)	0 (0)



**Рис. 4**. Результаты хирургии бурых катаракт на авитреальных глазах

Таким образом, 24 пациентам (96 %) была выполнена стандартная ФЭК, одному больному (4 %) – интракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией зрачковой модели ИОЛ (рис. 4). Во всех 25 случаях использовался факоэмульсификатор с активной инфузией и был установлен очень низкий уровень внутриглазного давления (30 мм рт. ст.), что позволило снизить ирригационную нагрузку, нагрузку на связки и флюктуации передней камеры в ходе операции. Отмечались меньшее углубление и лучшая стабилизация передней камеры. Для аспирации фрагментов ядра хрусталика использовался комбинированный ультразвук, что существенно увеличило ее скорость и хорошо сочеталось с низким уровнем ВГД, в итоге обеспечив максимальную безопасность хирургии [9]. Тем не менее в ходе операции отмечались некоторые осложнения. Так, избыточная подвижность капсульного мешка у пациентов с предустановленным диагнозом «подвывих хрусталика I-II степени» вызвала необходимость использования ирис-капсуло-ретракторов (15 случаев, 60 %), что, в свою очередь, повлекло за собой в одном случае (4 %) появление разрыва капсулорексиса (использовалось 4 крючка) и в одном случае (4 %) – разрыв задней капсулы хрусталика и переход к «большому разрезу» и имплантации зрачковой ИОЛ (использовалось 4 крючка).

Послеоперационный период в большинстве случаев протекал спокойно. У восьми пациентов, в ходе операции у которых использовалось наложение капсульных крючков, отмечалась легкой степени кератопатия, купированная медикаментозно. В двух случаях в первые сутки послеоперационного периода в передней камере глаза отмечалось выпадение нитей фибрина, которые на фоне проведения комплексной противовоспа-

лительной терапии полностью рассосались к четвертым суткам.

К третьим суткам после операции острота зрения с коррекцией составляла  $0.35 \pm 0.15$  по децимальной шкале (по системе LogMAR  $0.51 \pm 0.26$ ), что объяснялось наличием атрофических изменений сетчатки в заднем полюсе глаза в связи с перенесенной ранее витреальной хирургией по поводу отслойки сетчатки или макулярного разрыва.

В качестве клинического примера приводим одно из наших наблюдений. Пациентка П. 65 лет с диагнозом «Осложненная бурая ядерная катаракта, подвывих хрусталика I степени. Авитрия. Оперированный макулярный разрыв, полное закрытие» на правом глазу. Поступила для хирургического лечения катаракты правого глаза. 1,5 года назад на правом глазу выполнена микроинвазивная задняя витрэктомия по поводу сквозного макулярного разрыва. При поступлении острота зрения 0,01. Запланировано выполнение микрокоаксиальной факоэмульсификации с имплантацией заднекамерной ИОЛ. В ходе хирургического лечения для поддержки и фиксации капсульного мешка было установлено 6 капсульных крючков (см. рис. 3). При аспирации фрагментов ядра использовался комбинированый ультразвук (торсионный + продольный) и уровень ВГД 30 мм рт. ст. Послеоперационный период протекал гладко, на третьи сутки острота зрения без коррекции составила 0,6, по данным оптической когерентной томографии на правом глазу выявлена атрофия пигментного эпителия в зоне предыдущего хирургического вмешательства.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Микрокоаксиальная ФЭК является операцией выбора в случае сочетания плотного ядра хрусталика и отсутствия поддержки стекловидного тела. Установка капсульных крючков у таких пациентов при наличии подвывиха хрусталика І–ІІ степени позволяет сохранить связочный аппарат и минимизировать количество и диапазон осложнений. Использование факоэмульсификатора с активной ирригацией и низким уровнем предустановленного ВГД, в сочетании с комбинацией продольного и торсионного ультразвука обеспечивает дополнительную безопасность хирургии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Хачатарян Г.Т., Тагиева Р.Р. Факоэмульсификация сверхтвердых «бурых» катаракт // Рос. офтальмол. журн. 2010. 3. (3). 15–19.

- 2. *Малюгин Б.*Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития // Вестн. офтальмологии. 2006. (1). 37–41.
- 3. Ahfat F.G., Yuen C.H., Groenewald C.P. Phacoemulsification and intraocular lens implantation following pars plana vitrectomy: a prospective study // Eye (Lond). 2003. 17. (1). 16–20.
- 4. *Biró Z., Kovacs B.* Results of cataract surgery in previously vitrectomized eyes // J. Cataract Refract. Surg. 2002. 28. (6). 1003–1006.
- 5. Chylack L.T., Wolfe J.K., Singer D.M., Leske M.C., Bullimore M.A., Bailey I.L., Friend J., McCarthy D., Wu S.Y. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group // Arch. Ophthalmol. 1993. 111. (6). 831–836.
- 6. Fasce F., Spinelli A., Bolognesi G., Rossi M., Gemma M. Comparison of BD Multivisc with the soft

- shell technique in cases with hard lens nucleus and Fuchs endothelial dystrophy // Eur. J. Ophthalmol. 2007. 17. (5). 709–713.
- 7. Kim D.H., Wee W.R., Lee J.H., Kim M.K. The comparison between torsional and conventional mode phacoemulsification in moderate and hard cataracts // Korean J. Ophthalmol. 2010. 24. (6). 336–340.
- 8. Singh R., Vasavada A.R., Janaswamy G. Phacoemulsification of brunescent and black cataracts // J. Cataract Refract. Surg. 2001. 27. (11). 1762–1769.
- 9. *Tomilova E., Shukhaev S.* A novel method to compare phacoemulsification parameters in vivo: two halves of one nucleus // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016. 254. (8). 1579–1584.
- 10. Zeng M., Liu X., Liu Y., Xia Y., Luo L., Yuan Z., Zeng Y., Liu Y. Torsional ultrasound modality for hard nucleus phacoemulsification cataract extraction // Br. J. Ophthalmol. 2008. 92. (8). 1092–1096.

#### PHACOEMULSIFICATION OF BROWN CATARACTS ON AVITREAL EYES

#### Sergey Viktorovich SHUKHAEV, Anastasiya Yurievna ULITINA, Ernest Vitalyevich BOYKO

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint-Petersburg Branch 192283, Saint-Petersburg, Yaroslav Hachek str., 21

Analysis of the features of surgical treatment of brown cataracts in the eyes with previously performed posterior vitrectomy. The study included 25 patients (25 eyes) with nuclear cataracts 6+ density according to LOCS III classification. All patients underwent microinvasive posterior vitrectomy more than 6 months ago. Microcoaxial (2.2 mm) phacoemulsification of cataract with implantation of flexible intraocular lens was planned for all patients. In 15 patients (60 %), a system of capsule hooks was used in order to support the capsule bag 4 in 16 % of cases and 6 in 44 % of cases. **Results and discussion.** Sutureless surgery were performed in 24 patients (96 %). In one case with nigra cataract despite the use of capsule hooks, due to the high risk of dislocation of the lens into the vitreous cavity, the surgery was converted into a large incision. Microcoaxial phacoemulsification is the surgery of choice in the case of a combination of dense lens and lack of vitreous support. The use of capsular hooks greatly simplifies surgery and increases the chances of sutureless surgery.

**Key word:** hard nucleus, vitrectomised eye, cataract phacoemulsification.

Shukhaev S.V. – ophthalmologist, e-mail: shukhaevsv@gmail.com Ulitina A.Yu. – Candidate of medical sciences, ophthalmologist, e-mail: elite30@mail.ru Boyko E.V. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail:boiko111@list.ru

#### НОВЫЙ МЕТОД ИМПЛАНТАЦИИ СИЛИКОНОВОГО ДРЕНАЖА В СЛЕЗНЫЕ ПУТИ

#### Галина Сергеевна ШКОЛЬНИК, Сергей Филиппович ШКОЛЬНИК

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Чебоксарский филиал

428028, г. Чебоксары, просп. Тракторостроителей, 10

Метод биканаликулярной силиконовой интубации слезных канальцев широко используется в качестве этапа наружной и эндоназальной дакриоцисториностомии, а также при реканализации слезоотводящих путей. Введение силиконового стента является наиболее распространенным способом предотвращения закрытия риностомы. Его предназначение заключается в поддержании проходимости канальцев или анастомозов в течение периода заживления и может улучшить результаты хирургического лечения при правильном его использовании. Обычно для процедуры имплантации дренажа используются предварительно упакованные наборы, состоящие из силиконовых трубок, прикрепленных к металлическим зондам. Недостатками применения таких наборов являются их дороговизна, недостаточная длина металлических зондов при использовании их после дакриоцисториностомии, травматичность процедуры при отсутствии визуального контроля. Целью нашей работы была разработка нового метода силиконовой интубации слезных путей, лишенного описанных недостатков. Материал и методы. В качестве лакримального интубационного набора использовали трубки из силикона длиной 200 мм. По зонду антеградно проводили леску, которую затем извлекали из полости носа крючком под эндоскопическим контролем. Процедуру повторяли с парным слезным канальцем. Затем силиконовую трубку привязывали за оба конца лески и проводили за извлеченные из носа ее свободные концы в полость носа, где клиппировали и подрезали. Результаты и их обсуждение. Во всех случаях проведение дренажа было выполнено описанным способом. Как и в случае с другими модификациями дренажей, проведение трубки в слезно-носовой канал требовало больших усилий и большей сноровки по сравнению с дренированием сформированного анастомоза. Во всех случаях эффективность методики проведения трубки в слезные пути зависела от тяжести обструкции. Заключение. Разработанный нами способ проведения силиконовой трубки в слезные пути эффективен, прост в исполнении и не требует использования сложных технологий изготовления интубационного набора.

**Ключевые слова:** дренирование слезных путей, интубация слезных путей, реканализация, трансканаликулярная эндоскопия, непроходимость слезных путей, дакриоцисториностомия.

Проблема нарушений слезоотведения волнует врачей с древних времен, и уже тогда были предложены первые способы их лечения [10]. В 1857 г. W. Bowman сконструировал набор зондов различного диаметра, который активно используется и в современной дакриологии, чаще для диагностики, но иногда и с целью лечения [3, 4]. Недостаточная эффективность зондирования слезных путей заставляла искать ему альтернативу, и первые мысли о создании обходного пути слезооттока были озвучены еще в конце XIX в. Тогда G.W. Caldwell предложил создать соустье на уровне слезно-носового протока, резецировав медиальную стенку слезного канала с частью нижней носовой раковины [6]. Эта операция также не показала высокого уровня эффективности,

и поиски наилучшего способа лечения непроходимости слезных путей продолжались. В 1904 г. А. Тоtti описал операцию по созданию анастомоза между слезным мешком и полостью носа, которую назвал дакриоцисториностомией [12]. Эта операция в различных модификациях и по сегодняшний день является золотым стандартом лечения непроходимости слезных путей.

DOI: 10 15372/SSMJ20190314

Кроме наружного, широкое распространение получил и эндоназальный доступ к слезному мешку, впервые описанный Ј.М. West в 1910 г. [13]. Этот метод приобрел особенную популярность после появления эндоскопической техники. Эффективность дакриоцисториностомии, выполненной различными доступами и с применением различной техники, варьирует от 75 до 95 %. Пре-

**Школьник Г.С.** – врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения, e-mail: gshkolnik@mail.ru

**Школьник С.Ф.** – к.м.н., зав. операционным блоком, e-mail:  $s\_shkolnik@mail.ru$ 

обладание процессов грануляции над процессами эпителизации [1], длительное воспаление в области послеоперационной раны, образование синехий между латеральной стенкой носа и средней носовой раковиной являются причинами рецидивов после операции [5]. Интубация сформированного соустья различными стентами позволяет в некоторых случаях предупредить избыточное рубцевание и увеличить эффективность хирургического вмешательства [1].

Метод биканаликулярной силиконовой интубации слезных канальцев широко используется в качестве этапа наружной и эндоназальной дакриоцисториностомии, а также при реканализации слезоотводящих путей. Введение силиконового стента является наиболее распространенным способом предотвращения закрытия риностомы. Его предназначение заключается в поддержании проходимости канальцев или анастомозов в течение периода заживления и может улучшить результаты хирургического лечения при правильном его использовании [2, 11].

В некоторых случаях имплантация дренажа, следующая за зондированием или реканализацией слезных путей, является самостоятельным видом лечения. Этот метод эффективен при неосложненных дакриостенозах, непроходимости горизонтального колена слезоотводящих путей, а также при врожденной непроходимости слезных путей у детей раннего возраста. Интубация слезных путей силиконовой трубкой без выполнения дакриоцисториностомии впервые описана С.G. Keith в 1968 г. [7]. С тех пор метод постоянно претерпевает изменения, которые преследуют цель облегчения прохождения и извлечения трубок.

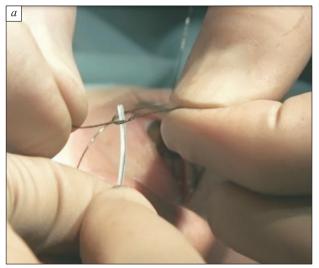
Обычно для процедуры имплантации дренажа используются предварительно упакованные наборы, состоящие из прикрепленных к металлическим зондам силиконовых трубок [8, 9]. Недостатками их применения являются дороговизна, недостаточная длина металлических зондов при использовании после дакриоцисториностомии, травматичность процедуры при отсутствии визуального контроля. Целью нашей работы была разработка нового метода силиконовой интубации слезных путей, лишенного описанных недостатков.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

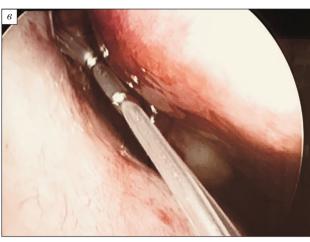
В качестве лакримального интубационного набора использовались трубки из силикона длиной 200 мм. Интубация слезных путей проводилась пациентам двух групп. Первую составили пациенты, которым выполнялась интубация ла-

кримального анастомоза непосредственно после проведения дакриоцисториностомии эндоназальным доступом при наличии показаний к длительной экспозиции дренажа. Пациентам второй группы проводилась операция реканализации слезных путей, а биканаликулярное стентирование силиконовой трубкой с экспозицией 1-6 месяцев завершало операцию для получения устойчивого эффекта. Обычно показанием к силиконовой интубации после дакриоцисторинстомии являлся многоуровневый характер непроходимости с наличием грубых спаек в области слезных канальцев, часто осложнявшейся рецидивирующей флегмоной слезного мешка. Показанием к биканаликулярному силиконовому дренированию во 2-й группе были грубые спайки в слезных канальцах, наличие рубцовой непроходимости слезных канальцев вследствие давних травм с повреждением горизонтального звена слезоотведения при сохранении вертикального. Каждую группу составили 30 случаев дакриостенозов, группы равноценны по возрастному и гендерному составу. Пациентам первой группы, имевшим многоуровневый характер непроходимости слезных путей, на первом этапе проводили дакриоцисториностомию эндоназальным доступом. Пациентам второй группы операцию начинали со стентирования слезных путей.

Методику стентирования можно разделить на следующие этапы: подготовительный, диагностический и собственно стентирование. В ходе подготовки больного укладывали на спину, врач при этом находился справа. В зависимости от возраста, общесоматического статуса пациентов и клиники заболевания операцию проводили под местной или обшей анестезией. После асептической обработки верхней половины лица при помощи марлевых турунд выполняли аппликацию сосудосуживающих и анестезирующих растворов на слизистые носа. Затем расширяли слезные канальцы до диаметра 1,0–1,5 мм, что позволяло свободно вводить в их просвет лакримальный эндоскоп. Трансканаликулярная эндоскопия слезных канальцев проводилась при наличии плохо преодолимых препятствий в просвете канальцев, выявлявшихся при проведении зонда Боумена. Частота использования диагностической и лечебной трансканаликулярной эндоскопии составила 35 %. При этой процедуре оценивали особенность, уровень, степень и протяженность стеноза, возможность его преодоления вводимой частью эндоскопа и расширение просвета тупоконечными зондами. После разрушения очагов дакриостеноза в горизонтальном колене слезных путей в освобожденный от препятствий просвет слезных путей вводили полый зонд. Пациентам







**Рис.** Крепление лески к силиконовой трубке (а), проведение силиконовой трубки в полость носа (б), концы силиконовой трубки клиппированы в полости носа и обрезаны

первой группы зонд устанавливали в риностому, пациентам 2-й группы — в слезно-носовой канал. По зонду антеградно проводили леску, которую затем извлекали из полости носа крючком эндоскопическим контролем. Процедуру повторяли с парным слезным канальцем. Затем силиконовую трубку привязывали за оба конца лески (рисунок, a) и проводили за извлеченные из носа свободные концы лески в полость носа (рисунок,  $\delta$ ), где клиппировали и подрезали (рисунок,  $\delta$ ).

Сроки экспозиции трубки составлял в обеих группах от 1 до 6 месяцев, в зависимости от конкретной клинической ситуации. Всем пациентам дренаж удаляли под риноэндоскопическим контролем с последующим промыванием слезных путей. После удаления дренажа пациентам рекомендовали промывание слезных путей по месту жительства физиологическим раствором 2 раза в неделю до 1 месяца.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях проведение дренажа было выполнено описанным способом. Как и в случае с другими модификациями дренажей, проведение трубки в слезно-носовой канал требовало больших усилий и большей сноровки по сравнению с дренированием сформированного анастомоза. Результаты лечения оценивались на фоне ношения дренажа, а также через 3 и 6 месяцев после его удаления. Пациенты обеих групп отмечали небольшой дискомфорт в виде чувства «инородного тела» первые 2 недели ношения дренажа, больше проявлявшегося при аддукции оперированного глаза. Среди осложнений, связанных с использованием силиконового дренажа, нами отмечено появление грануляций в области внутреннего угла глаза. При корректном использовании (клиппировании без избыточного натяжения трубки) случаи прорезывания трубкой канальцев не зарегистрированы.

Эффективность проведенной операции оценивали по результатам опроса пациентов, вклю-

чавшего уточнение условий, при которых возникало слезотечение, изменения качества жизни, динамику жалоб пациентов на слезотечение и слезостояние. Кроме того, мы оценивали результаты цветных проб, характеризовавших активное слезоотведение, и результаты промывания слезных путей, характеризовавших пассивное слезоотведение. Во всех случаях эффективность методики проведения трубки в слезные пути зависела от тяжести обструкции и была почти равнозначной в обеих группах. В первой группе пациентов показатель эффективности составил 85 %, во второй он был несколько ниже (79 %). Большинство прооперированных пациентов отмечали улучшение общего состояния и уменьшение слезотечения после операции еще до удаления дренажа, часть из них выражала сомнения в необходимости удаления силиконовой трубки из слезных путей. Силикон показал себя предпочтительным материалом, мягким и эластичным, длительное пребывание стента из него оказалось оправданным, особенно когда ожидаемым результатом являлось формирование лакримального свища между фрагментами поврежденного протока.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработанный нами способ проведения силиконовой трубки в слезные пути не требует использования сложных технологий изготовления интубационного набора. Этот метод прост в исполнении, имеет высокую эффективность и безопасность. Выбор материала стента (дренажа) должен быть продиктован особенностями лакримальной обструкции и целесообразным временем экспозиции трубки в слезных путях.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Белоглазов В.Г.* Реконструктивная хирургия слезоотводящих путей с использованием силиконовых трубок: методич. рекомендации. М., 1988. 24 с.
- 2. Васильева А.Ю., Красножен В.Н., Паштаев Н.П., Школьник С.Ф. Интубационные методы лечения дакриостенозов на современном этапе // Соврем. технологии в офтальмологии. 2015. (3). 25–28
- 3. *Орлова Е.И., Давыдов Д.В.* Лакримальные имплантаты в хирургии слезоотводящих путей // Офтальмол. ведомости. 2017. 10. (4). 48–55.
- 4. Филатова И.А., Пряхина И.А., Тишкова А.П. Эффективность нехирургических методов лечения дакриостенозов // Рос. офтальмол. журн. 2015. 8. (3). 57–63.
- 5. Aguirre Vila-Coro A., Gutierrez Sevilla M.A., Rodriguez-Bermejo Guijo M.C. Inflatable catheter for dacryocystorhinostomy // Arch. Ophthalmol. 1988. 106. (5). 692–694.
- 6. *Caldwell G.W.* Two new operations for obstruction of the nasal duct, with preservation of the canaliculi // Am. J. Ophthalmol. 1893. 10. 189–192.
- 7. *Keith C.G.* Intubation of the lacrimal passages // Am. J. Ophtalmol. 1968. 68. 70–74.
- 8. *Levine M.R.* Dacryocystorhinostomy // Manual of Oculoplastic Surgery / Ed. M.R. Levine. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996. 37–45.
- 9. *Sires B.S., Lemke B.N.* Dacryocystorhinostomy // Ophthalmic Surgery: Principles and Techniques / Ed. D.M. Albert. Blackwell Science, 1999. 1403–1418.
- 10. *Susan M.H.* The history of lacrimal surgery // Adv. Opthal. Plastic Reconstruct. Surg. 1986. 5. 139–168.
- 11. *Tarbet K.J., Custer P.L.* External dacryocystor-hinostomy: surgical success, patient satisfaction, and economic cost // Ophthalmology. 1995. 102. 1065–1070.
- 12. *Toti A.* Dacryocystorhinostomia // Clin. Med. Firenze. 1904. 10. (33). 385–389.
- 13. *West J.M.* A window resection of the nasal duct in cases of stenosis // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1910. 12. (Pt. 2). 654–658.

#### A NEW METHOD OF SILICONE INTUBATION OF THE LACRIMAL PATHWAYS

#### Galina Sergeevna SHKOLNIK, Sergey Filippovich SHKOLNIK

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Cheboksary Branch 428028, Cheboksary, Traktorostroiteley av., 10

The method of bicanalicular silicone intubation of tear ducts is widely used as a stage of external and endonasal dacryocystorhinostomy, as well as during recanalization of the tear duct. The introduction of a silicone stent is the most common way to prevent rhinostoma closure. Its purpose is to maintain the permeability of the tubules or anastomoses during the healing period and can improve the results of surgical treatment if used correctly. Typically, pre-packaged kits consisting of silicone tubes attached to metal probes are used for the drainage implantation procedure. The disadvantages of using such kits are their high cost, insufficient length of metal probes when using them after dacryocystorhinostomy, and invasiveness of the procedure in the absence of visual inspection. The aim of our work was to develop a new method of silicone intubation of tear ducts, devoid of the described shortcomings, Material and methods, Silicone tubes 200 mm long were used as the lacrimal intubation kit. A line was antegradely conducted along the probe, which was then removed from the nasal cavity with a hook by endoscopic control. The procedure was repeated with the paired tear duct. Then the silicone tube was tied by both ends of the fishing line and passed to the free ends of it from the nose into the nasal cavity, where they were riveted and clipped. Results and discussion. In all cases, the drainage was performed as described. As in the case of other modifications of the drainage, holding the tube into the tear-nasal canal required more effort and more skill as compared to draining of the formed anastomosis. In all cases, the effectiveness of the method of holding the tube in the lacrimal duct depended on the severity of the obstruction. Conclusions, The method developed by us for carrying out a silicone tube into the lacrimal duct is effective, simple and does not require the use of complex technologies for the manufacture of an intubation kit.

**Key words:** drainage of the lacrimal ducts, intubation of the lacrimal ducts, recanalization, transcanalicular endoscopy, obstruction of the lacrimal ducts, dacryocystorhinostomy.

Shkolnik G.S. – ophthalmologist of the department of outpatient surgery and conservative methods of treatment, e-mail: gshkolnik@mail.ru

Shkolnik S.F. – candidate of medical sciences, head of the operating unit, e-mail: s\_shkolnik@mail.ru

## ПРИЗМАТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ В СТРАБИЗМОЛОГИИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Галина Владимировна ГЛАДЫШЕВА, Игорь Леонидович ПЛИСОВ, Варвара Борисовна ПУЩИНА, Наталья Геннадьевна АНЦИФЕРОВА, Дарья Римовна МАМУЛАТ, Михаил Александрович ШАРОХИН, Ксения Александровна БЕЛОУСОВА

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

Цель исследования – провести анализ эффективности применения призм Френеля при различных нарушениях глазодвижения. Материал и методы. В исследуемую группу были включены 40 пациентов с призматической коррекцией, которые в зависимости от вида косоглазия были разделены на две группы: 25 человек с несодружественным косоглазием, 15 - с содружественным. Для подбора и назначения призматической коррекции использовали эластичные призмы Френеля (ЭПФ). За пациентами осуществлялся динамический контроль в условиях постоянного ношения ЭПФ и, при необходимости, выполнения позиционных тренировок (если двоение компенсировано ЭПФ не полностью). Дизайн исследования носил проспективный характер. Результаты и их обсуждение. У всех 25 пациентов с паретическим косоглазием призматическая коррекция позволила устранить двоение в прямой позиции взора или в периферических направлениях взора. У 18 (90 %) пациентов из 20, которым призматическая коррекция была выполнена в качестве первичной помощи в острый период пареза (паралича) черепно-мозговых нервов, она позволила достичь функционального выздоровления без последующего проведения хемоденервации или хирургического лечения. У восьми пациентов с содружественным косоглазием после первого этапа хирургического лечения при стабильной девиации было сформировано бинокулярное зрение в естественных условиях. Через один год динамическая призматическая коррекция способствовала выздоровлению семи пациентов без хирургического лечения с достижением ортофории в естественных условиях. Заключение. Призматическая коррекция диплопии в качестве самостоятельного или дополнительного функционального метода лечения способствует достижению содружественности работы глазодвигательных мышц.

**Ключевые слова:** содружественное косоглазие, несодружественное косоглазие, диплопия, призматическая коррекция, эластичные призмы Френеля.

Причинами содружественного косоглазия могут быть врожденные и приобретенные заболевания центральной нервной системы, аметропии, снижение остроты зрения одного из глаз, слабая фузионная способность, анатомо-механические факторы. В результате этих причин и ряде случаев генетической предрасположенности поражаются различные отделы и сенсорно-двигательные связи зрительного анализатора, от которых зависит нормальное бинокулярное зрение. Лечение косоглазия — это всегда комплексный подход, включающий оптическую коррекцию,

окклюзию, пенализацию, плеопто-ортоптическое, диплоптическое, хирургическое лечение. В комплексном лечении содружественного косоглазия диплоптика занимает одно из ведущих мест. Эта методика основана на создании в «естественных условиях феномена двоения и последующего его преодоления с помощью оптомоторного фузионного рефлекса и восстановления механизма бификсации» [3]. В комплексе мероприятий по восстановлению бинокулярного зрения используются очки с эластичными призмами Френеля [10].

DOI: 10.15372/SSMJ20190315

**Гладышева Г.В.** – врач-офтальмолог, e-mail: g.v.gladysheva@gmail.com, orcid.org/0000-0001-5958-9604 **Плисов И.Л.** – д.м.н., зав. 3-м офтальмологическим отделением, e-mail: plisov\_rus@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5120-8360

Пущина В.Б. — врач-офтальмолог, e-mail: calypso\_shadow@rambler.ru, orcid.org/0000-0002-5596-0805 Анциферова Н.Г. — к.м.н., врач-офтальмолог, e-mail: dr\_anz@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3096-0024 Мамулат Д.Р. — врач-офтальмолог, e-mail: oftalm2015@mail.ru, orcid.org/0000-0002-1449-5118 Шарохин М.А. — врач-офтальмолог, e-mail: mikhaildok@mail.ru, orcid.org/0000-0001-9035-1100

**Белоусова К.А.** – врач-офтальмолог, e-mail: belousova-k-a@mail.ru, orcid.org/0000-0001-7374-6733

Паралитическое косоглазие является тяжелой патологией глазодвигательной системы. В случаях врожденного происхождения заболевания или его возникновения в раннем детском возрасте происходит торможение развития бинокулярного и, как следствие, монокулярного зрения. У взрослых пациентов денервация экстраокулярных мышц в большинстве случаев является следствием заболеваний различного этиопатогенетического происхождения, которым в первую очередь уделяется терапевтическая и хирургическая помощь. Одним из основных видов помощи у пациентов с паралитическим косоглазием является призматическая коррекция [2, 4, 7]. На сегодняшний день существует множество публикаций о ее успешном применении у пациентов с паралитическим косоглазием [1, 2, 4–9, 11].

Так, призматическая коррекция нивелирует основные симптомы заболевания (диплопия или вынужденное положение головы), благодаря чему пациент в прямой позиции взора может видеть бинокулярно. Это позволяет улучшить качество жизни пациентов и создать условия для повышения эффективности реабилитационных мероприятий. При возникновении диплопии (ведущая жалоба при паралитическим косоглазии) больной вынужден закрывать пораженный глаз либо совершать компенсаторный поворот головы. В результате этого пациент избегает перемещения взора в сторону действия пораженной мышцы, поэтому в глазодвигательной системе возникают вторичные функционально-морфологические изменения, что снижает качество лечебных мероприятий [5]. Кроме того, призматическая коррекция остаточного угла косоглазия после проведения хемоденервации экстраокулярных мышц или хирургического лечения позволила скомпенсировать основные симптомы заболевания до достижения состояния функционального выздоровления или до выполнения последующего этапа хирургического лечения [7].

У пациентов с паралитическим косоглазием вследствие гипофункции парализованной (паретичной) мышцы или нескольких мышц зрительная ось пораженного глаза перемещается в сторону действия этих мышц ограниченно, возникшая недостаточность экскурсии глазного яблока на стороне поражения индуцирует повышенный афферентный нервный импульс к паретичной мышце или нескольким мышцам, а также к их синергистам на здоровом глазу. Так как возможный ответ пораженных мышц ограничен, то здоровые их синергисты совершают работу в большей степени, чем это обычно необходимо. Поэтому диссоциация в направлении зрительных осей пораженного и здорового глаза увеличивается по мере

перемещения взора в сторону действия пораженной мышцы. Вторичный угол отклонения здорового глаза всегда больше первичного, поэтому целесообразно компенсировать именно его. Причем важна некоторая степень гипокоррекции для того, чтобы пациент, включая фузию, стремился к более полноценной работе пораженной мышцы. Так как это разногласие возникает при определенном перемещении взора, то и призматическая коррекция должна назначаться в соответствующих зонах бификсации.

Поскольку в динамике происходит некоторое восстановление функций пораженной мышцы или нескольких мышц, то величина призматической компенсации косоглазия и зона покрытия будут меняться. Наиболее оптимальными и простыми для этой цели являются эластичные призмы Френеля (ЭПФ) [5–7], представляющие собой тонкие пластинки из прозрачного полиуретана, одна поверхность которых выполнена гладкой, а вторая – в виде призматического растра. Благодаря хорошей адгезии, ЭПФ прочно удерживаются на задней поверхности минеральных или полимерных очковых линз. Призмы отклоняют ход лучей в сторону своего основания, что приводит к смещению изображения субъективно для пациента в сторону вершины. ЭПФ имеют следующие преимущества перед обычными призматическими очками:

- 1) позволяют оказывать призматическое действие до 30 призменных диоптрий;
- 2) могут быть легко отменены или заменены призмами другой силы;
- 3) не утяжеляют вес очков, что особенно важно при применении их у детей;
- 4) благодаря переменному действию позволяют компенсировать диплопию при паралитическом косоглазии в большей части поля взора.

Цель исследования – провести анализ эффективности применения призм Френеля при различных нарушениях глазодвижения.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 40 пациентов с призматической коррекцией, которые в зависимости от вида косоглазия были разделены на две группы: 25 человек с несодружественным косоглазием в возрасте от 14 до 70 лет (среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратическое отклонение 43,4 0  $\pm$ 15,6 года), 15 – с содружественным (возраст от 1 года до 8 лет; 3,3  $\pm$  1,9 года). Дизайн исследования носил проспективный характер. В группе пациентов с несодружественным косоглазием призматическая коррекция была назначена 20 больным в качестве первичной помощи в

острый период пареза (паралича) черепно-мозговых нервов, пяти пациентам — для коррекции остаточной девиации после проведения хемоденервации или в межэтапном периоде хирургического лечения. В группе пациентов с содружественным косоглазием первую подгруппу составили восемь пациентов после первого этапа хирургического лечения (при большом угле косоглазия — с целью уменьшения девиации и увеличения объема подвижности глаз, при сложном типе косоглазия — с целью его упрощения), вторую подгруппу — семь больных с эзотропией 10—12° по Гиршбергу.

Всем пациентам при первичном и контрольных обследованиях определяли остроту зрения по таблицам Сивцева, Головина и Орловой (для детей превербального возраста - с использованием дистантного рефрактометра «A12C» («Plusoptix Inc.». Германия)) без коррекции и с коррекцией, рефракцию до и после проведения циклоплегии (инстилляция 0,5%-го или 1%-го раствора тропикамида двукратно с интервалом в 5 мин) на авторефрактометре «KR-8100PA» («Topcon Corporation», Япония), дистантном рефрактометре «A12C» (дети младшего дошкольного возраста) или путем проведения скиаскопии, угла косоглазия по Гиршбергу (измерение величины первичной и вторичной девиации в пяти диагностических направлениях взора), объем монокулярного поля взора в восьми диагностических позициях взора, характер бинокулярного зрения в условиях цветовой гаплоскопии, стереозрение по тесту Stereo Fly.

Для подбора и назначения призматической коррекции использовали ЭПФ (ООО «НЭП Микрохирургия глаза», ТУ 9480-007-29039336-2002). Появление двоения в призмах Френеля является показателем для постоянного ношения призматических очков в предоперационном периоде. При сходящемся косоглазии основание призм направляли к виску, при расходящемся – к носу. При большом угле косоглазия (горизонтальный угол больше 25°, вертикальный угол больше 10°) первым этапом выполняли операцию по исправлению косоглазия. Основными показаниями к назначению призм Френеля при содружественном косоглазии являлось наличие угла косоглазия не более 25°, послеоперационная остаточная девиация.

Проводился подбор ЭПФ нужной силы, с учетом того, что 1° девиации компенсируется 1,75 пр. дптр. ЭПФ, соответствующая по силе величине косоглазия, устанавливалась перед глазом основанием, обращенным в сторону, противоположную направлению косоглазия. Угол оси аппликации ЭПФ выражается в градусах (для

удобства, так как данной призмой можно компенсировать не только горизонтальную, но и вертикальную и смешанную девиацию). Оценивался угол косоглазия во всех позициях взора с учетом установленной ЭПФ (возможна полная или частичная компенсация данной призмой). Подбор выполнялся под контролем кавер-теста и четырехцветного теста Уорта. Аппликация ЭПФ проводилась на внутреннюю поверхность очковой линзы (предварительно обезжиренной мыльным раствором) под струей теплой воды, оценивалась субъективная переносимость пациентом данной коррекции (в течение не менее 10 мин). За пациентами осуществлялся динамический контроль в условиях постоянного ношения ЭПФ и, при необходимости, выполнения позиционных тренировок (если двоение компенсировано ЭПФ не полностью), с интервалами 1, 2, 3 и каждые последующие 3 месяца с возможным внесением корректировок в силу апплицированных призм.

Исследование проведено с согласия Этического комитета и 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 изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). У всех пациентов получено информированное согласие на проведение операции (лечебных манипуляций, если не оперировали), а также использование данных исследования в научных целях.

Данное исследование проведено по типу «случай-контроль». Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения  $(M \pm SD)$ , номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности призматической коррекции как метода лечения пациентов с паралитическим косоглазием из первой группы были приняты следующие критерии: уменьшение величины угла косоглазия (таблица); повышение функциональной полноценности пораженных

**Таблица** Сравнительная динамика уменьшения величины угла косоглазия и увеличения подвижности паретичного глаза в зависимости от длительности ношения ЭПФ, исходной девиации и исходного объема отведения

Длительность	Угол косоглазия, °		Подвижность паретичного глаза, °			
ношения ЭПФ, мес.	<i>n</i> = 9	n = 8	n = 8	n = 10	n = 8	n = 7
0 (исходно)	+12+15	+10+12	+5+7	25	35	45
1	+10+12	+10+12	+5+7	30	35	45
3	+7+10	+7+10	+3+5	35–40	45	50–55
6	+5+7	+5+7	+3+5	45–50	50	50–55

экстраокулярных мышц, способствующее расширению монокулярного поля взора в проблемном направлении, т.е. в сторону действия паретичной мышцы (см. таблицу); устранение диплопии. У 18 (90 %) из 20 пациентов, которым призматическая коррекция была назначена как самостоятельный первичный метод лечения, достигнуто функциональное выздоровление без последующего проведения хемоденервации или хирургического лечения. Все эти пациенты находились в острой стадии развития пареза п. abducens с девиацией в прямой позиции взора от 5 до 15° по Гиршбергу, функциональная полноценность пораженной экстраокулярной мышцы на момент начала лечения соответствовала 2—3-й степени.

У всех 25 пациентов призматическая коррекция позволила устранить двоение в прямой позиции взора или в периферических направлениях взора (если жалобы на диплопию возникали только в этих направлениях). Наличие бинокулярного зрения было подтверждено с помощью цветотеста и теста Stereo Fly. Назначение призматической коррекции диплопии в качестве самостоятельного или дополнительного функционального метода лечения позволило устранить упомянутые во введении патологические адаптационные механизмы и способствовало достижению более высокого уровня содружественности работы глазодвигательной системы.

Вторую группу составляли 15 больных с содружественным косоглазием. В первой подгруппе 8 пациентам после первого этапа хирургического лечения косоглазия ЭПФ были назначены для формирования бинокулярного зрения в естественных условиях (без механической гаплоскопии, создаваемой при ортоптическом лечении на синоптофоре), сокращения времени предоперационной подготовки ко второму этапу оперативного вмешательства. ЭПФ можно установить детям с одного года, тогда как занятие ортоптикой возможно только с 3–4 лет. У всех восьми пациентов при стабильной девиации (14,2 ± 2,1° на момент начала призматической коррекции,

 $13,5\pm1,6^\circ$  на момент последнего контрольного обследования; p=0,26249) было сформировано бинокулярное зрение в естественных условиях, подтвержденное исследованием на цветотесте и тесте Stereo Fly у пяти больных вербального возраста и с помощью теста Stereo Fly у трех детей превербального возраста.

Вторую подгруппу составили семь пациентов с содружественной эзотропией до 10–12°, которым не проводилось хирургическое лечение. В качестве критериев эффективности призматической коррекции как самостоятельного метода лечения пациентов с содружественным косоглазием были приняты формирование бинокулярного зрения (т.е. достижение состояния ортофории) и уменьшение угла косоглазия.

Пациентам этой подгруппы была подобрана призматическая коррекция величиной 20-25 призматических диоптрий, позволившая достичь состояния стабильной искусственной ортофории в течение 6 месяцев. В дальнейшем у всех пациентов в условиях призматической коррекции была диагностирована экзофория, указывающая на уменьшение исходной эзотропии и требующая ослабление силы ЭПФ. Через один год динамическая призматическая коррекция способствовала выздоровлению пациентов с достижением ортофории в естественных условиях: девиация  $10.9 \pm 1.1^{\circ}$  была статистически значимо уменьшена до  $1.3 \pm 1.4^{\circ}$  (p = 0.00001). У всех детей вербального возраста (три человека) наличие бинокулярного зрения было подтверждено исследованиями на цветотесте и тесте Stereo Fly, а у четырех детей превербального возраста – только с помощью теста Stereo Fly.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение ЭПФ у пациентов с содружественным косоглазием до  $12^\circ$  позволяет добиться состояния ортофории без хирургического вмешательства.

Как известно, одним из патогенетических аспектов при содружественном косоглазии с целью нивелирования двоения является формирование аномальной корреспонденции сетчатки. В такой ситуации хирургическое исправление косоглазия редко приводит к стойкому состоянию ортотропии и формированию нормальных бинокулярных связей. У большинства этих пациентов в послеоперационном периоде развивается диплопия, которая чаще всего приводит к рецидиву косоглазия. Для преодоления этих нежелательных побочных эффектов в предоперационном периоде используются призмы Френеля. Кроме того, использование ЭПФ позволяет объединить плеоптический, ортоптический и диплоптический этапы в один, значительно сократить сроки предоперационной подготовки и облегчить формирование бинокулярных функций в естественных условиях. Это важно для детей, которым проведение ортоптического лечения не всегда возможно и достижение положительного результата является длительным и кропотливым процессом. Использование ЭПФ позволяет избежать этих недостатков и добиться хорошего результата не только в косметическом, но и в функциональном плане, включив косящий глаз в зрительный акт.

#### выводы

- 1. Призматическая коррекция диплопии в качестве самостоятельного или дополнительного функционального метода лечения способствует достижению содружественности работы глазодвигательных мышц.
- 2. Призматическая коррекция пациентам с паралитическим (паретическим) косоглазием позволяет устранить или значительно уменьшить основной субъективный симптом заболевания диплопию.
- 3. Призматическая коррекция способствует формированию механизма бификсации, создает условия для формирования нормальных бинокулярных связей, тем самым достигается состояние ортофории без хирургического лечения.

#### конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Аветисов Э.С., Кащенко Т.П., Розенблюм Ю.З. Пятнадцатилетний опыт применения призм в лечении косоглазия // Вестн. офтальмологии. 1983. (6). 45–48.
- 2. Аветисов Э.С., Кащенко Т.П., Розенблюм Ю.З., Фридман С.Я. Применение призм в офтальмологии (обзор литературы). П. Призмы в лечении косоглазия и параличей глазных мышц. Особые виды применения призм // Вестн. офтальмологии. 1973. (5). 86–90.
- 3. Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З., Кащенко Т.П., Фридман С.Я. Применение призм в офтальмологии (обзор литературы). І. Призматическая коррекция гетерофорий // Вестн. офтальмологии. 1973. (4). 91–94.
- 4. Петренко А.Е., Розенблюм Ю.З., Капранова А.С., Западинский Б.И. Призма Френеля. Пат. 2093875 РФ; Опубл. 20.10.1997.
- 5. Плисов И.Л., Белоусова К.А., Бикбулатова Д.Р., Пузыревский К.Г., Анциферова Н.Г., Шарохин М.А. Паралитическое косоглазие: особенности диагностического обследования, призматическая коррекция и ортоптическое лечение // Кубан. науч. мед. вестн. 2011. (1). 68–70.
- 6. Плисов И.Л., Белоусова К.А., Бикбулатова Д.Р., Пузыревский К.Г., Анциферова Н.Г., Шарохин М.А. Алгоритм ортоптического лечения паралитического косоглазия в условиях жесткой гаплоскопии и призматической коррекции // Офтальмохирургия. 2012. (1). 22–25.
- 7. Плисов И.Л., Черных В.В. Паралитическое косоглазие: клиника, диагностика, лечение. М.: Офтальмология, 2018. 261 с.
- 8. *Antony J.* Prisms in clinical practice // Kerala J. Ophthalmol. 2017. 29. (2). 79–85.
- 9. Han S.B., Hwang J.M. Prismatic correction of residual esotropia of 20 prism dioptres or less after full hypermetropic correction // Eye. 2008. 23. (11). 2052–2055.
- 10. *Jampolsky A*. Flexible Fresnel refracting membrane adhered to ophthalmic lens. Patent 3628854 US; Published 21.12.1971.
- 11. Lee E.K., Yang H.K., Hwang J.M. Long-term outcome of prismatic correction in children with consecutive esotropia after bilateral lateral rectus recession // Br. J. Ophthalmol. 2015. 99 (3). 342–345.

#### PRISMATIC CORRECTION IN STRABISMOLOGY: THEORY AND PRACTICE

Galina Vladimirovna GLADYSHEVA, Igor Leonidovich PLISOV, Varvara Borisovna PUSHCHINA, Natalya Gennadievna ANTSIFEROVA, Darya Rimovna MAMULAT, Mikhail Aleksandrovich SHAROKHIN, Kseniya Aleksandrovna BELOUSOVA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630096, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

The purpose of our study was to analyze the effectiveness of the use of Fresnel prisms for various disorders of the eye movement. **Material and methods.** The studied group included 40 patients with prismatic correction and was divided into 2 groups of patients depending on the type of strabismus: 25 patients with incomitant strabismus, 15 patients with comitant strabismus. Elastic Fresnel prisms (EFP) were chosen and prescribed for prismatic correction. The patients were under dynamic monitoring under conditions of continuous use of EFP and positional trainings were performed if necessary (when doubling wasn't completely compensated by EFP). The study had a prospective character. **Results and its discussion.** The prismatic correction made it possible to eliminate diplopia in direct gaze position and peripheral gaze directions in all 25 patients with paretic strabismus. In 18 out of 20 cases, the prismatic correction allowed to achieve functional recovery without subsequent chemorecession or surgical treatment. In 8 patients with comitant strabismus after the first stage of surgical treatment with stable deviation, binocular vision was formed under natural conditions. In 1 year, dynamic prismatic correction contributed to the recovery of 7 patients without surgical treatment with orthophoria in vivo. **Conclusion.** Prismatic correction of diplopia as an independent or additional functional method of treatment contributes to the achievement of the comitance of the eye muscles.

Key words: comitant strabismus, incomitant strabismus, diplopia, prismatic correction, elastic Fresnel prisms.

Gladysheva G.V. – ophthalmologist, e-mail: g.v.gladysheva@gmail.com

Plisov I.L. – doctor of medical sciences, head of the 3rd ophthalmology department, e-mail: plisov rus@mail.ru

**Pushchina V.B.** – ophthalmologist, e-mail: calypso shadow@rambler.ru

Antsiferova N.G. – candidate of medical sciences, ophthalmologist, e-mail: dr anz@mail.ru

Mamulat D.R. – ophthalmologist, e-mail: oftalm2015@mail.ru

Sharokhin M.A. – ophthalmologist, e-mail: mikhaildok@mail.ru

Belousova K.A. – ophthalmologist, e-mail: belousova-k-a@mail.ru

# ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВИТРЕОЛЕНТИКУЛЯРНОГО ИНТЕРФЕЙСА ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ С ПЕРВИЧНЫМ ЗАДНИМ КАПСУЛОРЕКСИСОМ

#### Елена Владиленовна ЕГОРОВА

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

Продолжается дискуссия о безопасности и эффективности заднего капсулорексиса. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет изучить процесс восстановления капсульного барьера и оценить состояние передней гиалоидной мембраны после первичного заднего капсулорексиса. Цель исследования – изучить особенности витреолентикулярного интерфейса (ВЛИ) после хирургии хрусталика с первичным задним капсулорексисом. Материал и методы. Проведена ОКТ ВЛИ на томографе «RTVue» («Optovue Inc.», США) 101 пациенту (123 глаза) после неосложненной факоэмульсификации с первичным задним капсулорексисом. Сроки наблюдения в послеоперционном периоде составляли от 1 дня до 9 лет. Результаты. Выявлена большая вариабельность во взаимоотношениях структур ВЛИ, что было обусловлено степенью инволюционных изменений вовлеченных структур. В раннем послеоперационном периоде мы наблюдали различные варианты взаимоотношений между задней капсулой хрусталика (ЗКХ) и интраокулярной линзой (ИОЛ): от почти полного контакта до субтотального отсутствия адгезии с подвижным краем капсулорексиса. Однако во всех случаях наблюдался контакт ЗКХ с ИОЛ вдоль оптического края последней. В дальнейшем контакт между оптикой ИОЛ и ЗКХ всегда прогрессировал от периферии к центру. Для полной адгезии потребовалось от 1 до 8 дней. В отдаленном периоде определены три основных типа ВЛИ. Заключение. Инволюционные изменения структур определяют особенности ВЛИ в раннем и отдаленном периоде. Контакт ЗКХ вдоль оптического края ИОЛ выявлен с первых суток после операции, полная адгезия отмечена через 1-8 дней.

**Ключевые слова:** первичный задний капсулорексис, витреолентикулярный интерфейс, передняя гиалоидная мембрана, факоэмульсификация.

В последние годы в связи с расширением показаний для первичного заднего капсулорексиса (ПЗКР) и возможностью фемтолазерной задней капсулотомии повысился интерес к изучению витреолентикулярного интерфейса (ВЛИ) [11, 15, 17, 25]. Несмотря на широкое применение метода ПЗКР, актуальными остаются вопросы о его безопасности и эффективности [1, 4, 7, 9, 14]. Особенности ВЛИ после выполнения ПЗКР из-за трудностей визуализации исследованы недостаточно. Технология оптической когерентной томографии (ОКТ) дает возможность не только визуализировать ретролентальное пространство интраоперационно, но также исследовать процесс восстановления капсульного барьера, состояние передней гиалоидной мембраны (ПГМ) и взаимоотношение структур ВЛИ после задней капсулотомии в послеоперационном периоде [7, 15, 25].

Цель работы – изучить особенности ВЛИ после неосложненной хирургии хрусталика с имплантацией ИОЛ и первичным задним капсулорексисом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа базировалась на ОКТ-исследовании 101 пациента (124 глаза) в возрасте от 36 до 86 лет (68,8  $\pm$  12,7 года) с артифакией после неосложненной факоэмульсификации с внутрикапсульной имплантацией различных моделей гибких ИОЛ и ПЗКР. Диапазон значений аксиальной длины глазного яблока составлял от 20,42 до 30,01 мм. Миопия высокой степени (длина глаза 26,14–30,01 мм) была отмечена у девяти пациентов (12 глаз). В 77 случаях катаракте сопутствовал псевдоэксфолиативный синдром I–II степени по классификации А.П. Нестерова [6].

**Егорова Е.В.** – к.м.н., врач-офтальмолог, зам. директора по лечебной работе, e-mail: e.egorova@mntk.nsk.ru

ПЗКР выполнялся на прозрачной задней капсуле хрусталика (ЗКХ) и при ее фиброзе. После факоэмульсификации катаракты и имплантации ИОЛ в центральной зоне ЗКХ проводилась перфорация с формированием клапана иглой 30 калибра. С помощью вискоэластичного раствора, вводимого в ретролентальное пространство, отодвигали передний гиалоид. Затем с помощью цангового пинцета 25G в задней капсуле формировали округлое отверстие диаметром около 3,5 мм. При наличии псевдоэксфолиативного синдрома техника выполнения ПЗКР имела следующие особенности: предварительная имплантация внутрикапсульного кольца, введение вискоэластичного раствора под заднюю капсулу не проводилось, только его микродоза - в зону перфорации капсулы, исключался этап удаления вискоэластика из-под капсульного мешка. Во всех случаях удалось выполнить круговой капсулорексис без повреждения ПГМ и выпадения стекловидного тела, диаметр отверстия в задней капсуле был меньше диаметра оптической части ИОЛ.

ОКТ ВЛИ проводилась с помощью аппарата «RTVue XR Avanti» («Optovue Inc.», США) с модулем для исследования переднего отрезка глаза по протоколам Cornea Line и Cornea Cross Line. Глубина сканирования позволяет получить на одном скане весь срез оптической части ИОЛ, передний и задний листки капсулы хрусталика, ретролентальное пространство и передние слои стекловидного тела. ЗКХ при вскрытии всегда закручивается наружу, поэтому выгнутый край капсулорексиса легко идентифицируется на ОКТизображениях. Одним из ограничений метода является возможность визуализации структур ВЛИ только в пределах апертуры зрачка, в связи с чем исследование проводили в условиях медикаментозного мидриаза.

ОКТ-анализ особенностей ВЛИ проводили в раннем (до 1 мес.) и отдаленном послеоперационном периоде, т.е. в процессе активной трансформации структур переднего отрезка глаза и после ее завершения. Особенности ВЛИ определяли, оценивая взаимоотношения ИОЛ, ЗКХ и ПГМ. Пациенты были обследованы в сроки от 1 дня до 8 лет после операции.

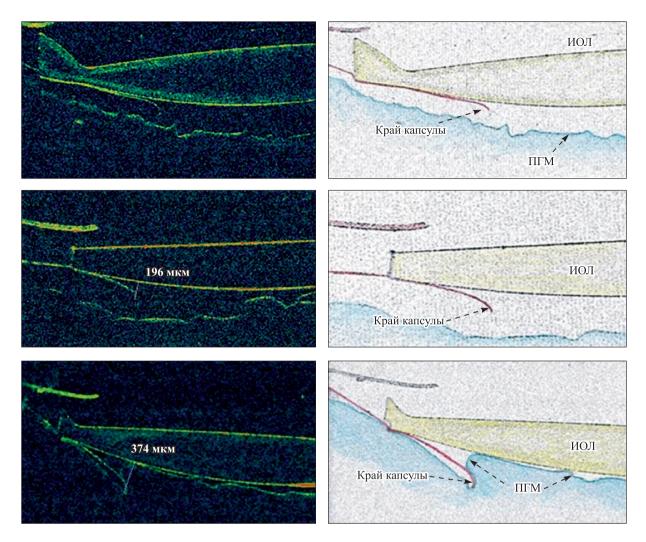
#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В раннем послеоперационном периоде обследовано 47 пациентов (57 глаз). В первые дни после операции наблюдали большую вариабельность в состоянии ПГМ, ЗКХ и ретролентального пространства. Взаимоотношения между ИОЛ и ЗКХ варьировали от полного контакта до субтотального отсутствия адгезии с подвижным

краем капсулорексиса. Однако во всех случаях наблюдался контакт ЗКХ с ИОЛ вдоль оптического края последней (рис. 1), что можно было считать восстановлением капсулярного барьера. Состояние переднего гиалоида отражало степень инволюции. Сохранная ПГМ имела ровный контур с высокой рефлективностью и при контакте с краем капсулы проявляла себя как упругоэластичная мембрана (рис. 2, a,  $\delta$ ). При деструктивных изменениях ПГМ по-прежнему вела себя как мембрана, однако страдали ее биомеханические свойства, что проявлялось в пониженной рефлективности и неровности контура, а также в значительной деформации при контакте с краем ЗКХ (рис. 2, в). В некоторых случаях отмечали признаки гидратации передних кортикальных слоев с ее последующей регрессией. Ретролентальное пространство либо отсутствовало, так как сохранная ПГМ контактировала с ИОЛ и ЗКХ, либо хорошо визуализировалось и имело различный объем и конфигурацию, обусловленную профилем ЗКХ и переднего гиалоида (см. рис. 1, 2).

Процесс послеоперационной трансформации ВЛИ был обусловлен степенью инволюции связочно-капсульного аппарата хрусталика и переднего гиалоида. При относительной сохранности структур ВЛИ с первых дней послеоперационного периода наблюдали тотальный или субтотальный контакт ЗКХ-ИОЛ. Край капсулы мог слегка провисать, локально прогибая ПГМ (см. рис. 2, a,  $\delta$ ). Ретролентальное пространство отсутствовало или имело относительно небольшой объем, максимальная глубина достигала 128 мкм. ПГМ в ряде случаев в зоне заднего капсулорексиса имела слегка фестончатый профиль с мелкими складками, что, вероятно, было обусловлено наличием остатков вискоэластика. В последующие дни контур ПГМ выравнивался, ретролентальное пространство после резорбции остаточного вискоэластичного раствора имело щелевидный профиль или отсутствовало. Полная адгезия капсулы с примыканием края капсулорексиса к ИОЛ наступала на 1-5-й день после операции.

При инволюционных изменениях структур ВЛИ у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом и при миопии высокой степени в первые сутки после операции наблюдали частичный контакт между ЗКХ и ИОЛ с провисанием краев капсулорексиса. Максимальное отстояние края ЗКХ от ИОЛ достигало 374 мкм. Пространство Бергера имело увеличенный объем (максимально 571 мкм) и подвижную конфигурацию. На вертикальных сканах расстояние между ЗКХ и ИОЛ и между ИОЛ и ПГМ, т.е. глубина ретролентального пространства, было больше в нижнем секторе, что объясняется гравитационным перераспреде-



**Рис. 1**. Артифакия, первичный задний капсулорексис. Различные варианты адгезии ЗКХ к ИОЛ (тотальная, частичная, по оптическому краю линзы) в раннем послеоперационном периоде. ОКТ-изображения/схемы с обозначениями

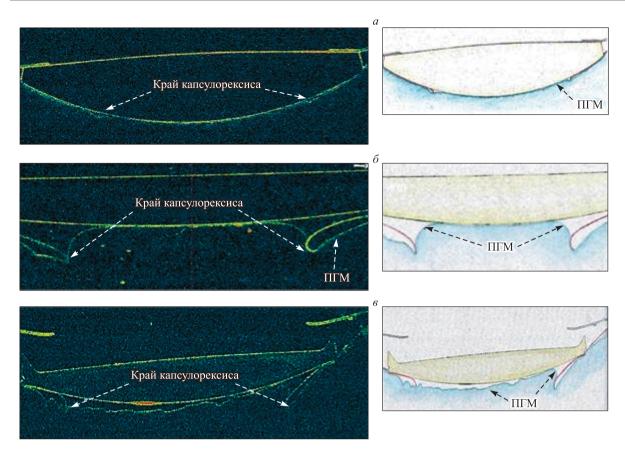
лением жидкости в данном пространстве, подвижностью ПГМ и края ЗКХ (рис. 3, *a*). В последующие дни край капсулорексиса подтягивался к ИОЛ, контакт между ЗКХ и оптикой линзы всегда прогрессировал от периферии к центру, капсула примыкала к ИОЛ без образования складок (см. рис. 3). Для полной адгезии требовалось от 3 до 8 дней.

Изучение окончательно сформировавшихся стабильных взаимоотношений структур ВЛИ после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ и ПЗКР проводили после завершения периода послеоперационной трансформации переднего отрезка глаза при адаптации к новому содержимому капсульного мешка хрусталика, который, как известно, составляет около одного месяца [2, 3, 10]. В отдаленном периоде обследовано 54 пациента (67 глаз) в возрасте от 46 до 85 лет, послеоперационный период на момент обследова-

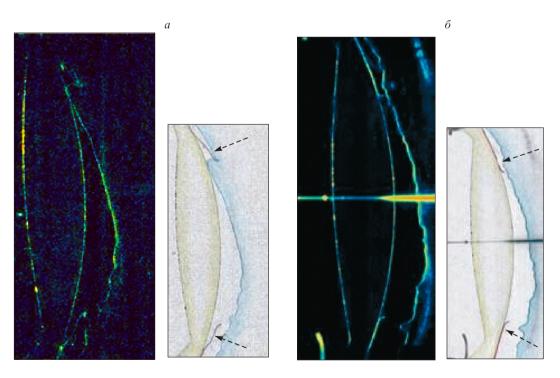
ния составлял от 1 мес. до 8 лет. Адгезию задней капсулы к ИОЛ в отдаленном периоде наблюдали во всех случаях. В результате анализа конфигурации ПГМ и ретролентального пространства были определены три типа исходов витреолентикулярных взаимоотношений в артифакичных глазах с ПЗКР.

Первый тип ВЛИ отражал сохранность исследуемых структур, расценивался нами как норма и был отмечен в 21 случае у 17 пациентов в возрасте от 46 до 68 лет. Основные характеристики данной группы: адгезия задней капсулы к ИОЛ, сохранность структуры ПГМ и ее прилегание к ЗКХ и ИОЛ в зоне заднего капсулорексиса, пространство Бергера не визуализируется или имеются локальные щелевидные участки (глубиной до 20 мкм) (рис. 4, а).

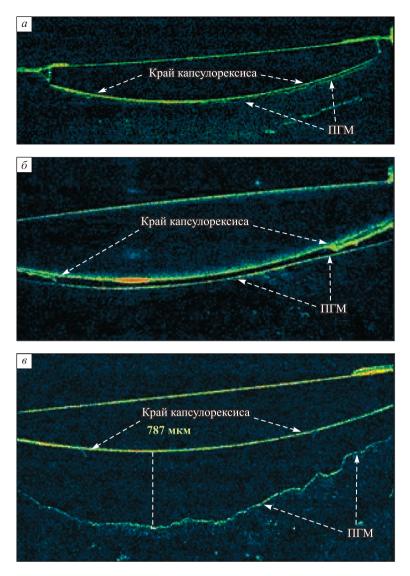
При втором типе ВЛИ отмечали наличие ретролентального пространства на всем протяже-



**Рис. 2.** Артифакия, первичный задний капсулорексис. Ранний послеоперационный период. Взаимодействие ІПГМ и края капсулорексиса. Варианты. ОКТ-изображения/схемы



**Рис. 3.** Пациент Б., 79 лет. Псевдоэксфолиативный синдром, артифакия, ПЗКР. Адгезия ЗКХ к ИОЛ: a-1 день после операции; b-8 дней после операции. ОКТ-изображения/ схемы, стрелками указаны края капсулорексиса



**Рис. 4.** Артифакия, ПЗКР. Отдаленный послеоперационный период. Три типа ВЛИ

нии глубиной от 35 до 189 мкм, сохранность ПГМ (ровный контур, хорошая рефлективность), адгезию ЗКХ к ИОЛ. Такой ВЛИ выявлен в 18 случаях у 16 пациентов в возрасте от 49 до 80 лет при умеренно выраженном псевдоэксфолиативном синдроме, а также при миопии высокой степени (рис.  $4, \delta$ ).

При третьем типе ВЛИ наблюдали адгезию ЗКХ к ИОЛ, вариабельность конфигурации ретролентального пространства с увеличением его глубины (максимально – 822 мкм), различную степень деструкции ПГМ (неровность и асимметричность профиля, снижение рефлективности контура) (рис. 4, в). Еще одной особенностью данной группы была подвижность контуров ретролентального пространства с асимметричным бухтообразным профилем, что хорошо определялось на вертикальных сканах и было обусловлено

гравитационным перераспределением жидкости в нижний сектор на фоне нестабильности ПГМ и снижения упругоэластичных свойств стекловидного тела. Данный тип ВЛИ был характерен для пациентов с выраженными проявлениями псевдоэксфолиативного синдрома, а также при миопии высокой степени и выявлен в 28 случаях у 23 пациентов в возрасте от 54 до 85 лет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение ПЗКР для предотвращения появления вторичной катаракты, несмотря на многолетний опыт его применения, остается предметом дискуссии. Суть метода состоит в дозированном удалении центральной зоны ЗКХ, являющейся матрицей для развития вторичной катаракты, при сохранении интактного переднего гиалоида [4, 7,

14, 23]. По мнению некоторых авторов, вскрытие 3КХ при выполнении ПЗКР, а также при YAGлазерной дисцизии вторичной катаракты приводит к нарушению витреолентикулярного барьера между передним отрезком глаза и витреальной полостью [19–21]. Однако среди исследователей нет единой точки зрения на терминологию, структуру, функциональные особенности данного барьера и роли его отдельных элементов [8, 12, 13, 20, 21].

Имеются различные мнения относительно ключевой структуры ВЛИ, играющей основную барьерную роль [7, 12, 20, 21]. Избирательная проницаемость капсулы хрусталика по отношению к отдельным субстанциям с низкой и высокой молекулярной массой изучена in vitro и in vivo, что позволило авторам рассматривать хрусталиково-зонулярную мембрану как решающий фактор в барьерной функции [20, 21]. Однако круговая ресничная связка, согласно современным исследованиям, не является мембраной, а представляет собой прерывистую систему пучков волокон, позволяющую отдельным субстанциям (воспалительным клеткам, пигменту и др.) проникать между зональными пучками. Кроме того, существует прямой контакт водянистой влаги с ПГМ [24].

По мнению ряда исследователей, барьер между водянистой влагой и витреальной полостью определяется лишь ПГМ [4, 7, 12, 23]. De Groot V. et al. исследовали проницаемость флуоресцеина из передней камеры в стекловидное тело после неосложненной факоэмульсификации катаракты с задним капсулорексисом и без него, т.е. с сохранением структуры переднего гиалоида, а также в случаях нестандартной хирургии катаракты с разрывом задней капсулы и выпадением стекловидного тела, и установили, что основным фактором, приводящим к нарушению барьерных свойств ВЛИ, является повреждение ПГМ [12]. Этот тезис подтверждается многочисленными сравнительными ОКТ-исследованиями морфологии макулярной области после хирургии катаракты с ПЗКР и без него. В работах разных авторов отмечено, что ключевым моментом ПЗКР служит интактность ПГМ, а отсутствие между группами сравнения статистически значимой разницы в частоте появления клинического макулярного отека является индикатором сохранности витреолентикулярного барьера [5, 7, 16, 23, 26].

Остается малоизученным вопрос о толерантности витреолентикулярного барьера к хирургической травме в случаях, когда он уже скомпрометирован, например, при псевдоэксфолиативном синдроме, для которого характерны несостоятельность связочно-капсульного аппа-

рата хрусталика, деструкция ПГМ, синхизис и синерезис стекловидного тела с повышением его подвижности и снижением «каркасных свойств» [22]. Эти процессы не только изменяют базовую конфигурацию ВЛИ в факичном глазу, но и определяют потенциальные возможности формирования новых послеоперационных анатомо-топографических взаимоотношений и непосредственную реакцию на оперативное вмешательство.

В результате хирургии хрусталика происходит значительное уменьшение содержимого капсульного мешка хрусталика, сближение переднего и заднего капсульных листков, а также точек фиксации волокон цинновой связки с уплощением ее трехмерной структуры, сдвиг положения задней капсулы и ПГМ вперед по оптической оси [2, 3]. Имеют значение и особенности хирургической процедуры: механический зонулярный стресс, чрезмерная ирригация и нестабильность гидродинамики [18].

ОКТ ВЛИ позволила визуализировать две существенные особенности технологии ПЗКР – сохранение ПГМ и восстановление капсулярного барьера после хирургии катаракты путем адгезии краев капсулорексиса к ИОЛ. Выявленная вариабельность в проявлениях и темпах формирования послеоперационной конфигурации ВЛИ во многом определялась исходным состоянием его структур.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Технология позволила изучить особенности ВЛИ в артифакичных глазах с ПЗКР. Выявлена значительная вариабельность состояния ВЛИ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, обусловленная степенью инволюции заинтересованных структур. Контакт задней капсулы с ИОЛ вдоль оптического края линзы был отмечен с первого послеоперационного дня. Полная адгезия между ЗКХ и ИОЛ отмечена в 1–8-е сутки после операции. В отдаленном периоде выделено три основных типа ВЛИ при артифакии с ПЗКР.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов М.М., Суркова В.К., Акмирзаев А.А. Оценка эффективности факоэмульсификации катаракты с первичным задним капсулорексисом // Офтальмология. 2013. (1). 21–25.

- 2. Гринев А.Г., Антонов К.Л., Полищук Е.Г. Способ определения степени сжатия капсульного мешка после экстракции катаракты // Офтальмохирургия. 2008. (4). 24–27.
- 3. Егорова Э.В., Полянская Е.Г., Морозова Т.А., Узунян Д.Г. Оценка состояния капсульного мешка и положения ИОЛ после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ методом ультразвуковой биомикроскопии // Офтальмохирургия. 2011. (2). 54–58.
- 4. *Егорова Е.В., Бетке А.В.* Первичный задний капсулорексис при факоэмульсификации у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом // Практ. медицина. 2012. (4-1). 271–273.
- 5. Минакова С.Е., Дмитриев С.К. Влияние первичного заднего непрерывного капсулорексиса на толщину центральных отделов сетчатки после ультразвуковой факоэмульсификации возрастной катаракты // Офтальмол. журн. 2009. (6). 16–22.
- 6. *Нестеров А.П.* Глаукома. 2-е изд. М.: МИА, 2008. 360 с.
- 7. Пензева К.В., Тахтаев Ю.В. Первичный задний капсулорексис на коротких и длинных глазах: частота макулярных отеков и сроки восстановления барьерной функции // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2012. (1). 116–120.
- 8. Расческов А.Ю., Батманов Ю.Е. О роли передней гиалоидной мембраны стекловидного тела в патологии глаза // Казан. мед. журн. 1998. 79. (3). 191–192.
- 9. Стебнев В.С., Малов В.Н., Стебнев С.Д. Непосредственные и отдаленные результаты первичного заднего капсулорексиса при факоэмульсификации // Вестн. ОГУ. 2011. (14). 352–355.
- 10. Школяренко Н.Ю., Юсеф Ю.Н. Изменения капсульного мешка хрусталика после экстракции катаракты // Вестн. офтальмологии. 2005. (3). 40–43.
- 11. *Dick H.B.*, *Schultz T*. Primary posterior laser-assisted capsulotomy // J. Refract. Surg. 2014. 30. (2). 128–133.
- 12. De Groot V., Huvert M., van Best J.A., Engelen S., van Aelst S., Tassignon M.J. Lack of flourophotometric evidence of aqueous-vitreous barrier disruption after posterior capsulorhexis // J. Cataract Refract. Surg. 2003. 29. 2330–2338.
- 13. Framme C., Wolf S. Retinal complications after damaging the vitreolenticular barrier // Ophthalmologica. 2012. 227. (1). 20–33.
- 14. Gibran S.K., Jungkim S., Patil B., Cleary P.E. Primary posterior continuous capsulorhexis; a new technique // Br. J. Ophthalmol. 2006. 90. (5). 655–656.

- 15. Haeussler-Sinangin Y., Schultz T., Holtmann E., Dick H.B. Primary posterior capsulotomy in femtosecond laser-assisted cataract surgery: *In vivo* spectraldomain optical coherence tomography study // J. Cataract. Refract. Surg. 2016. 42. (9).1339–1344.
- 16. Kara N., Yazici A.T., Bozkurt E., Yildirim Y., Demirok A., Yilmaz O.F. Which procedure has more effect on macular thickness: primary posterior continuous capsulorhexis (PPCC) combined with phacoemulsification or Nd:YAG laser capsulotomy? // Int. Ophthalmol. 2011. 31. 303–307.
- 17. *Kohnen T.* Evolution of femtosecond-laser technology for lens-based surgery continued // J. Cataract. Refract. Surg. 2013. 39. 1285.
- 18. Kawasaki S., Tasaka Y., Suzuki T., Zheng X., Shiraishi A., Uno T., Ohashi Y. Influence of elevated intraocular pressure on the posterior chamber–anterior hyaloid membrane barrier during cataract operations // Arch, Ophthalmol, 2011, 129, (6), 6751–6757.
- 19. *Kraff M.C.*, *Sanders D.R.*, *Jampol L.M.*, *Lieberman H.L.* The effect of primary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema // Am. J. Ophthalmol. 1984. 98. 166–170.
- 20. Ohrloff C., Schalnus R., Rothe R., Spitznas M. Role of the posterior capsule in the aqueous-vitreous barrier in aphakic and pseudophakic eyes // J. Cataract. Refract. Surg. 1990. 16. 198–201.
- 21. *Ozaki L*. The barrier function of the posterior capsule // Am. Intra-Ocular. Implant. Soc. J. 1984. 10. 182–184.
- 22. *Sebag J*. Age-related changes in human vitreous structure // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1987. 225. (2). 89–93.
- 23. Stifter E., Menapace R., Neumayer T., Luksch A. Macular morphology after cataract surgery with primary posterior capsulorhexis and posterior optic buttonholing // Am. J. Ophthalmol. 2008. 146. (1). 15–22.
- 24. Streeten B.W. Anatomy of the zonular apparatus // Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology / Eds. W. Tasman, E.A. Jaeger. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1992. Vol. 1. Chapter 14. 1–27.
- 25. Tassignon M.J., Ni Dhubhghaill S. Real-time intraoperative optical coherence tomography imaging confirms older concepts about the Berger space // Ophthalmic Res. 2016. 56. (4). 222–226.
- 26. *Yazici A.T., Bozkurt E.* Macular thickness changes after phacoemulsification combined with primary posterior curvilinear capsulorhexis // Eur. J. Ophthalmol. 2010. 20. (2). 376–380.

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE VITREOLENTICULAR INTERFACE AFTER PHACOEMULSIFICATION WITH PRIMARY POSTERIOR CAPSULORHEXIS

#### Elena Vladilenovna EGOROVA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Novosibirsk Branch 630096, Novosibirsk, Kolkhidskaya str., 10

The discussion about the safety and efficiency of the posterior capsulorhexis is still ongoing. Optical coherence tomography (OCT) can help us to study the process of capsule barrier recovering and condition of the anterior hyaloid membrane after primary posterior capsulorhexis. Aim of the study was to investigate the features of the vitreolenticular interface (VLI) after lens surgery with the primary posterior capsulorhexis. **Material and methods.** VLI OCT (RTVue, «Optovue», USA) was performed in 101 patients (123 eyes) after phacoemulsification with primary posterior capsulorexis. The postoperative period ranged from 1 day to 9 years. **Results.** We revealed a large variability of the VLI. This was due to the degree of the involutional changes in the involved structures. In the early postoperative period we observed the different variants of the relationships between the posterior capsule and the intraocular lens (IOL): from almost contact to subtotal inadhesion with a movable margin of the capsulorhexis. However, in all cases we noted the contact between posterior capsule and IOL along the optical edge of the latter. In the following days the adhesion between the lens optics and the posterior capsule progressed from the periphery to the center. The term needed for complete adhesion was 1-8 days. Three main types of VLI have been identified in the late postoperative period. **Conclusion**. The involutional changes of structures determine the features of the VLI in the early and late postoperative period. The contact between posterior capsule and IOL along the lens optics edge was detected from the first day, full adhesion was noted 1–8 days after surgery.

**Key words:** primary posterior capsulorhexis, vitreolenticular interface, anterior hyaloid membrane, phacoemulsification.

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

### DOI: 10.15372/SSMJ20190317

#### СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ОККЛЮЗИЙ

Павел Львович ВОЛОДИН, Елена Владимировна ИВАНОВА, Юлия Игоревна КУХАРСКАЯ

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

Тромбоз ретинальных вен — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое составляет около 60 % всей острой сосудистой патологии органа зрения, стоит на втором месте по тяжести поражения сетчатки и прогноза после диабетической ретинопатии, в 15 % случаев приводит к инвалидности по зрению. Главной причиной снижения зрения у больных с тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей, как правило, является развитие макулярного отека, степень выраженности которого зависит в основном от уровня и тяжести поражения сосудистого русла сетчатки. В статье приведен обзор литературы, посвященный аспектам этиологии и патогенеза, а также современным методам диагностики тромбозов ретинальных вен. Введение в практику высокоточного неинвазивного метода диагностики — оптической когерентной томографии — явилось существенным прогрессом в клинико-диагностических исследованиях макулярного отека при окклюзиях ретинальных вен. Подчеркнута необходимость мультимодального подхода к ведению пациентов с окклюзией вен сетчатки для улучшения клинико-функциональных результатов лечения. Описаны применяемые в настоящее время технологии лечения тромбозов ретинальных вен, их преимущества и недостатки, приведены данные об анатомическом и функциональном результате. Современные подходы к лечению разделены на лазерные и фармакологические. Рассмотрены перспективы дальнейшего совершенствования и использования комбинированных методик при лечении тромбозов ретинальных вен.

**Ключевые слова:** окклюзия ретинальных вен, макулярный отек, оптическая когерентная томография в ангиорежиме, лазерное лечение.

По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в 2013 г., сердечно-сосудистые заболевания - главная причина инвалидизации населения во всем мире. Офтальмология не является исключением: в настоящее время растет заболеваемость сосудистой патологией глазного дна, которая приводит к выраженному снижению зрительных функций. Тромбозы ретинальных вен стоят на втором месте после диабетической ретинопатии по тяжести поражения сетчатки и прогноза [7, 15, 40]. На территории Российской Федерации стойкая потеря трудоспособности вследствие острых нарушений в магистральных сосудах сетчатки возникает в 51,5 % случаев, из которых на долю тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей приходится около 60 %. Окклюзии вен сетчатки приводят не только к снижению зрительных функций, но и к развитию таких осложнений, как неоваскулярная глаукома, рецидивирующие геморрагии. Их результатом является инвалидизация пациентов, приводящая к потере профессиональной пригодности у лиц трудоспособного возраста. В 15 % случаев от всей сосудистой патологии глаза тромбозы ретинальных вен служат причиной инвалидности по зрению [8].

В исследовании S. Rogers et al. [45] показано, что распространенность окклюзии вен сетчатки на территории США, Европы, Азии и Австралии составляет 5,20 на 1000 для любой формы заболевания. Эта работа объединила данные о 68 751 пациенте из 15 исследований, возраст участников находился в диапазоне от 30 до 101 года. Распространенность окклюзии ветви ЦВС сетчатки составляла 4,42 на 1000, в то время как окклюзия ЦВС — 0,80 на 1000. Распростра-

**Володин П.Л.** – д.м.н., зав. отделом лазерной хирургии сетчатки, e-mail: volodinpl@mntk.ru,

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1460-9960

**Иванова Е.В.** – к.м.н., врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии, e-mail: elena-mntk@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9044-3400

**Кухарская Ю.И.** – аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки, e-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1095-6378

ненность различалась по этническому признаку и увеличивалась с возрастом, но не отличалась по полу. Частота встречаемости окклюзии ЦВС была ниже окклюзии ветви ЦВС во всех этнических группах [45]. S. Hayreh et al. показали, что вероятность развития второго эпизода окклюзии на парном глазу в течение 4 лет составляет около 7 % [29]. Согласно исследованию У. Chen et al., пациенты с окклюзией ретинальных вен имеют значительно больший риск развития ишемического и геморрагического инсульта, однако эта патология существенно не увеличивает риск смертности [21].

Этиология и патогенез формирования окклюзии вен сетчатки. Понятие окклюзии ветви ЦВС известно с 1896 г., однако существует противоречивая информация о результатах зрительных функций. S. Rogers et al. рассмотрели исходы данного заболевания в статьях, опубликованных на английском языке до 2010 г., и пришли к выводу, что острота зрения на глазах с окклюзией ветви ЦВС улучшалась без предшествующего вмешательства до 20/40 — клинический эффект довольно незначительный [45].

Существует значительное количество классификаций тромбозов вен сетчатки. По месту локализации патологического процесса различают три основных типа окклюзии вен сетчатки: окклюзия в месте артериовенозного перекреста, в области экскавации зрительного нерва и непосредственно в самом зрительном нерве. По типу патологического процесса окклюзии вен сетчатки делят на ишемическую и неишемическую ретинопатию, которые различными авторами обозначаются как геморрагическая ретинопатия и ретинопатия венозного стаза, перфузионная и неперфузионная ретинопатия. Пациенты с неишемическим типом ретинальной окклюзии имеют большую вероятностью реканализации просвета сосуда с восстановлением ретинальной перфузии. При ишемическом тромбозе при тотальной обтурации просвета вены и полном прекращении ретинальной перфузии развивается выраженная ишемия сетчатки. В основе многих зарубежных классификаций лежат данные флуоресцентной ангиографии (ФАГ), что показывает важность характеристик ретинальной перфузии. Если определяются ишемические зоны площадью более 10 диаметров диска зрительного нерва, то этот тип называют ишемическим, если менее 10 – неишемическим.

В 90 % случаев пациенты с окклюзией ЦВС старше 50 лет. Основные факторы риска – системная артериальная гипертензия, открытоугольная глаукома, сахарный диабет и гиперлипидемия. Предрасполагающими факторами к данной патологии являются курение, гиперкоагуляционные

состояния (полицитемия, множественная миелома, криоглобулинемия, макроглобулинемия Вальденстрема, антифосфолипидный синдром, Лейденовская мутация, устойчивость фактора V к активированному протеину C, гипергомоцисте-инемия, дефицит белка С и S, мутации антитромбина III и протромбина), сифилис, саркоидоз, афро-американская раса, серповидно-клеточная анемия, вирус иммунодефицита человека, васкулит, прием лекарственных препаратов, таких как оральные контрацептивы или диуретики, аномальная функция тромбоцитов [1]. К локальным факторам офтальмологического риска также относятся гиперметропия и глаукома [22].

Существуют различия в роли каждого отдельного фактора риска в патогенезе окклюзии ЦВС и окклюзии ветви. Например, гиперметропия, артериосклероз и повышенное артериальное давление чаще встречаются при окклюзии ветви ЦВС, тогда как повышенное внутриглазное давление – при окклюзии ЦВС [11], свидетельствуя о том, что окклюзия ветви ЦВС и окклюзия ЦВС представляют собой отдельные нозологическое единицы с различным прогнозом и тактикой лечения [28]. Системная гипертензия и повышенный уровень эндотелина-1 являются известными факторами риска [25]. В эксперименте с лабораторными крысами Т. Kida et al. подтвердили гипотезу о том, что эндотелин-1 может сужать просвет ретинальных вен, тем самым увеличивая венозное давление сетчатки, что способствует развитию окклюзии вен сетчатки [34].

Точный патогенез окклюзии ЦВС и ее ветвей остается неясным. Патология может быть связана с комбинацией трех системных изменений, известных как триада Вирхова: гемодинамические изменения (венозный застой), дегенеративные изменения стенки сосуда и гиперкоагуляция крови. Патогенез данного процесса имеет многофакторное происхождение и полностью не определен. Возможные механизмы включают сочетание механического сжатия и дегенеративных изменений стенок сосудов и/или гиперкоагуляции. Считается, что артериосклеротические изменения в области артериовенозного перекреста приводят к окклюзии вены через повреждение эндотелиальных клеток и тромбоз.

Связь между окклюзией ветви ретинальных вен и артериовенозным перекрестом была установлена в нескольких исследованиях. Сосуды имеют общую адвентициальную оболочку, толстостенная артерия находится перед тонкостенной веной. Артериосклероз увеличивает жесткость артерии, вследствие механической обструкции вены артерией на артериовенозных перекрестах возникает турбулентный кровоток,

что приводит к повреждению эндотелия вены, и это провоцирует развитие окклюзии вены.

В гистологических исследованиях окклюзии ветви ретинальных вен обнаружено, что эндотелий и структура интимы утолщены и изменены на артериовенозных перекрестах, при этом тромб крови не закрывает полностью венозный просвет, и это предполагает, что компрессия вены является основным фактором в патогенезе данной нозологии. Гистологические исследования на энуклеированных и трупных глазах показали утолщение общей адвентициальной ткани артерии и вены на артериовенозных перекрестах. P. Jefferies et al. не нашли гистологического доказательства ожидаемого сужения просвета венозного сосуда на пересечении [31]. R. Seitz et al. описали клинико-гистологическую картину на глазу с окклюзией ветви ЦВС через несколько часов после ее начала: эндотелий сосуда был поврежден, но отсутствовал тромб, закрывающий просвет вены [47].

При длительном течении заболевания после резорбции ретинальных геморрагий могут развиваться такие сосудистые осложнения, как капиллярная неперфузия, микроаневризмы, телеангиэктатические и коллатеральные сосуды. Неоваскуляризация сетчатки и диска зрительного нерва является наиболее серьезным осложнением, приводящим к кровоизлиянию в стекловидное тело, отслойке сетчатки и неоваскулярной глаукоме.

Макулярный отек является основной причиной потери зрения при окклюзии ветви ретинальных вен. Он представляет собой скопление жидкости и белковых отложений в макулярной области и может быть очаговым или диффузным. При макулярном отеке скопление жидкости происходит в наружном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, а также возникает отек клеток Мюллера [9]. По данным литературы выделяют два вида макулярного отека вследствие окклюзии ретинальных вен - вазогенный и цитотоксический [16]. В первом случае увеличивается эндотелиальная проницаемость с транссудацией сосудистой жидкости, некроза ткани не происходит, во втором – развивается внутриклеточный отек с последующим некротизированием ткани и разрушением клеточных мембран, а далее образуется отек внеклеточного пространства. Считается, что патогенез макулярного отека является результатом многочисленных воспалительных каскадов. Анализ образцов стекловидного тела от пациентов с окклюзией ветви ЦВС установил повышенный уровень VEGF, IL-6, IL-8 и MCP-1 по сравнению с контрольной группой [24]. Избыток VEGF в условиях окклюзии ЦВС происходит в результате его повышенной выработки эпителиальными клетками сетчатки, эндотелиальными клетками и клетками Мюллера, что способствует увеличению проницаемости сосудов и отеку макулярной зоны [38]. При неишемическом тромбозе ЦВС макулярный отек сохраняется более 15 мес. в 30 % случаев, а при нарушении капиллярной перфузии – в 70 % случаев [37]. Длительное существование отека приводит к развитию дистрофических изменений, которые сопровождаются дегенеративными изменениями в слоях сетчатки, уменьшением количества фоторецепторов и реактивными перестройками ретинального пигментного эпителия. Выраженность изменений в макуле зависит от локализации окклюзии, калибра пораженного сосуда и состояния перифовеолярных капилляров. В некоторых случаях отек может полностью резорбироваться, однако гораздо чаще принимает хроническое течение и осложняется образованием кистозных полостей, эпиретинального фиброза, а нередко и ламеллярного разрыва с резким снижением центральных зрительных функций. При длительной персистенции отека возникают необратимые изменения в структуре хориоретинального комплекса, приводящие к устойчивому снижению зрительных функций.

Диагностика. Для диагностики данной патологии используются стандартные офтальмологические методы, включающие визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, периметрию, офтальмоскопию, а также специальные исследования – проведение цветной фотографии глазного дна и компьютерной микропериметрии, ФАГ, оптической когерентной томографии в ангиорежиме (ОКТ-А).

Ранее основным методом диагностики и контроля исхода лечения окклюзии ЦВС и ее ветвей являлась ФАГ. К признакам тромбоза ветви ЦВС на ФАГ относятся отсутствие или замедление перфузии в области пораженного сосуда, очаги гипофлуоресценции при наличии интраретинальных кровоизлияний, области гиперфлуоресценции в поздних фазах, удлинение венозной перфузии, неравномерное контрастирование вен. Наличие в макулярной области в поздней фазе интенсивной гиперфлуоресценции с нечеткими краями, напоминающей фигуру цветка, может говорить о существовании кистозного макулярного отека. Тем не менее ФАГ не всегда может давать четкие изображения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), интактность которой имеет прогностическое значение. Широкое внедрение в практику неинвазивного метода исследования -ОКТ-А – позволяет получить более детальную характеристику ФАЗ, а также оценить состояние поверхностного (ПСС) и глубокого (ГСС) сосудистого сплетения сетчатки. Анализ литературы по применению ОКТ-А при тромбозах ветви ЦВС, осложненных макулярным отеком, показал, что результаты ОКТ-А диагностики хорошо коррелируют с клиническими результатами и данными ФАГ. С помощью этих методов определяются зоны капиллярного просачивания, увеличение калибра сосудов, наличие шунтирующих сосудов, макулярного отека [33, 36, 49, 51]. Процедура проведения ОКТ-А, по сравнению с ФАГ, быстра, неинвазивна, лучше и точнее выявляет микрососудистые изменения. Благодаря использованию длинноволнового излучения ОКТ-А позволяет визуализировать микрососудистые аномалии, включая неоваскулярные зоны, сосудистые сплетения, более четко оценить размеры ФАЗ через интраретинальные кровоизлияния [23, 39, 44, 46, 48].

Микрососудистые изменения при окклюзиях вен сетчатки более заметны в ГСС, чем в ПСС, что, возможно, обусловлено архитектоникой сосудов в этих сплетениях [10, 26, 32]. ГСС состоит из капилляров вихревой конфигурации, центр которых выровнен с ходом венул в ПСС, и кажется, что кровь из глубокого сплетения стекает в более крупные поверхностные вены [14]. Эта конфигурация сосудов ранее была выявлена у животных [41]. Таким образом, увеличение давления в ЦВС непосредственно передается в ГСС [41]. Прямая связь поверхностных капилляров с артериолами сетчатки позволяет защитить капилляры от ишемических изменений при повышении венозного давления и обеспечивает более высокое перфузионное давление и оксигенацию. В острой фазе окклюзии ретинальных вен, осложненной макулярным отеком, изменения локализуются в ГСС на границе нормальной сетчатки и со временем могут частично рассасываться. Выявляемые с помощью ОКТ-А микроаневризмы чаще встречаются в ГСС, чем в ПСС. Микроаневризмы внутри коллатеральных сосудов служат источником постоянной "утечки" и могут приводить к рецидиву макулярного отека после снижения повышенного венозного давления. Важным фактором, связанным с целостностью фоторецепторов и остротой зрения, является плотность сосудистой перфузии. При проведении исследования, включающего измерение зоны неперфузии в парафовеальной области (в ручном режиме), показано, что корреляции данного параметра с остротой зрения и светочувствительностью при микропериметрии более достоверны, чем корреляция остроты зрения и светочувствительности с непрерывностью эллипсоилной зоны.

Количественные измерения ФАЗ и зон неперфузии, сосудистой плотности, перфузии в ПСС и ГСС, анализ их корреляции с функцией макулы и изменения после лечения являются областью активных исследований. ОСТ-А не только поможет нам понять нарушения в сложном микроциркуляторном русле макулы после окклюзии вен, но и, безусловно, сыграет неоспоримую роль в выборе тактики лечения пациентов с окклюзией ретинальных вен в будущем.

Лечение. Консервативная терапия является одним из методов лечения окклюзии ветви ЦВС, включающим в себя применение тромбо- или фибринолитиков, дезагрегантов, антикоагулянтов, кортикостероидов. Тромболитические препараты целесообразно использовать только в первые семь дней от начала заболевания. Препараты вводятся субконъюнктивально, парабульбарно или интравитреально. Быстрое растворение фибриновой основы тромба дает возможность в кратчайшие сроки восстановить проходимость окклюзированной вены. Однако первопричиной появления тромба является нарушение целостности и функциональной способности эндотелия сосуда, поэтому тромболитическую терапию необходимо сочетать с использованием препаратов, обладающих эндотелиопротективным действием, а также воздействующих на агрегацию тромбоцитов, в противном случае тромб может появиться снова и, увеличиваясь в размере, вызвать реокклюзию.

В настоящее время одним из методов лечения окклюзии ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком, является интравитреальное введение кортикостероидов. Эффективность дексаметазонового имплантата оценивалась в исследованиях SCORE и GENEVA [27, 30]. Обоснование применения интравитреальных стероидов для лечения макулярного отека при окклюзии ветви ЦВС связано с его патогенезом. В стекловидном теле пациентов с данной патологией, помимо VEGF, обнаружено значительное увеличение содержания разнообразных цито- и хемокинов. В отличие от анти-VEGF-препаратов, кортикостероиды ингибируют целый набор факторов роста, хемо- и цитокинов, однако не следует забывать об их неблагоприятном воздействии на внутриглазное давление и прогрессирование катаракты, а также о необходимости постоянного введения препарата.

Появление анти-VEGF-препаратов в последние годы позволило пересмотреть подход к лечению окклюзии ветви ЦВС, осложненной макулярным отеком. Учитывая результаты крупных клинических испытаний, они быстро стали методом первой линии при лечении данной патологии.

Согласно исследованиям SHORE и HORIZON, нет достоверного различия в клиническом эффекте при применении данной группы препаратов в режиме «по потребности» (PRN) по сравнению с ежемесячным введением [18, 20]. Режим лечения «по потребности» представляет собой наиболее популярный вариант в клинической практике и также способствует уменьшению сопутствующих расходов на лечение. Однако данные долгосрочных наблюдений из исследования RETAIN показали, что 50 % глаз нуждаются в постоянных инъекциях анти-VEGF-препаратов через регулярные промежутки времени, и это рождает вопрос о сроках данного лечения [19].

Что касается сравнительного действия различных анти-VEGF-препаратов, то этот вопрос является дискутабельным. Сравнение результатов мультицентровых исследований BRAVO и VIBRANT не позволяет сделать выводы из-за разной методологии исследований. Ретроспективный анализ, сравнивающий эффект бевацизумаба с афлиберцептом на глазах с макулярным отеком при тромбозе ветви ЦВС с группой контроля, выявил сходную эффективность и длительность применения препаратов.

Медикаментозная терапия ингибиторами ангиогенеза, кортикостероидами не всегда приводит к достаточному клиническому эффекту, так как не воздействует на улучшение кровообращения в зоне неперфузии, и при снижении концентрации действующего вещества отек может возникать вновь. Известно, что VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и оказывает нейропротекторный эффект при ишемии сетчатки [35]. В связи с этим неясно, насколько оправдано применение анти-VEGF-препаратов при ишемических вариантах окклюзий вен сетчатки, в таких случаях возможно комбинированное (лазерное и / или хирургическое) лечение [43].

Исторически, лазеркоагуляция или хирургическое лечение (радиальная оптическая нейротомия, формирование ретинохориоидального анастомоза, артериовенозная шеатотомия) представляли собой единственные доступные варианты лечения данной патологии, однако эти методы сопряжены с высоким риском осложнений [2, 12, 42].

Способом лечения тромбоза ветви ЦВС, осложненного макулярным отеком, также является лазерная коагуляция сетчатки. Многоцентровое проспективное исследование The Branch Vein Occlusion Study (BVOS) показало, что после трех лет наблюдения за 43 участниками у 28 человек (63 %), подвергшихся лазерному лечению, острота зрения увеличилась на две строки. В послед-

них клинических рекомендациях (2015 г.) показанием к лазерной коагуляции является срок более 3 мес. после начала заболевания, острота зрения 0,5 и ниже, отсутствие кровоизлияний в макулярной зоне, отсутствие клинически значимого макулярного отека и отека в ФАЗ, что значительно снижает количество пациентов для данного вида лечения. При применении непрерывного лазерного излучения происходит разрушение неперфузируемых зон сетчатки и уменьшение выделения вазопролиферативного фактора, также увеличивается обмен между хориоидеей и сетчаткой, что способствует оттоку жидкости через сосудистую оболочку и уменьшению ретинального отека. При лазерной коагуляции сетчатки неизбежно происходит термическое повреждение нейроэпителия, что может приводить к хориоретинальной атрофии и появлению скотом в поле зрения, что недопустимо для воздействия в ФАЗ. Однако, если не проводить лечение в этой зоне, эффект от лечения может быть неполным. Максимальное воздействие на ретинальный пигментный эпителий и минимальное повреждение прилежащих структур в ФАЗ возможно при применении лазерного излучения в микроимпульсном режиме [3-6]. В зоне лазерного воздействия клетки пигментного эпителия пролиферируют, мигрируют, восстанавливается их наносная и барьерная функция, что опосредованно влияет на улучшение микроциркуляции в данной области.

Прямая лазеркоагуляция зон капиллярной неперфузии, а также лазеркоагуляция по типу «решетки» обычно используются в дополнение к анти-VEGF-инъекциям, однако возможное преимущество такого комбинированного лечения не было тщательно изучено. В ряде работ высказано предположение, что добавление лазеркоагуляции сетчатки по типу «решетки» к анти-VEGFтерапии для лечения макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки может привести к улучшению зрительных функций и уменьшению количества инъекций, необходимых для стабилизации процесса. Недавнее исследование показало, что добавление лазеркоагуляции к интравитреальному введению ранибизумаба может уменьшить прогрессирование зон неперфузии сетчатки у пациентов с окклюзией ветви ЦВС [13]. Таким образом, перспективным является использование комбинации лазерного лечения с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов [17, 50].

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Астахов Ю.С., Тульцева С.Н.* Этиологические факторы развития тромбоза вен сетчатки у пациентов молодого возраста // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2004. 3. (4). 39–42.
- 2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Попов С.Н., Володин П.Л., Шкворченко Д.О., Голенков А.К. Экспериментальное обоснование проведения радиальной оптической нейротомии при тромбозе центральной вены сетчатки // Офтальмохирургия. 2004. (3). 13–17.
- 3. Володин П.Л., Дога А.В., Иванова Е.В., Письменская В.А., Кухарская Ю.И., Хрисанфова Е.С. Персонализированный подход к лечению хронической центральной серозной хориоретинопатии на основе навигационной технологии микроимпульсного лазерного воздействия // Офтальмология. 2018. 15. (4). 394–404.
- 4. Володин П.Л., Желтов Г.И., Иванова Е.В., Соломин В.А. Калибровка параметров микроимпульсного режима лазера IRIDEX IQ 577 с помощью компьютерного моделирования и методов диагностики глазного дна // Соврем. технологии в офтальмологии. 2017. (1). 52–54.
- 5. Володин П.Л., Иванова Е.В. Компьютерное моделирование лазерного воздействия в режиме единичного микроимпульса и реакции белков хориоретинального комплекса для селективного и эффективного воздействия на клетки ретинального пигментного эпителия // Лазерная медицина. 2018. (1). 61–66.
- 6. Желтов Г.И., Глазков В.Н., Иванова Е.В. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы // ARS-MEDICA. 2012. 58. (3). 78–85.
- 7. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С. Патология сетчатой оболочки глаза // Рос. мед. журн. 1999. (3). 45-49.
- 8. *Танковский В.Э.* Тромбоз вен сетчатки. М., 2000. 263 с.
- 9. *Тульцева С.Н.* Плазмокоагуляционная тромбофилия и ее роль в развитии окклюзии вен сетчатки // Соврем. оптометрия. 2012. (1). 27–32.
- 10. Adhi M., Filho M.A., Louzada R.N., Kuehlewein L., de Carlo T.E., Baumal C.R. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiographyretinal capillary network and FAZ in RVO with OCTA // Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016. 57. 486–94.
- 11. Appiah A.P., Trempe C.L. Differences in contributory factors among hemicentral, central, and branch retinal vein occlusions // Ophthalmology. 1989. 96. (3). 364–366.
- 12. Arevalo J.F., Garcia R.A., Wu L., Rodriguez F.J., Dalma-Weiszhausz J., Quiroz-Mercado H., Morales-Canton V., Roca J.A., Berrocal M.H., GraueWiechers F.,

- Robledo V., Pan-American Collaborative Retina Study Group. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the PanAmerican Collaborative Retina Study Group (PACORES) // Retina. 2008. 28. (8). 1044–1052.
- 13. *Azad R., Vivek K., Sharma Y.* Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Indian J. Ophthalmol. 2012. 60. (4). 263–266.
- 14. Bonnin S., Mane V., Couturier A., Julien M., Paques M., Tadayoni R. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography // Retina. 2015. 35. 2347–2352.
- 15. Branch Vein Occlusion Stady Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion // Arch. Ophthalmol. 1986. 104. 34–41.
- 16. *Browning David J.* Retinal vein occlusions: Evidence-based management. N.Y.: Springer-Verlag, 2012. 265–275.
- 17. Buyru Özkurt Y., Akkaya S., Aksoy S., Şimşek M.H. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion // Eur. J. Ophthalmol. 2018. 28. (6). 690–696.
- 18. Campochiaro P.A., Brown D.M., Awh C.C., Lee S.Y., Gray S., Saroj N., Murahashi W.Y., Rubio R.G. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelvemonth outcomes of a phase III study // Ophtalmology. 2011. 118. (10). 2041–2049. doi: 10.1016/j.ophtha. 2011.02.038.
- 19. Campochiaro P.A., Sophie R., Pearlman J., Brown D.M., Boyer D.S., Heier J.S., Marcus D.M., Feiner L., Patel A. RETAIN Study Group.Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study // Ophthalmology. 2014. 121. (1). 209–219.
- 20. Campochiaro P.A., Wykoff C.C., Singer M., Johnson R., Marcus D., Yau L., Sternberg G. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study // Ophthalmology. 2014. 121. (12). 2432–2442. doi: 10.1016/j.ophtha. 2014.06.011.
- 21. Chen Y.Y., Yen Y.F., Lin J.X., Feng S.C., Wei L.C., Lai Y.J., Shen Y.C. Risk of ischemic stroke, hemorrhagic stroke, and all-cause mortality in retinal vein occlusion: A nationwide population-based cohort study // J. Ophthalmol. 2018. 2018. ID 8629429.
- 22. David R., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure // Ophthalmologica. 1988. 197. (2). 69–74.
- 23. De Carlo T.E., Bonini Filho M.A., Baumal C.R., Reichel E., Rogers A., Witkin A.J. Evaluation of preretinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy using optical coherence tomography

- angiography // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. 2016. 47. 115–119.
- 24. Ehlken C., Grundel B., Michels D., Junker B., Stahl A., Schlunck G., Hansen L.L., Feltgen N., Martin G., Agostini H.T., Pielen A. Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central retinal vein occlusion // PLoS One. 2015. 10. (5). ID e0126859.
- 25. *Flammer J., Konieczka K.* Retinal venous pressure: the role of endothelin // EPMA J. 2015. 6. ID 21.
- 26. Glacet-Bernard A., Sellam A., Coscas F., Coscas G., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: A new test for follow-up evaluation // Eur. J. Ophthalmol. 2016. 26. 460–468.
- 27. Haller J.A., Bandello F., Belfort R.Jr., Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion // Ophthalmology. 2010. 117. (6). 1134–1146.
- 28. *Hayreh S.S.* Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders // Prog. Retin. Eye Res. 2005. 24. (4). 493–519.
- 29. Hayreh S.S., Klugman M.R., Beri M., Kimura A.E., Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1990. 228. (3). 201–217.
- 30. *Ip M.S., Scott I.U., van Veldhuisen P.C., Oden N.L., Blodi B.A., Fisher M., Singerman L.J., Tolentino M., Chan C.K., Gonzalez V.H.* A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. The SCORE Study Research Group // Arch. Ophthalmol. 2009. 127. (9). 1101–1114.
- 31. *Jefferies P., Clemett R., Day T.* An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 1993. 21. (4). 213–217.
- 32. Kang J.W., Yoo R., Jo Y.H., Kim H.C. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion // Retina. 2017. 37. 1700–1709.
- 33. Kashani A.H., Lee S.Y., Moshfeghi A., Durbin M.K., Puliafito C.A. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion // Retina. 2015. 35. 2323–2331.
- 34. *Kida T., Flammer J., Oku H., Konieczka K., Morishita S., Horie T., Ikeda T.* Data on the involvement of endothelin-1 (ET-1) in the dysregulation of retinal veins // Data Brief. 2018. 21. 59–62.
- 35. Kofoed P.K., Munch I.C., Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration

- in an eye with ocular ischaemic syndrome // Acta Ophthalmol. 2010. 88. (7). 808–810.
- 36. Matsunaga D., Yi J., Puliafito C.A., Kashani A.H. OCT angiography in healthy human subjects // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. 2014. 45. 510–515.
- 37. 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). 1113–1123.
- 38. *Noma H., Mimura T., Eguchi S.* Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion // JAMA Ophthalmol. 2013. 131. (2). 160–165.
- 39. Novais E.A., Adhi M., Moult E.M., Louzada R.N., Cole E.D., Husvogt L. Choroidal neovascularization analyzed on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography compared to spectral-domain optical coherence tomography angiography // Am. J. Ophthalmol. 2016. 164. 80–88.
- 40. *Orth D.H.*, *Patz A*. Retinal branch vein occlusion // Surv. Ophthalmol. 1978. 22. 357–376.
- 41. *Paques M., Tadayoni R., Sercombe R., Laurent P., Genevois O., Gaudric A.* Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. 44. 4960–4967.
- 42. Peyman G.A., Kishore K., Conway M.D. Surgical chorioretinal venous anastomosis for ischemic central retinal vein occlusion // Ophthalmic. Surg. Lasers. 1999. 30. 605–614.
- 43. *Quaggin S.E.* Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities // J. Clin. Invest. 2012. 122. (11). 3849–3851
- 44. *Rispoli M., Antonio L., Mastropasqua L., Lumbroso B.* Angiography Version 2.0 // Retina Today. 2016. (6). 74–82.
- 45. Rogers S.L., McIntosh R.L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // Ophthalmology. 2010. 117. (6). 1094–1101.
- 46. Salz D.A., de Carlo T.E., Adhi M., Moult E., Choi W.J., Baumal C.R. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes // JAMA Ophthalmol. 2016. 134. 644–650.
- 47. *Shock D*. The retinal vessels: Comparative ophthalmoscopic and histologic studies on healthy and diseased eyes // JAMA. 1965. 192. 427.
- 48. Stanga P.E., Papayannis A., Tsamis E., Stringa F., Cole T., D'Souza Y. New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography // Dev. Ophthalmol. 2016. 56. 113–121.
- 49. Suzuki N., Hirano Y., Yoshida M., Tomiyasu T., Uemura A., Yasukawa T. Microvascular abnormalities

on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. 2016. 161. 126–32.

50. Terashima H., Hasebe H., Okamoto F., Matsuoka N., Sato Y., Fukuchi T. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micro-

pulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-months result // Retina. 2018. doi: 10.1097/IAE.0000000000002165.

51. Waheed N.K., de Carlo T.E., Chin A.T., Duker J.S. OCT angiography in retinal diagnosis and treatment // Retinal. Phys. 2015. 12. 26–42.

### MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RETINAL VEIN OCCLUSION

#### Pavel Lvovich VOLODIN, Elena Vladimirovna IVANOVA, Yuliya Igorevna KUKHARSKAYA

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia 127486, Moscow, Beskudnikovsky blvd. 59a

Retinal vein occlusion is the one of the most common diseases, which amounts to 60 % of all acute vascular ocular pathology, and takes second place in the severity of retinal lesions and prognosis after diabetic retinopathy. It causes the visual disability in 15 % of cases. The main reason for the decrease vision in patients with occlusion of the central retinal vein and its branches is the development of macular edema, the degree of intensity of which depends mainly on the level and severity of the retinal vascular bed lesion. The article provides a review on the current aspects of retinal vein occlusion etiology and pathogenesis, and novel methods of diagnostics. The implementation into practice of highly precise non-invasive diagnostic method – optical coherence tomography angiography was a significant progress in clinical and diagnostic studies of macular edema as a result of retinal vein occlusions. The necessity of multimodal approach to management of patients with retinal vein occlusion for improvement of the treatment clinical and functional results is emphasized. The modern techniques for the treatment of retinal vein occlusion, their advantages and disadvantages are described; data on the anatomical and functional results of the use of these techniques are given. Actual approaches to treatment are divided into laser and pharmacological methods. The prospects of further improvement and development of combined treatment for retinal vein occlusion are considered.

**Key words:** retinal vein occlusion, macular edema, optical coherence tomography angiography, laser treatment.

Volodin P.L. – doctor of medical sciences, head of the laser retinal surgery department, e-mail: volodinpl@mntk.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1460-9960

Ivanova E.V. – candidate of medical sciences, ophthalmologist of the laser retinal surgery department, e-mail: elena-mntk@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9044-3400

Kukharskaya Yu.I. – postgraduate student of the laser retinal surgery department, e-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1095-6378

#### ИНТЕРФЕРОНЫ И ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

#### Николай Андреевич КИХТЕНКО<sup>1</sup>, Павел Геннадьевич МАДОНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Центр зрения «Доктор Линз»» 630005, г. Новосибирск, ул. Крылова, 63

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Обзор содержит анализ медицинского применения интерферонов – группы сигнальных белковых молекул, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью – в офтальмологической практике. Интерфероны обладают широким спектром действия, который обеспечивает большой потенциал препаратов интерферона для использования в офтальмологии как в комбинации, так и в качестве терапии первой линии конъюнктивального папилломатоза, плоскоклеточной неоплазии, меланомы конъюнктивы, кератита, вызванного вирусом простого герпеса, увеитов, географической хориопатии, кистозного и диабетического макулярного отека и других заболеваний. Рассмотрены механизмы действия, режимы дозирования, побочные эффекты применения интерферонов и способы устранения последних, такие как использование недавно открытого интерферона лямбда, а также пегилированных интерферонов. В отличие от убиквитарной экспрессии рецептора ИФН-α, рецептор ИФН-λ определяется преимущественно в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах кожи, что обеспечивает более таргетное действие препаратов. Модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями, например молекулами полиэтиленгиколя, приводит к уменьшению лечебной дозы препарата и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

**Ключевые слова:** интерфероны, клиническое применение, иммунобиологическая терапия, противовирусная терапия, офтальмология.

С момента открытия интерферонов (ИФН) их клиническое применение можно условно разделить на три этапа. На первом этапе применение препаратов ограничивалось их вспомогательным антимикробным действием. По мере развития фундаментальной иммунологии были показаны и реализованы иммунобиологические эффекты ИФН. Они заключались в так называемом иммуномодулирующем воздействии, что нашло применение в терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний. На третьем этапе была сформулирована концепция таргетного применения ИФН в зависимости от их классов и подклассов. В настоящий момент опубликовано достаточно много результатов исследований об использовании ИФН в клинической практике при лечении глазных болезней. Настоящий обзор посвящен этому аспекту применения ИФН.

«Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством

белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, и относятся к важнейшим факторам врожденного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам» [5]. Эволюционно система ИФН появилась у позвоночных более 500 млн лет назад, в организме человека вырабатывается около 20 видов ИФН, которые проявляют более 300 эффектов. Семейство ИФН человека состоит из трех основных классов -ИФН I типа (содержит ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\omega$ , - $\epsilon$ ), ИФН II типа (содержит ИФН-у) и ИФН III типа (содержит ИФН-А). Система ИФН относится к числу быстрореагирующих, признаки ответа клеточного генома регистрируются уже через 30-40 мин после воздействия на организм. ИФН действует на клеточный геном через мембранные рецепторы, при этом образующийся в инфицированных клетках ИФН уже не может защитить их от гибе-

DOI: 10.15372/SSMJ20190318

Кихтенко Н.А. – врач-офтальмолог, e-mail: kolyando@gmail.com

**Мадонов П.Г.** – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: pmadonov@yandex.ru

ли, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции. Спектр заболеваний, чувствительных к ИФН, чрезвычайно широк и включает вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие патологии [3, 4].

Сегодня интерфероны существуют в рекомбинантной форме и используются в терапии таких заболеваний, как гепатит В и С, кондилломы, опоясывающий лишай, саркома Капоши при ВИЧ/СПИД, волосатоклеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, множественная миелома, Т-клеточная лимфома, эссенциальная тромбоцитемия, светлоклеточная карцинома в метастатической стадии, меланома, папилломы гортани, гепатоцеллюлярная карцинома и неоплазия шейки матки, рассеянный склероз, меланома, глиомы, инфекции, вызванные вирусом герпеса человека и вирусом папилломы человека, хронические гранулематозные заболевания [35].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA, официальный сайт https:// www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm) одобрено к применению 10 препаратов ИФН, предназначенных для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной меланомы, фолликулярной лимфомы, кондиломатоза, саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, хронического гепатита В и С. Кроме того, согласно данным ClinicalTrials.gov (база данных частных и государственных клинических исследований, проводимых по всему миру, является частью Национальной медицинской библиотеки США; официальный сайт https://clinicaltrials.gov), в США, Китае, Мексике, Германии проводятся клинические исследования препаратов ИФН-а 2а, ИФН-а 2b, ИФН-β, ИФН-у 1b для лечения таких патологий глаза, как конъюнктивально-корнеальная интраэпителиальная неоплазия, центральная серозная хориоретинопатия, первичная увеальная меланома, макулярный и кистозный макулярный отек при увеите, первичный промежуточный увеит, увеит при болезни Бехчета.

В Государственном реестре лекарственных средств России (https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS. aspx) зарегистрировано 57 препаратов ИФН, среди которых три препарата российского производства предназначены для лечения заболеваний глаз: «Аллергоферон® бета» (ООО «Фирн М»), «Офтальмоферон®» (ООО «Фирн М») и «Лайфферон®» (ЗАО «Вектор-Медика»). Показаниями для использования «Аллергоферона® бета» (действующие вещества – бетаметазон и ИФН-α 2b)

являются сезонный аллергический ринит и конъюнктивит (поллиноз) среднетяжелого течения в стадии обострения, для «Офтальмоферона®» (действующие вещества ИФН-а 2b и дифенгидрамин) - аденовирусные, геморрагические (энтеровирусные), герпетические конъюнктивиты, аденовирусные, герпетические (везикулезные, точечные, древовидные, картообразные) кератиты, герпетический стромальный кератит с изъязвлением роговицы и без изъязвления, аденовирусные и герпетические кератоконъюктивиты, герпетические увеиты, герпетические кератоувеиты (с изъявлениями и без него). «Лайфферон®» (действующее вещество – ИФН-α 2b) показан для лечения таких офтальмологических заболеваний, как вирусные конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, кератиты, кератоувеиты.

Лечение офтальмологических заболеваний интерферонами. Заболевания глазной поверхности. Конъюнктивальный папилломатоз. ИФН-а 2b в виде субконъюнктивальных инъекций совместно с хирургическим удалением и криотерапией успешно применяется для лечения конъюнктивального папилломатоза. Механизм терапевтического действия ИФН-а 2b заключается в снижении вирусной нагрузки вируса папилломы человека в зараженных клетках конъюнктивы, а именно в неороговевающем плоском многослойном и железистом эпителии с бокаловидными клетками. ИФН-а 2b секретируется лимфоцитами, макрофагами и фибробластами для запуска врожденного антивирусного иммунного ответа [45]. Однако в некоторых особенных случаях, например при длительном приеме такролимуса с целью иммуносупрессии, терапия ИФН-а 2b не дает положительного исхода [21].

Плоскоклеточная неоплазия. Плоскоклеточная неоплазия, которая является наиболее частым новообразованием глазной поверхности, представлена широким спектром диспластических изменений эпителия роговицы, лимба и конъюнктивы, включая интраэпителиальную неоплазию и плоскоклеточную карциному [15]. В лечении данных новообразований традиционно используют митомицин С и 5-фторурацил как адъювантную терапию к хирургическому иссечению или как основную химиотерапию. Однако при этом наблюдаются серьезные побочные эффекты: эритема век, гиперемия конъюнктивы, точечные эрозии роговицы, стеноз слезных точек и блефароспазм [48].

По сравнению с лечением митомицином С или 5-фторурацилом, которые являются алкилирующими и антиметаболитными агентами, ингибирующими S-фазу митоза и, следовательно, цикл репликации клеток, ИФН-α 2b, благодаря его ме-

ханизму действия, менее токсичен для поверхности глаза [27]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать местный ИФН-α 2b в качестве первой линии терапии в случае интраэпителиальной неоплазии роговицы и конъюнктивы как более эффективный и безопасный по сравнению с другими методами лечения, такими как хирургическое иссечение и использование химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать тяжелую лимбальную недостаточность и другие побочные эффекты [41]. Как показывают некоторые работы, распространенная на весь лимб внутриэпителиальная плоскоклеточная неоплазия может быть успешно вылечена с помощью местной терапии ИФН-а 2b в дозировке 1 млн МЕ/мл 4 раза в день [42]. Другие исследования, однако, предполагают более высокие концентрации местного ИФН-α 2b, такие как 3 млн МЕ/мл 4 раза в день с продолжением терапии в течение 2-3 месяцев после клинического разрешения опухоли [51]. Лечение плоскоклеточной неоплазии глазной поверхности с отсутствующим или слабым ответом на местный митомицин С перед выполнением операции также может быть заменено на местный рекомбинантный ИФН-а 2b [46].

ИФН-а 2b может быть использован для иммуноредукции, иммунотерапии и иммунопрофилактики плоскоклеточной неоплазии глазной поверхности. Так, для иммуноредукции/иммунотерапии пациентам с роговичной плоскоклеточной неоплазией местно назначали ИФН-а 2b в виде глазных капель (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день, больным с конъюнктивальной или конъюнктиволимбально-роговичной плоскоклеточной неоплазией – комбинацию глазных капель с ИФН-а 2b (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день и интралезиональных инъекций ИФН-а 2b (5 млн МЕ/мл) один раз в месяц. Пациентам с опухолью in situ, которым провели эксцизионную биопсию и выявили рак in situ в ходе гистопатологического исследования в одном или более хирургических полях, для иммунопрофилактики назначали капли с ИФН-α 2b (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день [30].

Механизм действия ИФН-а заключается в том числе в способности стимулировать хемотаксис естественных киллеров (NK-клеток) врожденной иммунной системы, а также цитотоксических Т-клеток адаптивной иммунной системы в опухолевую ткань, что приводит к разрушению опухолевых клеток и, следовательно, регрессии опухолевого процесса. Побочные эффекты самоограничены, наиболее значимый из них – спонтанное внутриопухолевое кровотечение через 3 недели после начала местной терапии [32]. Однако механизм, по которому плоскоклеточная неоплазия отвечает на местное воздействие

 $И\Phi H$ - $\alpha$  2b, до сих пор остается неясным [8]. Причиной того, что она не будет реагировать на лечение местным  $И\Phi H$ - $\alpha$  2b, может быть иммуносупрессия различного генеза, таким образом, для терапевтического эффекта  $И\Phi H$ - $\alpha$  2b необходим интактный иммунный ответ [27].

При сравнении параметров, связанных с качеством зрения и психосоциальным качеством жизни при хирургическом лечении или ИФН-терапии плоскоклеточной неоплазии, установлено, что показатели разрешения опухоли и рецидивов сопоставимы в обеих группах, но причины выбора конкретного лечения достоверно разнились: 40 % пациентов в терапевтической группе сообщили о страхе перед операцией (p = 0.03), а 32 % пациентов в хирургической группе выбрали хирургию из-за боязни снижения зрения из-за разрастания новообразования, что требовало немедленного вмешательства (p = 0.09). При этом глазные капли вызывали больше побочных симптомов, таких как слезотечение и зуд, а пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, больше страдали от боли [37].

При сравнении стоимости лечения плоскоклеточной неоплазии хирургическим и медикаментозным путем, включающей оплату услуг врача (клиника, патология, анестезия и хирургическое вмешательство), оплату услуг учреждения (клиника, патология и операционная) и расходы на лечение, выяснилось, что при подсчете методом оплаты больничных услуг она составляла в среднем  $17598 \pm 7624$  долл. США в хирургической группе и  $4986 \pm 2040$  долл. США в группе, получавшей ИФН- $\alpha$  2b. При подсчете методом допустимых расходов по медицинскому страхованию стоимость лечения была сопоставима:  $3528 \pm 1610$  и  $2831 \pm 2040$  долл. США соответственно [39].

Меланома конъюнктивы. Местное применение ИФН-α 2b приводит к весьма обнадеживающим результатам лечения первичного меланоза с атипией и меланомой конъюнктивы без проявления местных или системных побочных эффектов. Местное применение ИФН-α 2b (1 млн МЕ/мл, 5 раз в день) в серии 6-недельных циклов лечения с короткими интервалами показало значительное (на 98 %) уменьшение размера опухоли [22]. Глазные капли ИФН-а 2b могут использоваться и в качестве дополнительного лечения после хирургической резекции у пациентов с меланомой конъюнктивы, не вызывая побочных эффектов [31].

В случае опухоли лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALТлимфома), поражающей преимущественно пожилых людей и являющейся наиболее распространенной лимфомой придаточного аппарата глаза, субконъюнктивальное введение ИФН- $\alpha$  2а в область поражения в дозировке 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4 недель, а затем, даже в случае минимального ответа опухоли на лечение, в дозировке 1 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 4 недель оказалось эффективным лечением, при котором происходило полное разрешение опухоли с небольшим количеством проходящих побочных эффектов [10]. В случае глазной МАLТ-лимфомы у 14-летнего пациента интралезиональное введение ИФН- $\alpha$  2b в дозировке 1,5 млн МЕ также привело к полному разрешению к 8-й неделе [25]. Единственный недостаток этой схемы — довольно высокая (15 %) доля рецидивов [10].

Другие заболевания. ИФН-а способен снижать риск глаукоматозных операций, поскольку тормозит пролиферацию фибробластов в теноновой капсуле, тем самым уменьшая количество осложнений со стороны роговицы в сравнении с лечением 5-фторурацилом [23], эффективен при лечении ранних рецидивов птеригиума [14], двусторонней язвы Мурена у пациентов с хроническим гепатитом [19], рецидивирующего весеннего кератоконъюнктивита [24].

Кроме того, ИФН-а 2а успешно использовался в дополнении к ацикловиру при лечении кератита, вызванного вирусом простого герпеса, в случае с ацикловир-резистентными штаммами (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом). В этом случае ИФН действует как иммуномодулятор врожденной и адаптивной иммунной системы, привлекая цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги и NK-клетки для фагоцитирования клеток роговицы, инфицированных вирусом простого герпеса [38]. Тем не менее эффективность сочетанного действия интерферона и нуклеозидного противовирусного агента требует дополнительной оценки, чтобы обосновать любое возможное преимущество такого лечения [49].

Комбинация ИФН-α 2b и 0,01%-й полностью трансретиноевой кислоты может рассматриваться как лечение при частичном дефиците лимбальных стволовых клеток, когда смежные части лимба остаются нетронутыми [47], а вот местное применение ИФН-а 2b после эксимерлазерной фоторефрактивной кератэктомии может как предотвратить помутнение роговицы, так и вызывать значительное замедление заживления эпителия из-за индукции воспалительной иммунной реакции [23].

Заболевания сосудистой оболочки. Увеит. ИФН-α 2а и 2b обладают значительным потенциалом в лечении тяжелого угрожающего зрению увеита различного генеза, который устойчив к

обычно применяемым иммуносупрессорам и может рассматриваться как терапия второй линии. Положительный ответ на введение ИФН-а 2b подкожно по схеме 3 млн МЕ в день в течение трех дней с последующим увеличением дозы до 6 млн МЕ в день в течение 2-4 недель и корректировки в сторону увеличения или уменьшения, в зависимости от активности заболевания, наблюдался у 83 % пациентов с увеитом, проявляющимся в виде панувеита, промежуточного увеита, витреита, ретинального васкулита, окклюзионного васкулита, папиллита, неоваскуляризации диска зрительного нерва, мультифокального хориоидита и гипопиона. Макулярный отек (при наличии) исчезал во всех случаях в течение нескольких дней лечения. Наблюдалось увеличение прозрачности стекловидного тела, определяемое посредством непрямой офтальмоскопии. Побочные эффекты возникали, но в основном были умеренными и хорошо переносились пациентами [43]. Положительный эффект на введение ИФН-α 2а подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю наблюдался у 82,6 % пациентов с увеитом при болезни Бехчета и 59 % пациентов с другими типами увеита [11].

Несмотря на то что ИФН-α 2а эффективен и безопасен при лечении хронических постинфекционных увеитов, согласия относительно терапевтического применения интерферона при инфекционном увеите и единой схемы введения ИФН-α 2а нет. Некоторые применяют дозу от 3 до 6 млн МЕ в день в начале терапии, а другие сообщают, что эффективна и более низкая доза. В любом случае при инфекционном увеите в первую очередь лечится вызвавшая его инфекция, а наступивший постинфекционный увеит затем может лечиться ИФН [29].

Географическая хориопатия - хроническое воспалительное прогрессирующее рецидивирующее заболевание, приводящее к потере зрения, которое также можно лечить с помощью ИФН-α 2a, начиная с ежедневных субконъюнктивальных инъекций по 1 млн МЕ, что приводит к остановке прогрессирования заболевания и сохранению остроты зрения, не вызывая побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией. ИФН-а 2а действует по механизмам, аналогичным эндогенному ИФН, но с большей эффективностью, обусловленной достижением более высоких концентраций. При этом проникновение ИФН-а 2а внутрь глаза и его потенциальная токсичность при субконъюнктивальном применении остаются под вопросом [50].

Почечно-клеточная карцинома. Описан случай заметного положительного эффекта от системного введения ИФН-а при консервативном

лечении метастазов почечно-клеточной карциномы в радужную оболочку: опухоль начала регрессировать примерно через 3 недели от начала введения ИФН-α и через 16 недель она полностью разрешилась [28].

Заболевания сетчатки и макулы. Кистозный макулярный от (КМО). ИФН-α 2а в дозе от 3 до 6 млн МЕ в день подкожно (в зависимости от массы тела, с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев) и ИФН-а 2b в дозировке 6 млн МЕ в день подкожно (с ежемесячным снижением дозы в соответствии с результатами офтальмологического осмотра и оптической когерентной томографии) являются эффективным вариантом лечения рефрактерного КМО, вызванного увеитом, при котором уменьшается средняя толщина сетчатки в макулярной области и повышается острота зрения [12].

ИФН-α 2а также может быть альтернативным методом лечения КМО, вызванного внутриглазной инфекцией и невосприимчивого к другим методам лечения. Он был эффективен в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в дополнение к антиинфекционной и нестероидной противовоспалительной терапии у пациентов с хроническим КМО и диагностированными внутриглазными инфекциями, такими как вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус ветряной оспы, вирус лихорадки Денге и *Treponema pallidum* [44].

Механизм действия ИФН-α при КМО также является сложным и многофакторным. ИФН-α 2а стимулирует восстановление продукции интерлейкина-2 и снижает количество NK-клеток, CD8- и CD3-позитивных Т-клеток у пациентов с болезнью Бехчета. Однако, учитывая недостаточную эффективность других противовоспалительных препаратов, его терапевтическое действие при КМО нельзя объяснить исключительно результатом иммунорегуляции. Способностью стабилизировать гематоофтальмический барьер можно объяснить эффективность ИФН-а при применении для полного разрешения хронического псевдофакического КМО, связанного с синдромом Ирвина – Гасса, который устойчив к традиционной терапии [17, 36]. Также высказано предположение, что ИФН-а стимулирует функцию эндотелия микрососудов сетчатки, который повреждается вследствие воспаления [18].

Диабетический макулярный отек (ДМО). Показано, что ИФН-α 2а эффективен в терапии рефрактерного ДМО при введении в заднее субтеноново пространство в дозировке 1 млн МЕ/мл 3 раза в неделю, что позволило существенно улучшить остроту зрения и уменьшить толщину сетчатки в макулярной области [13]. ИФН-α 2а также действует как ингибитор ангиогенеза в гла-

зах с активной неоваскуляризацией после проведения панретинальной лазеркоагуляции: лечение подкожными инъекциями по 6 млн МЕ ИФН-а 2а 3 раза в неделю в среднем в течение 10 месяцев привело к регрессии пролиферативной диабетической ретинопатии. Однако для установления терапевтического эффекта ИФН-а при ДМО и пролиферативной диабетической ретинопатии необходимы дальнейшие исследования [34].

Побочные эффекты при использовании интерферонов и способы их устранения. ИФН-а, используемый местно в виде глазных капель, обычно хорошо переносится и имеет минимальные побочные эффекты, среди которых умеренфолликулярный конъюнктивит, поверхный ностная точечная кератопатия и формирование эпителиальных микрокист роговицы [48]. Однако, поскольку ИФН вводятся чаще всего подкожно и в течение длительного (до 24 мес.) времени [40], побочные эффекты весьма многочисленны и разнообразны. Сюда входит гриппоподобный синдром, реакции в месте инъекции (покраснение и боль), миелосупрессия, психические расстройства (депрессия и суицидальные мысли и попытки), сердечно-сосудистые патологии (артериальная гипертензия или гипотония, аритмия и инфаркт миокарда), поражение центральной и периферической нервной системы (дисфазия, дизартрия, афазия, афония, амнезия, рассеянное склерозоподобное заболевание, преходящие ишемические атаки, энцефалопатия, спутанность сознания, сонливость, кома, атаксия, парестезия, тремор и периферические невропатии), тошнота и рвота, потеря аппетита, диарея, кашель, сухость во рту, головокружение, потливость, зуд, выпадение волос, усталость, боль в животе, запоры, боль в горле, бессонница и беспокойство и онемение. Большинство побочных эффектов носят временный характер и проходят после снижения дозы или отмены препаратов, однако они значительно снижают комплаентность пациентов [35]. Сходные побочные эффекты наблюдаются и при субконъюнктивальном и интралезиональном введении интерферонов, что означает, что интерферон, скорее всего, действует не только путем проникновения непосредственно в глаз, но и всасывается в системный кровоток.

Одним из наиболее перспективных методов, позволяющих снизить побочные эффекты, является модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями, например молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Такие манипуляции приводят к уменьшению дозы лекарства и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакоди-

намических параметров [6, 16]. Пегилированные ИФН – это антивирусные и иммуностимулирующие средства. Коммерчески доступными сегодня являются три пегилированных ИФН: ИФН-α 2а (Pegasys®, «Hoffman-La Roche», Швейцария), ИФН-α 2b (PegIntron, или Sylatron, «Schering-Plough», США ) и ИФН-β 2b (Plegridy, «Biogen Inc.», США). На фармакокинетику и режим дозирования пегилированных интерферонов наибольшее влияние оказывают размер и природа ковалентно связанного ПЭГ. Так, ИФН-α 2b через остаток гистидина-34 соединен с линейной цепью ПЭГ с молекулярной массой 12 кДа посредством нестабильной уретановой связи, которая гидролизируется после инъекции с высвобождением нативного ИФН-α 2b; ИФН-α 2a, через остаток лизина соединенный с разветвленной цепью ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа посредством стабильной амидной связи, циркулирует в организме в виде интактной молекулы [20].

Показано, что пегилированный ИФН-α 2а служит терапевтической альтернативой в случаях тяжелого увеита, вызванного болезнью Бехчета, способствуя постоянной и длительной ремиссии после окончания лечения. Группа из пяти пациентов первоначально в течение 6 мес. получала обычный ИФН-а 2а в дозировке от 3 до 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, после чего обычный ИФН-α 2а был заменен на пегилированный, который пациенты получали в дозе 180 мг подкожно один раз в неделю. Такая замена стала возможна благодаря более длительному периоду полувыведения пегилированного ИФН, при этом у пациентов наблюдалось улучшение остроты зрения, снижение толщины макулярной зоны сетчатки и уменьшение признаков ретинального васкулита без рецидивов или новых экстраокулярных проявлений без увеличения токсичности и со снижением числа побочных эффектов. В следующие 6 мес. пациенты получали пегилированный ИФН-а 2а в дозировке 180 мг подкожно один раз в 15 дней, при этом острота зрения у них оставалась стабильной. Это – первый случай использования пегилированного ИФН в офтальмологии, он показывает несомненный потенциал такой фармакологической формы ИФН для лечения увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, который необходимо подтверждать и изучать в последующих исследованиях [9].

Со временем появляются все новые и новые варианты пегилированных ИФН. Так, недавно Куба и Бразилия совместно разработали новый ИФН-α 2b, конъюгированный с четырьмя разветвленными молекулами ПЭГ с молекулярной массой 12 кДа, ВІР48 («Bio-Manguinhos/Fiocruz», Бразилия) со свойствами Редакуѕ<sup>®</sup>. При сравне-

нии фармакологических свойств в I фазе двойного слепого рандомизированного исследования, зарегистрированного на платформе ClinicalTrials.gov за номером NCT01889849 (n=31), при подкожном введении в дозе 180 мкг поглощение препарата было сходным, но временные параметры соответствовали более медленной элиминации ИФН- $\alpha$  2b, что согласуется с предыдущими исследованиями [16]. В 2001–2008 гг. в США проведено три и в настоящее время проходит еще одно клиническое исследование по использованию пегилированного ИФН- $\alpha$  2b при лечении пилоцитарной астроцитомы и глиомы зрительного пути у детей и интраокулярной меланомы (https://clinicaltrials.gov).

Разработанный в России способ пегилирования низкомолекулярных биологически активных веществ посредством технологии электронно-лучевого синтеза позволил получить пегилированные формы ИФН-а 2b и ИФН-λ, которые сохранили свою противовирусную активность в отношении вируса гепатита С [1, 2], а для ИФН-а 2b, пегилированного с помощью этой технологии, показана безопасность в доклинических исследованиях [7].

ИФН-а и ИФН-λ весьма схожи в отношении индукции вирусной инфекцией, активации общих сигнальных путей и транскрипционных программ, однако между ними существуют и специфические функциональные различия, коррелирующие с ограниченным распределением рецептора ИФН-х. В отличие от убиквитарной экспрессии рецептора ИФН-а, рецептор ИФН-λ определяется преимущественно в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах кожи. Такое избирательное распределение экспрессии и действия обеспечивает дополнительную адресную защиту слизистых структур респираторного, желудочно-кишечного тракта, ряда других органов и кожных покровов и, препятствуя инвазии через поверхность слизистой оболочки и кожи большинства окружающих патогенных вирусов (или микробов), создает первую линию противовирусной защиты, которая контролирует инфекцию на эпителиальных барьерах, одновременно сводя к минимуму повреждающие воспалительные реакции и оставляя за собой более мощный ответ ИФН-а на случай, когда местные ответы недостаточны. Ограниченный ткане- и органоспецифичный профиль экспрессии рецептора ИФН-х в клетках организма создает предпосылки уменьшения или элиминации побочных эффектов, характерных для ИФН-а, что нашло подтверждение при клинических испытаниях ПЭГ-ИФН-х у пациентов с хроническим гепатитом С [26, 33].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, интерфероны обладают большим потенциалом для лечения заболеваний глаз, однако необходимы дополнительные исследования для поиска наиболее эффективных и безопасных лекарств, обладающих таргетным действием, а также их режима дозирования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Балданов Н.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Мирошников П.Н., Дыгай А.М., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г. Противоэнтеровирусное и иммуностимулирующее средство. Пат. 2554761 РФ; Опубл. 27.06.2015.
- 2. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Шерстобоев Е.Ю. Пегилированный интерферон лямбда, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении, и способ его получения. Пат. 2678332 РФ; Опубл. 28.01.2019.
- 3. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение // Инфекц. болезни. 2017. (1). 23–31.
- 4. *Ершов Ф.И.*, *Наровлянский А.Н.* Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов:  $\kappa$  60-летию открытия интерферонов // Вопр. вирусологии. 2018. 63. (1). 10–18.
- 5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- 6. Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Удут В.В. Технология электронно-лучевого синтеза как перспективное направление в разработке иммобилизированных интерферонов для перорального применения (обзор литературы)// Вестн. нов. мед. технологий. 2017. (3). 211–225.
- 7. Чурин А.А., Шерстобоев Е.Ю., Киншт Д.Н., Тартынова Т.С., Мадонов П.Г. Доклиническое исследование токсичности пероральной формы пегилированного интерферона α-2b при его длительном введении // Сиб. науч. мед. журн. 2018. 38. (1). 17–21.
- 8. Ashkenazy N., Karp C.L., Wang G., Acosta C.M., Galor A. Immunosuppression as a possible risk factor for interferon nonresponse in ocular surface squamous neoplasia // Cornea. 2017. 36. (4). 506–510.
- 9. Bielefeld P., Devilliers H., Deschasse C., Saadoun D., Se've P., Muselier A., Creuzot-Garcher C., Besancenot J.F., Bron A.M. Potential of pegylated interferon alpha-2a in Behc et uveitis: a report of five cases // Ocul. Immunol. Inflamm. 2016. 24. (5). 599–602.

- 10. Blasi M.A., Tiberti A.C., Valente P., Laguardia M., Sammarco M.G., Balestrazzi A., Larocca L.M., Balestrazzi E. Intralesional interferon-α for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term results // Ophthalmology. 2012. 119. (3). 494–500.
- 11. *Bodaghi B., Gendron G., Wechsler B.* Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients // Br. J. Ophthalmol. 2007. 91. (3). 335–339.
- 12. Butler N.J., Suhler E.B., Rosenbaum J.T. Interferon alpha 2b in the treatment of uveitic cystoid macular edema // Ocul. Immunol. Inflamm. 2012. 20. (2). 86–90.
- 13. *Cellini M., Balducci N., Strobbe E., Campos E.C.* Subtenon injection of natural leukocyte interferon a-2a in diabetic macular edema: a case report // BMC Ophthalmol. 2013. 13. 63.
- 14. Chalkia A.K., Spandidos D.A., Detorakis E.T. Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review) // Int. J. Mol. Med. 2013. 32. (3). 539–543.
- 15. Chaugule S.S., Park J., Finger P.T. Topical chemotherapy for giant ocular surface squamous neoplasia of the conjunctiva and cornea: is surgery necessary? // Indian J. Opthalmol. 2018. 66. (1). 55–60.
- 16. Costa M.B., Picon P.D., Sander G.B., Cuni H.N., Silva C.V., Meireles R.P., Góes A.C.M.A., Batoreu N.M., Maia M.L.S., Albuquerque E.M., Matos D.C.S., Saura P.L. Pharmacokinetics comparison of two pegylated interferon alfa formulations in healthy volunteers // BMC Pharmacol. Toxicol. 2018. 19. (1). 1–1.
- 17. Deuter C.M., Gelisken F., Stubiger N. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases // Ocul. Immunol. Inflamm. 2011. 19. (3). 216–218.
- 18. Deuter C.M., Kotter I., Gunaydin I., Stubinger N., Doycheva D., Gierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis // Br. J. Ophthalmol. 2009. 93. 906–913.
- 19. Erdem U., Kerimoglu H., Gundogan F.C., Dagli S. Treatment of Mooren's ulcer with topical administration of interferon alfa 2a // Ophthalmology. 2007. 114. (3). 446–449.
- 20. Foster G.R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b // Drugs. 2010. 70. (2). 147–165.
- 21. Ganapathy P.S., Plesec T., Singh A.D. Conjunctival squamous papilloma refractory to interferon  $\alpha$ -2b in a patient on systemic immunosuppression (tacrolimus) // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2017. 6. 1–3.

- 22. Garip A., Schaumberger M.M., Wolf A., Herold T.R., Miller C.V., Klingenstein A., Schebitz-Walter, Hintschich C.R. Evaluation of a short-term topical interferon a-2b treatment for histologically proven melanoma and primary acquired melanosis with atypia // Orbit. 2016. 35. (1). 29–34.
- 23. Gillies M.C., Garrett S.K., Shina S.M., Morlet N., Taylor H.R. Topical interferon alpha 2b for corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy. The Melbourne Excimer Laser Group // J. Cataract Refract. Surg. 1996. 22. (7). 891–900.
- 24. *Gupta P.C., Ram J.* Comparative evaluation of tacrolimus versus interferon alpha-2b eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis: a randomized, double-masked study // Cornea. 2017. 36. (6). 675–678.
- 25. *Holds J., Buchanan A., Hanson R.* Intralesional interferon-α for the treatment of bilateral conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // Pediatr. Blood Cancer. 2012. 59. (1). 176–178.
- 26. Hruska M., Wang X., Chan P., Ahmad A., Freeman J., Horga M.A., Hillson J., Kansra V., Lopez-Talavera J.C. Derivation of Phase 3 dosing for peginterferon lambda-1a in chronic hepatitis C, Part 2: Exposure-response analyses for efficacy and safety variables // J. Clin. Pharmacol. 2015. 55. (1). 73–80.
- 27. *Huerva V., Manques I.* Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2ab // J. Fr. Ophthalmol. 2008. 31. (3). 317–325.
- 28. *Ikeda T., Sato K., Tokuyama T.* Interferon alfa therapy against metastatic iris tumor of renal cell carcinoma // Arch. Ophthalmol. 2000. 118. (6). 846–847.
- 29. Invernizzi A., Iannaccone F., Marchi S., Mastrofilippo V., Coassin M., Fontana L., Salvarani C., McCluskey P., Cimino L. Interferon alpha-2a for the treatment of post-infectious uveitis secondary to presumed intraocular tuberculosis // Ocul. Immunol. Inflamm. 2018. 22. 1–8.
- 30. Kaliki S., Singh S., Iram S., Tripuraneni D. Recombinant interferon alpha 2b for ocular surface squamous neoplasia: an efficient and cost-effective treatment modality in Asian Indian patients // Indian J. Ophthalmol. 2016. 64. (10). 702–709.
- 31. Kikuchi I., Kase S., Ishijima K., Ishida S. Longterm follow-up of conjunctival melanoma treated with topical interferon alpha-2b eye drops as adjunctive therapy following surgical resection // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017. 255. (11). 2271–2276.
- 32. Kusumesh R., Ambastha A., Sinha B., Kumar R. Topical Interferon a-2b as a single therapy for primary ocular surface squamous neoplasia // Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila). 2015. 4. (5). 279–282.
- 33. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type i and type III interferons // Immunity. 2019. 50. (4). 907–923.
- 34. Leibovitch I., Loewenstein A., Alster Y., Rosenblatt I., Lazar M., Yassur Y., Rubinstein A.

- Interferon alpha-2a for proliferative diabetic retinopathy after complete laser panretinal photocoagulation treatment // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2004. 35. (1). 16–22.
- 35. Lewczuk N., Zdebik A., Bogusławska J. Interferon alpha 2a and 2b in ophthalmology: A review // J. Interferon Cytokine Res. 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.1089/jir.2018.0125.
- 36. *Maleki A., Aghaei H., Lee S.* Topical interferon alpha 2b in the treatment of refractory pseudophakic cystoid macular edema // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2018. 10. 203–205.
- 37. Mercado C.L., Pole C., Wong J., Batlle J.F., Roque F., Shaikh N., Murillo J.C., Galor A., Karp C.L. Surgical versus medical treatment for ocular surface squamous neoplasia: A quality of life comparison // Ocul. Surf. 2019. 17. (1). 60–63.
- 38. *Minkovitz J.B., Pepose J.S.* Topical interferon alpha-2a treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medications in an immunosuppressed patient // Cornea. 1995. 14. (3). 326–330.
- 39. Moon C.S., Nanji A.A., Galor A., McCollister K.E., Karp C.L. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: A cost comparison // Ophthalmology. 2016. 123. (3). 497–504.
- 40. *Oray M., Onal S., Uludag G., Akbay A.K., Tugal-Tutkun I.* Interferon alpha for the treatment of cystoid macular edema associated with presumed ocular tuberculosis // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2017. 33. (4). 304–312.
- 41. *Pagan Carrasco S., Arranz Maestro D.* Topical interferon alpha-2B topic as the first therapeutic option in a clinical case of conjunctival intraepithelial neoplasia // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2017. 92. (9). 442–446.
- 42. Patel H., Jeang L.J., Shah A., Espana E.M., Margo C.E. Widespread ocular surface squamous neoplasia treated with topical interferon alpha-2b // Ocul. Oncol. Pathol. 2018. 4. (5). 298–303.
- 43. *Plskova J., Greiner K., Forrester J.V.* Interferonalpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis // Am. J. Ophthalmol. 2007. 144. (1). 55–61.
- 44. *Qian Z., Fardeau C., Cardoso J.N., Jellab B., Fan X., LeHoang P.* Effect of interferon a2a in cystoid macular edema due to intraocular infection // Eur. J. Ophthalmol. 2015. 25. (5). 431–436.
- 45. Singh M., Gautam N., Gupta A., Kaur M. Interferon alfa-2bin the management of recurrent conjunctival papillomatosis // Indian J. Ophthalmol. 2016. 64. (10). 778–780.
- 46. Singh M., Gautam N., Kaur M. Role of topical interferon alpha-2b in «mitomycin-C-resistant» ocular surface squamous neoplasia: our preliminary findings // Int. Opthalmol. 2019. 39. (2). 295–301.
- 47. Tan J.C., Tat L.T., Coroneo M.T. Treatment of partial limbal stem cell deficiency with topical

interferon a-2b and retinoic acid // Br. J. Ophthalmol. 2016. 100. (7). 944–948.

- 48. *Viani G.A., Fendi L.I.* Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: a systematic review // Arq. Bras. Oftalmol. 2017. 80. (2). 131–136.
- 49. *Wilhelmus K.R.* Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. 1. ID CD002898.
- 50. Yalcinbayir O., Yucel A.A., Kaderli B., Gelisken O. Subconjunctival interferon a-2a application in a case with serpiginous choroidopathy // Retin. Cases Brief Rep. 2009. 3. (2). 214–217.
- 51. Zarei-Ghanavati M., Mousavi E., Nabavi A., Latifi G., Mehrjardi H.Z., Mohebbi M., Ghassemi H., Mirzaie F., Zare M.A. Changes in vivo confocal microscopic findings of ocular surface squamous neoplasia during treatment with topical interferon alfa-2b // Ocul. Surf. 2018. 16. (2). 235–241.

#### INTERFERONS AND EYE DISEASES

#### Nikolay Andreevich KIKHTENKO<sup>1</sup>, Pavel Gennad'evich MADONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Vision center "Doctor Linz"», Ltd. 630005, Novosibirsk, Krylov str., 63

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The review contains an analysis of the medical use of interferons – a group of signaling protein molecules that have antiviral, antitumor, and immunomodulatory activity – in ophthalmic practice. Interferons have a wide spectrum of action, including antiviral, immunomodulatory, antitumor and other types of activity. This provides a great potential for interferon use in ophthalmology, both in combination and as a first-line therapy for conjunctival papillomatosis, squamous cell neoplasia, conjunctival melanoma, keratitis caused by the herpes simplex virus, uveitis, geographical choriopathy, cystic and diabetic macular edemas, etc. There are considered mechanism of action, dosing regimens, side effects of using interferons and such their solutions as use of newly discovered interferon lambda and interferon pegylation. In contrast to the ubiquitous expression of the IFN- $\alpha$  receptor, IFN- $\lambda$  receptor is determined mainly in the epithelial cells of the mucous membranes and skin keratinocytes, which provides a more targeted effect of the drugs. Modifying the properties of biologically active substances by combining them with low molecular weight carriers, for example, polyethylene glycol molecules (PEG), leads to a decrease in the therapeutic dose of the drug and an increase in the selectivity of its action due to changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

Key words: interferons, clinical use, immunobiological therapy, antiviral therapy, ophthalmology.

Kikhtenko N.A. – ophthalmologist, e-mail: kolyando@gmail.com

Madonov P.G. – doctor of medical sciences, head of the Department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, e-mail: pmadonov@yandex.ru

УДК 617.735-053.32-08:614.2(470.56)

# ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ ОРЕНБУРГСКОГО ФИЛИАЛА МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» им. АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА И ОРЕНБУРГСКОГО ОБЛАСТНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА В БОРЬБЕ С РЕТИНОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННЫХ

#### Александр Дмитриевич ЧУПРОВ, Елена Константиновна МАЛЬГИНА

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н.Федорова Минздрава России, Оренбургский филиал 460052, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

Цель исследования – повышение эффективности оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи детям г. Оренбурга и Оренбургской области. Материал и методы. Разработан алгоритм оказания специализированной помощи детям с ретинопатией недоношенных. С приобретением педиатрической ретинальной камеры «RetCam3» появилась возможность проведения динамического скрининга и мониторинга детей, родившихся раньше срока и входящих в группу риска по ретинопатии недоношенных. Осмотр был показан детям, входящим в группу риска (гестационный возраст менее 35 недель, вес при рождении до 2500 г). Сроки проведения осмотра глазного дна варьировали от 3 до 7 недель после рождения, что зависело от соматического состояния ребенка. Количество осмотров на 3-4-й неделе жизни составило 63 %, на 5-6-й неделе - 29 %, на 6-7-й неделе - 8 %. Скрининговые осмотры осуществлялись в условиях перинатального центра с интервалами, в зависимости от стадии ретинопатии недоношенных: преретинопатия, I и II стадии – от 1 до 2 недель, III стадия и более тяжелые – от нескольких дней до недели. Результаты и их обсуждение. За 6 мес. проведено 60 первичных осмотров, лазерное лечение выполнено 13 пациентам (21,7 %). У всех детей после лазерного лечения наблюдалась положительная динамика, свидетельствующая о высокой эффективности разработанного алгоритма помощи детям с ретинопатией недоношенных, являющегося профилактикой слепоты и слабовидения с детства. Повторный мониторинг после лазеркоагуляции проводился через 2, 4 и 8 недель. Заключение. Скрининг способствует выявлению ретинопатии недоношенных на самом раннем этапе, с помощью ретинальной камеры осуществляется динамическое мониторирование изменений глазного дна, что способствует своевременному проведению лазерного лечения. Разработанный алгоритм повышает качество оказания специализированной помощи преждевременно родившимся детям с риском развития ретинопатии недоношенных и, соответственно, способствует улучшению качества их жизни.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, ретинальная камера, лазеркоагуляция, «RetCam3», экстраретинальная пролиферация.

Преждевременно родившиеся дети составляют 3–16 % от всех новорожденных. По данным Госкомстата РФ, частота рождения детей с низкой массой тела в России составляет 4,0–7,3 % от общего числа родившихся. Ежегодное увеличение рождения детей с очень низкой (ОНМТ) и особенно с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), требующих особого режима выхаживания, ведет к повышению риска развития ретинопатии недоношенных [6]. За 2015–2017 гг. в Оренбургской области преждевременные роды составили 1500–1800 случаев ( $\approx 6$  % от общего числа рожденных детей). Ретинопатия недоношенных — тяжелое вазопролиферативное забо-

левание, поражающее сетчатку недоношенного ребенка. Основными факторами, обусловливающими развитие и прогрессирование ретинопатии недоношенных, являются гестационный возраст и масса тела новорожденного, определяющая степень его недоношенности [1, 3, 8, 9].

DOI: 10.15372/SSMJ20190319

С учетом ежегодного роста числа недоношенных существует крайне важная необходимость в своевременном специализированном офтальмологическом осмотре таких детей для выявления ретинопатии недоношенных, так как активный период заболевания начинается с 3—5-й неделе после рождения. Благоприятный исход наблюдается в 70—85 % случаев. Прогрессирующие фор-

**Чупров А.Д.** — д.м.н., проф., директор филиала, e-mail: nauka@ofmntk.ru **Мальгина Е.К.** — врач-офтальмолог, e-mail: malginaek@yandex.ru

мы заболевания достигают пороговой стадии уже к 6–8-й неделе, поэтому отсутствие своевременного раннего скрининга приводит к необратимым осложнениям [2, 4].

Ретинопатия недоношенных – одна из патологий органа зрения у детей, ведущих к слепоте и инвалидизации. Своевременность ее диагностирования снижает риск развития осложнений со стороны органа зрения до минимального значения. Отсутствие необходимого оборудования в перинатальных центрах приводит к несвоевременному выявлению заболевания, зачастую на необратимых стадиях [5,7].

Цель исследования — повышение эффективности оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных г. Оренбурга и Оренбургской области.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С мая 2018 г. в Оренбургском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» создан алгоритм оказания офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных совместно с Оренбургским областным перинатальным центром. Предварительно была подготовлена материально-техническая база и закуплена педиатрическая ретинальная система «RetCam3» («Clarity Medical Systems Inc.», США). Проведено обучение специалистов детского и лазерного отделений, а также анестезиологов Оренбургского филиала на базе Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». Организована встреча руководящего звена двух клиник для определения алгоритма оказания помощи детям с ретинопатией недоношенных, а также проведена беседа с неонатологами и реаниматологами, работающими в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

Осмотр был показан детям, входящим в группу риска (гестационный возраст менее 35 недель, вес при рождении до 2500 г), сроки его проведения варьировали от 3 до 7 недель после рождения, что зависело от соматического состояния ребенка. Скрининговые осмотры глазного дна осуществляли в условиях перинатального центра с интервалами в зависимости от стадии ретинопатии недоношенных: преретинопатия, I и II стадии – от 1 до 2 недель, III стадия и более тяжелые – от нескольких дней до недели. Осмотр проводили в кабинете катамнеза, оснащенном всем необходимым оборудованием, включая ретинальную камеру и бинокулярный микроскоп.

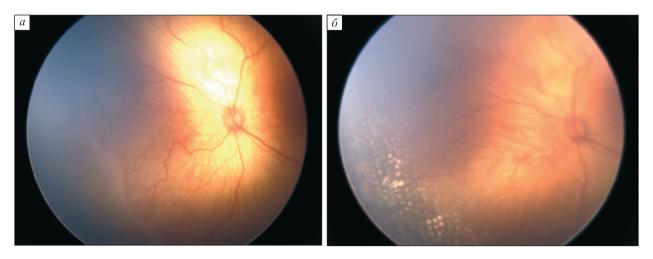
При прогрессировании заболевания и необходимости проведения лазеркоагуляции аваскулярной сетчатки в дальнейшем тактику определяли совместно с неонатологами. В первую очередь

исходили из тяжести общесоматического состояния ребенка и срочности проведения операции. Если состояние ребенка позволяло, то на реанимобиле его транспортировали в Оренбургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза», где в палате интенсивной терапии выполняли лечение с использованием лазера для фотокоагуляции сетчатки «Supra SCAN» («Quantel Medical», Франция), после которого ребенок был доставлен обратно в перинатальный центр для дальнейшего наблюдения. Если же в связи с тяжелым общесоматическим состоянием и наличием сопутствующей патологии ребенка было невозможно транспортировать в филиал, то лазеркоагуляцию проводили в отделении реанимации новорожденных на базе перинатального центра с использованием офтальмологического лазера «PurePoint<sup>TM</sup>» («Alcon», США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Необходимость разработки алгоритма осмотра недоношенных детей связана с недостаточным оснащением и отсутствием специализированных кадров в перинатальных центрах. Нами обеспечена транспортировка ретинальной камеры в кабинет катамнеза и производится еженедельный выезд специалиста Оренбургского филиала для проведения скрининга и мониторинга. За 6 мес. осмотрено 60 детей (26 девочек и 34 мальчика) весом при рождении до 2500 г (от 550 до 1750 г), гестационный возраст менее 35 недель. Скрининговые осмотры на 3–4-й неделе жизни выполнены 63 % детей, на 5–6-й неделе — 29 %, на 6–7-й неделе — 8 %.

Следует отметить, что до появления ретинальной камеры в перинатальном центре лазеркоагуляция сетчатки проводилась в среднем трем пациентам в год. С созданием нового алгоритма оказания помощи детям с ретинопатией недоношенных значительно возросло качество и количество осмотров, следовательно, участились случаи выявляемости данной патологии. И, как результат нашей деятельности, за 6 месяцев лазеркоагуляция аваскулярной сетчатки проведена 13 детям (21,7 %) со 2–3-й стадией активной ретинопатии недоношенных. У всех детей после лазерного лечения наблюдалась положительная динамика (рисунок), свидетельствующая о высокой эффективности разработанного алгоритма помощи детям с ретинопатией недоношенных, что является профилактикой слепоты и слабовидения с детства. Немаловажную роль играла беседа офтальмолога и неонатолога с родителями о тяжести состояния патологического процесса и срочности проведения лазерного лечения.



**Рис**. Пациент Р., срок гестации 26 нед., вес при рождении 550 г, до лазеркоагуляции сетчатки (а) и через 1 месяц (постконцептуальный возраст 34 недели) после нее (б)

Мониторинг после операции проводился через 2, 4 и 8 недель в кабинете катамнеза перинатального центра. Дальнейшее наблюдение прооперированных детей планируется в стенах филиала. В будущем по результатам мониторинга будут исследованы и доложены отдаленные результаты.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработанный алгоритм способствует повышению качества оказания специализированной помощи детям с риском развития ретинопатии недоношенных и, соответственно, улучшению качества жизни таких детей. Активный скрининг и динамический мониторинг способствует своевременному направлению детей с ретинопатией недоношенных в специализированный офтальмологический центр для проведения лазерного лечения, в случае тяжелого общесоматического состояния ребенка необходимое лазерное оборудование и специалист доставляются в перинатальный центр. Так как в мире неуклонно растет число преждевременно рожденных детей, необходимо совершенствовать офтальмологическую помощь, как профилактические скрининговые мероприятия, так и реабилитационное лечение детей, наблюдение которых должно быть пожизненным, что позволит предотвратить возникновение поздних осложнений. Но стоит помнить, что сопутствующая патология и остаточные изменения также влияют на прогноз и исход данной патологии.

#### конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Терещенко А.В., Чухраев А.М. Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных. М.: Офтальмология, 2016. 234 с.
- 2. Сметанкин И.Г., Богданов Г.С. Ретинопатия недоношенных: учеб. методич. пособие. Нижний Новгород, 2013. 14 с.
- 3. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Апрель, 2013. 104 с.
- 4. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Денисова Е.В. Проблемы и перспективы профилактического лечения ретинопатии недоношенных // Вестн. офтальмологии. 2005. 121. (2). 38–41.
- 5. Сайдашева Э.И., Азнабаев М.Т., Ахмадеева Э.Н. Ретинопатия недоношенных детей. Уфа, 2000. 180 с.
- 6. *Сайдашева Э.И.* Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатии недоношенных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
- 7. Sorge A.J. van, Schalij-Delfos N.E., Kerkhoff F.T. Reduction in screening for retinopathy of prematurity through risk factor adjusted inclusion criteria // Br. J. Ophthalmol. 2013. 97. (9). 1143–1147.
- 8. *Seiberth V., Lindercamp O.* Risk factor in retinopathy of prematurity // Br. J. Ophthalmol. 2000. 214. 131–135.
- 9. *Zin A.*, *Gole G.A.* Retinopathy of prematurity-incidence today // Clin. Perinatol. 2013. 40. (2). 185–200.

## THE EXPERIENCE OF ORGANIZING COLLABORATIVE WORK OF ORENBURG BRANCH OF S. FYODOROV EYE MICROSURGERY FEDERAL STATE INSTITUTION AND ORENBURG REGIONAL PERINATAL CENTRE FOR THE CONTROL OF RETINOPATHY OF PREMATURITY

#### Alexandr Dmitrievich CHUPROV, Elena Konstantinovna MALGINA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Orenburg Branch 460052, Orenburg, Salmyshskaya str., 17

The purpose of the study is to increase the efficiency of delivering high-tech eye care to the infants of Orenburg and the Orenburg region. Material and methods. An algorithm has been developed to deliver specialized care for retinopathy of prematurity. Recently purchased «RetCam3» pediatric retinal camera made it possible to conduct dynamic screening and monitoring of preterm infants who were prematurely born at risk of retinopathy. The examination was prescribed to children at risk (gestation age up to 35 weeks, birth weight up to 2500 g). The time frame for fundoscopy varied from 3 to 7 weeks after birth depending on the infant physical condition. The number of examinations at 3th-4th weeks of life was 63 %, at 5th-6th weeks - 29 %, at 6th-7th weeks - 8 %. Screening examinations were carried out in the perinatal centre with intervals, depending on the stage of retinopathy of prematurity: preretinopathy, stage I and II from 1 to 2 weeks, III and more severe stages from several days to a week. 60 initial examinations were performed in 6 months, laser treatment was provided for 13 patients (21.7 %). Results and discussion. For 6 months, 60 initial examinations were performed; laser treatment was performed in 13 patients (21.7 %). We observed positive changes for all the infants after laser treatment, which proves high efficiency of the developed algorithm of treatment premature infants with retinopathy, which is the prevention of blindness and low vision from infancy. Repeated monitoring after laser coagulation was carried out after 2, 4 and 8 weeks. Conclusions. Thus, screening contributes to the identification of this pathology at an early stage, dynamic monitoring of the fundus changes is carried out using retinal camera, which contributes to timely laser treatment. The developed algorithm improves the quality of specialty care for premature infants at risk of developing retinopathy of prematurity, and, accordingly, improves the quality of their life.

**Key words:** retinopathy of prematurity, retinal camera, laser coagulation, «RetCam3», extraretinal proliferation.

**Chuprov A.D.** – doctor of medical science, professor, director, e-mail: nauka@ofmntk.ru **Malgina E.K.** – ophthalmologist, e-mail: malginaek@yandex.ru

# МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### Александр Григорьевич ЗАБОЛОТНИЙ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Краснодарский филиал 350012 г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6

Цель исследования – проведение направленного аналитического обзора законодательной и нормативно-правовой базы (НПБ), специальной литературы по нормативно-правовому регламентированию (НПР) и обеспечению медико-организационной деятельности (МОД) отраслевой и региональной офтальмологической службы (ОфтСл), медицинских организаций (МО) государственной системы здравоохранения России (далее системы здравоохранения). Материал и методы. Изучена федеральная законодательная база, НПБ на официальных интернет-сайтах правительства, Министерства здравоохранения (МЗ) РФ, органов управления здравоохранением (ОУЗ) субъектов РФ, включая подзаконные нормативно-правовые акты. Проведен аналитический обзор профильной периодической литературы по НПР и обеспечению МОД отраслевой и региональной ОфтСл, МО отрасли. Применялись библиографический, информационно-аналитический методы, метод экспертной оценки, контент-анализ. Результаты и их обсуждение. Современная НПБ по обеспечению МОД отраслевой и региональной ОфтСл, МО системы здравоохранения представлена более чем ста действующими документами – приказами, постановлениями и распоряжениями, методическими рекомендациями МЗ РФ и ОУЗ субъектов РФ, несколькими сотнями приложений. Установлено, что первичная нормативно-правовая основа деятельности ОфтСл – Порядки оказания медицинской помощи (МП) населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты взрослым и детям; Требования и методические рекомендации по организации и обеспечению МОД МО отрасли (приказы МЗ РФ № 132н от 27.02.2016, № 358 от 08.06.2016, № 182 от 20.04.2018). Стандарты оказания МП и клинические рекомендации вспомогательны. Заключение. Анализ нормативно-правового обеспечения МОД ОфтСл трехуровневой системы здравоохранения с 2012-2014 гг. по настоящее время показал, что законодательная и нормативно-правовая основа по НПР и обеспечению МОД отраслевой и региональной ОфтСл отрасли в целом создана. Основные установленные недостатки: отсутствие единого концептуального подхода и обязательного нормативно-правового медико-организационного механизма обеспечения и конечной реализации, декларируемого регламентами, в частности, ресурсного обеспечения деятельности региональной ОфтСл.

**Ключевые слова:** региональная офтальмологическая служба, нормативно-правовая база, ресурсное обеспечение здравоохранения, офтальмологическая помощь.

Осуществление права человека на поддержание здоровья через медицинский уход и необходимое социальное обслуживание, достигаемое надлежащим жизненным уровнем, — задача государств-членов ООН (Всеобщая декларация прав человека, ст. 25 [1]). Право каждого гражданина РФ на охрану здоровья и бесплатную медицинскую помощь закреплено Конституцией России 1993 г., ст. 41 [5]. Правовые, организационные и экономические принципы (основы) отношений в

сфере охраны здоровья граждан в РФ с 2012 г. регулирует Федеральный закон (ФЗ) от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [17]. Настоящим ФЗ определяются, в том числе, полномочия и ответственность органов государственной власти регионов — субъектов РФ и органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья, а также права и обязанности медицинских организаций (МО) и медицинских работ-

**Заболотний А.Г.** – к.м.н., доцент, зав. научным отделом, доцент кафедры глазных болезней, e-mail: nok@mail.ru, ORCIID ID: orcid.org/0000-0002-6022-1708

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России 350063 г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

ников при осуществлении деятельности в сфере здравоохранения. Нормативно-правовое обеспечение медико-организационной деятельности (МОД) отраслевой и региональной офтальмологической службы (ОфтСл), МО государственной и муниципальной систем здравоохранения России (далее системы здравоохранения), по профилактике, раннему выявлению и оказанию медицинской помощи (МП), включая высокотехнологичную МП, населению РФ с заболеваниями органа зрения, его придаточного аппарата и орбиты, регламентируется отраслевыми нормативноправовыми документами: приказами, постановлениями, распоряжениями, инструкциями и т.п. Минздрава России, субъектовых органов управления здравоохранением.

Выполнение основной цели деятельности ОфтСл – оказание офтальмологической помощи (ОфтП) населению региона надлежащего качества в рамках Программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам МП (ПГГ) – в условиях, когда ресурсы здравоохранения ограничены, достигается оптимизацией управления и использования последних [33, 38]. Достижения корреляции необходимого и имеющегося материально-технического и технологического, кадрового и финансового ресурсов с высокой квалификацией его использования - наиболее оптимальный вариант [6, 32, 37]. Вышеизложенные факторы и определяют необходимость обладания нормативно-правовыми компетенциями в многоаспектных вопросах ресурсного обеспечения деятельности ОфтСл субъекта РФ. Цель настоящего исследования – проведение направленного аналитического обзора законодательной и нормативно-правовой информационной базы данных, специализированной литературы по нормативноправовому регламентированию (НПР) и обеспечению медико-организационной деятельности отраслевой и региональной офтальмологической службы, МО системы здравоохранения России.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучена федеральная законодательная, нормативно-правовая база на официальных интернет-сайтах правительства, Министерства здравоохранения (МЗ) РФ и смежных ведомств, администрации и органов управления здравоохранением субъектов РФ; информационная справочно-правовая система КонсультантПлюс, включающая подзаконные нормативно-правовые акты. Также проведен аналитический обзор специализированной периодической литературы по НПР и обеспечению МОД отраслевой и региональной ОфтСл, МО системы здравоохране-

ния России. Применялись библиографический, информационно-аналитический методы, метод экспертной оценки, выполнен контент-анализ изучаемых материалов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖЛЕНИЕ

Система государственного и муниципального здравоохранения РФ – отрасль народного хозяйства страны, по виду производственно-экономической деятельности в наибольшей степени относится к административной, входит в группу отраслей услуг и представляет собой совокупность МО, предприятий, находящихся в ведении единого федерального министерства правительства РФ и региональных органов управления здравоохранением субъектов РФ. Медицинская деятельность специализированных служб, МО, ее структурных подразделений и врачей-специалистов регламентируется, организуется, обеспечивается и осуществляется при участии, под наблюдением и контролем государственных и местных органов управления здравоохранением. Системообразующие производственные факторы, определяющие эффективность функционирования системы здравоохранения и результативность медицинской деятельности: организационные непрерывное повышение качества организационной системы, формирование и развитие инфраструктуры отрасли; материальные – ресурсы здравоохранения, используемые в процессах обеспечения и оказания МП населению РФ [4].

Основными законодательными и нормативно-правовыми актами - распоряжениями, постановлениями Правительства РФ, приказами МЗ РФ, приведенными ниже в хронологическом порядке их выхода, с учетом региональной специфики, типа и уровня МО [3]; регламентируется организация трехуровневой ОфтСл в сети МО систем здравоохранения в субъектах РФ для оказания населению России плановой ОфтП – первичной специализированной медико-санитарной помощи (ПСМСП), специализированной, включая высокотехнологичную МП, а также скорой специализированной. В первую очередь к ним относятся: распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"» [19] и последующие редакции, обновляемые постановлениями в 2014, 2017 гг. – Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"» [18]; приказ МЗ РФ от 29.12.2012 № 1706 (ред. от 13.02.2013) «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий ("дорожных карт") "Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации"» [22]; приказ МЗ РФ от 06.08.2013 № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» [24]; приказ МЗ РФ от 27.02.2016 № 132н «О Требованиях к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения исходя из потребностей населения» (далее Требования) [13]; приказ МЗ РФ от 08.06.2016 № 358 «Об утверждении методических рекомендаций по развитию сети медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения» [21]; приказ МЗ РФ от 20.04.2018 № 182 «Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения» [20]. В качестве примера локального приказа регионального органа управления здравоохранением в субъекте РФ можно привести приказ МЗ Краснодарского края от 22 февраля 2013 г. № 705 «Об утверждении перечней медицинских организаций Краснодарского края, отнесенных к 1, 2 и 3 уровням оказания медицинской помощи» [25].

Здравоохранение развитых стран мира, включая Россию, является одной из наиболее ресурсоемких отраслей хозяйства [31]. Основополагающий нормативный документ, регламентирующий организацию, вопросы ресурсного обеспечения и деятельность ОфтСл в целом – «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты» (далее Порядок) [28]. Значимость Порядка в деятельности ОфтСл при оказании ОфтП определяется устанавливаемыми и представленными в приложениях к настоящему Порядку № 1-17 правилами, видами и условиями, нормативами штатного расписания МО всей государственной и муниципальной структуры ОфтСл отрасли, стандартами оснащения офтальмологических подразделений и кабинетов в МО и пр.

Одно из приоритетных направлений развития отечественного здравоохранения — повышение качества оказания ПСМСП на территории РФ, включая офтальмологическую — І этап деятельности ОфтСл систем здравоохранения в субъектах РФ. «Положением об организации оказания ПМСП взрослому населению», приложениями к нему [27], коррелирующими с ним разделами Порядка регулируются правила организации оказания офтальмологической ПСМСП, осу-

ществляемой в МО и их структурных подразделениях независимо от формы собственности. Исполнение этих двух нормативно-правовых актов органами управления здравоохранением, ОфтСл субъектов РФ направлено и может обеспечить ОфтСл условия оказания, а населению региона, в конечном итоге, сделать доступным получение первичной ОфтП надлежащего качества. На практике в регионах, к сожалению, осуществление целого ряда мероприятий законодательно прописанного комплекса ресурсного обеспечения оказания в МО I уровня офтальмологической ПСМСП населению России затруднено и имеет значимые проблемы [2, 7, 8].

По результатам выполненного анализа в обобщенном варианте существенно не различающихся между собой вариаций, классификации структуры ресурсов здравоохранения могут быть представлены в виде следующих основных групп ресурсов офтальмологической службы: материальные, трудовые, финансовые и информационные. Включение в этот перечень такой группы ресурсов здравоохранения, как природные, выделяемой рядом авторов, представляется нецелесообразным из-за ее малой значимости в обеспечении оказания ОфтП. Направленность данной работы – расширение нормативно-правовых компетенций в разделе медико-организационных основ ресурсного обеспечения региональной ОфтСл субъектов РФ в большей степени у руководящих сотрудников среднего звена - главных внештатных специалистов-офтальмологов субъектов и муниципалитетов РФ, заместителей руководителей профильных МО, руководителей офтальмологических структурных подразделений МО, но также и у практикующих врачей-офтальмологов. Это позволяет нам не останавливаться подробно на таких классификационных критериях, как степени заменяемости, воспроизводства и распространения, объектовой принадлежности – собственные, заемные и пр., которые в меньшей степени определяют медико-организационные основы ресурсного обеспечения процесса оказания ОфтП. В данной работе представлены нормативно-правовые аспекты медико-организационные основ материального и кадрового ресурсов обеспечения региональной ОфтСл в РФ.

В группе материальных ресурсов, наиболее характеризующих состояние оснащения и определяющих возможности региональной ОфтСл, профильных МО и структурных подразделений многопрофильных МО, традиционно выделяют следующие подгруппы. Основные фонды — здания и сооружения (пассивная часть), медицинское оборудование/аппараты (активная часть). Оборотные фонды — одноразовые медицинские

изделия, материалы и инструментарий, медикаменты. Порядок учета основных средств регламентируется приказами министерства финансов РФ для государственных (муниципальных) учреждений [26, 30] и юридических лиц [23].

Пассивная часть основных фондов материальных ресурсов, здания и сооружения поликлиник, клинико-диагностических центров и больниц, их число, является ресурсно-материальной базой, составляющей и формирующей сеть МО – ее структуру соответственно уровням и этапам оказания МП [21]. Неразрывно с сетью МО, с мощностью ее инфраструктуры связано обеспечение медико-организационных условий для оказания ОфтП амбулаторно, в поликлиниках и клинико-диагностических центрах и с использованием специфичного для медицинской отрасли материально-организационного ресурса – коечного фонда для оказания МП в стационарных условиях или в условиях дневных стационаров. Определение краткосрочной текущей и долгосрочной перспективной потребности региональной системы здравоохранения субъекта РФ в материальном ресурсе – мощности МО, числе кабинетов (рабочих мест) для специалистов поликлиник, коечном фонде профильных подразделений, включая офтальмологические, например, при формировании территориальной программы государственных гарантий, регламентируется федеральными и локальными нормативно-правовыми актами. К первоосновным документам можно отнести ранее приводимые Требования и методические рекомендации [13, 20, 21] и регулярно обновляемые постановления правительства и информационные письма МЗ РФ [11, 12, 14, 15].

Активная часть основных фондов материальных ресурсов - материально-технические (медицинское оборудование/аппараты), а также медико-технологические ресурсы (медицинские технологии), определяется государством при реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» [9] как один из значимых факторов ресурсного обеспечения возможности получения населением России МП надлежащего качества. Современная офтальмология относится к одной из самых техногенных медицинских специальностей, поэтому уровень качества оказания ОфтП напрямую зависит от ресурсного материальнотехнического оснащения и медико-технологического обеспечения ОфтСл. Соответствие передовому уровню развития медицинской науки и практики, своевременная реновация активной части основных фондов материальных ресурсов должны регулироваться НПР – медико-организационным механизмом ресурсного обеспечения системы здравоохранения, и законодательно поддерживаться обязательностью исполнения регламентов укомплектованности медицинским оборудованием в соответствии с табелями оснащения, детально изложенных в профильных Порядках оказания МП. Дополнительными нормативноправовыми актами и информативными источниками, содержащими сведения о необходимом материально-техническом и медико-технологическом ресурсном обеспечении профилактической и лечебно-диагностической деятельности отраслевой и региональной ОфтСл, в том числе для принятия медико-организационных решений, являются стандарты оказания ОфтП и клинические рекомендации, привязанные к нозологическим формам офтальмопатологии.

Именно в максимальном соответствии с последними медицинскими регламентами рекомендуется оказывать ОфтП населению на территории РФ [16] и оценивать качество ее оказания. К сожалению, во всех стандартах оказания МП, разработанных по большинству офтальмологических нозологий, только перечислены виды и частота предоставления медико-технологических ресурсов, обеспечивающих выполнение лечебнодиагностического процесса, медицинских технологий различной степени сложности, без указания используемого медицинского оборудования, например стандарт МП больным с катарактой (при оказании специализированной помощи)» [29]. В пока еще малочисленных клинических рекомендациях необходимое материально-техническое ресурсное обеспечение (применяемое медицинское оборудование) представлено в описательной форме, без привязки его к требованиям Порядка по оснащению МО в зависимости от уровня и места оказания МП [34, 35].

Состояние кадрового ресурса отрасли – медицинского персонала, как и техническое оснащение медицинской деятельности современными технологиями менеджмента здравоохранения признается ВОЗ одним из ключевых факторов, обеспечивающих и предопределяющих уровень развития системы здравоохранения любого государства. Одно из 9 направлений (подпрограммам) реализации Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» – приоритетный проект «Обеспечение здравоохранения квалифицированными специалистами ("Новые кадры современного здравоохранения")», срок реализации 2018–2025 гг. [18]. Основными количественными трудовыми показателями, характеризующими состояние медицинского кадрового ресурса отрасли, являются штатная обеспеченность - число штатных должностей, обеспечение врачами и средним медицинским персоналом (численность специалистов) и связанная с ней штатная укомплектованность, степень занятости и коэффициент совместительства (в %). Основные законодательные и нормативно-правовые акты, регламентирующие кадровый ресурс отраслевой и региональных ОфтСл, аналогичны организационно-методическому обеспечению предыдущих групп ресурсного обеспечения отрасли – Порядок, Регламент, ПГГ [11, 12]. Принятие окончательного решения о необходимом кадровом ресурсном обеспечении ОфтСл с учетом территориальных особенностей, уровня заболеваемости, доступности МП и пр. делегировано органам управления здравоохранения субъектов РФ, что отражено в территориальных ПГГ [23, 29].

Качественными трудовыми показателями организационно-методического обеспечения кадрового ресурса ОфтСл определяются число сертифицированных врачей-офтальмологов с правом на занятия медицинской деятельностью (основной критерий с 2015 г.) и число врачей, имеющих аттестационную квалификационную категорию по основной специальности с разбивкой на 3 степени. Запланированный уровень к 2025 г. до 100 % [18] первого качественного трудового показателя, числа сертифицированных врачейспециалистов, обеспечивается обязательностью прохождения медицинскими работниками раз в пять лет аккредитации как итога непрерывного последипломного образования [36]. Нормативноправовой регламент получения квалификационной категории [3, 10] – добровольность прохождения процедуры аттестации на ее присвоение, что снижает значимость данного регламента как трудового показателя, отражающего квалификационный уровень кадрового ресурса.

Таким образом, установлено, что первичной нормативно-правовой основой деятельности ОфтСл являются Порядки оказания МП населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты взрослым и детям; Требования и методические рекомендации по организации и обеспечению МОД МО отрасли (приказы МЗ РФ № 132H OT 27.02.2016, № 358 OT 08.06.2016, № 182 от 20.04.2018). Существующие стандарты оказания МП и клинические рекомендации лечения офтальмопатологии носят вспомогательный характер. Необходимо отметить, что, независимо от причин, неисполнение требований регламентирующих нормативно-правовых актов обеспечения в части любой составляющей ресурсной базы региональных ОфтСл отрасли, концентрация МО в административных центрах обусловливают возникновение внутри- и межрегиональных диспропорций в условиях выполнения офтальмологических услуг, снижение качества МП на всех трех уровнях ее оказания.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ нормативно-правового обеспечения раздела МОД ОфтСл в действующей трехуровневой системе здравоохранения с 2012–2014 гг. по настоящее время показал, что законодательная и нормативно-правовая основа в РФ по НПР и обеспечению МОД отраслевой и региональной ОфтСл, МО, их структурных подразделений, отрасли в целом создана. Основные установленные недостатки: отсутствие единого концептуального подхода и обязательного нормативно-правового медико-организационного механизма обеспечения и конечной реализации, декларируемого регламентами, в частности, ресурсного обеспечения деятельности ОфтСл в субъектах РФ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Потенциальные и явные конфликты интересов отсутствуют.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность администрации и сотрудникам Краснодарского и Новосибирского филиалов МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова МЗ РФ, способствовавшим публикации статьи в журнале.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Всеобщая декларация прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.1948) // Рос. газета. 05.04.1995. № 67.
- 2. Заболотний А.Г., Сахнов С.Н. Анализ медико-организационного и кадрового обеспечения офтальмологической помощи на уровне региона // Кубан. науч. мед. вестн. 2013. 137. (2). 69–72.
- 3. Заболотний А.Г. Региональный научно-образовательный офтальмологический кластер как форма интеграции медицинских организаций образования, науки и практики для обеспечения региона квалифицированным кадровым ресурсом // Качество. Инновации. Образование. 2016. 130. (3). 7–12.
- 4. *Ильина И.В.*, *Сидоренко О.В.* Понятие и классификация ресурсов процесса производства // Экон. анал.: теория и практика. 2008. (18). 38–42.
- 5. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ) // Собр. законодательства РФ. 04.08.2014. № 31. Ст. 4398.

- 6. Маев И.В., Купеева И.А., Сон И.М., Леонов С.А., Гажева А.В. Потребность Российской Федерации во врачебных кадрах // Менеджер здравоохранения. 2013. (10). 6–11.
- 7. *Нероев В.В.* Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации // Вестн. офтальмологии. 2014. (6). 8–12.
- 8. Нероев В.В. Состояние российской офтальмологической службы в свете проблем системы здравоохранения. URL: http://avo-portal.ru/events/reports/item/147-sostojanie-rossijskoj-oftalmologicheskoj-sluzhby (дата обращения: 22.04.2019).
- 9. О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года: распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р // Собр. законодательства РФ. 24.11.2008. № 47. Ст. 5489.
- 10. О Порядке и сроках прохождения медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационной категории: приказ МЗ РФ от 23.04.2013 г. № 240н // Рос. газета. 24.07.2013. № 160.
- 11. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов: постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 (ред. от 21.04.2018). URL: http://www.pravo.gov.ru (дата обращения: 11.06.2018).
- 12. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 // Собр. законодательства РФ. 17.12.2018. № 51. Ст. 8013.
- 13. О Требованиях к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения исходя из потребностей населения: приказ МЗ РФ от 27.02.2016 № 132н // Бюл. нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. 02.05.2016. № 18.
- 14. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 год: Информационное письмо Минздравсоцразвития РФ от 22.12.2011 № 20-2/10/1-8234. URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 14.01.2019).
- 15. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: письмо МЗ РФ от 21.12.2018 № 11-7/10/1-511. URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 14.01.2019).
- 16. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Ф3 от 21.11.2011 № 323-Ф3 //

- Собр. законодательства РФ. 28.11.2011. № 48. Ст. 6724.
- 17. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изм. и доп., вступ. в силу с 31.01.2019): ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2018). URL: http://www.pravo.gov.ru (дата обращения: 10.01.2018).
- 18. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 24.12.2018). URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info (дата обращения: 11.06.2018).
- 19. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р // Собр. законодательства РФ. 31.12.2012. № 53 (ч. 2). Ст. 8019.
- 20. Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения: приказ МЗ РФ от 20.04.2018 № 182. URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 24.06.2018).
- 21. Об утверждении методических рекомендаций по развитию сети медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения: приказ МЗ РФ от 08.06.2016 № 358. URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 12.09.2016).
- 22. Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации»: приказ МЗ РФ от 29.12.2012 № 1706 (ред. от 13.02.2013). URL: https://www.rosminzdrav.ru (дата обращения: 17.05.2017).
- 23. Об утверждении Методических указаний по бухгалтерскому учету основных средств: приказ Министерства финансов РФ от 13.10.2003 № 91н (ред. от 24.12.2010). URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 09.06.2017).
- 24. Об утверждении номенклатуры медицинских организаций: приказ МЗ РФ от 06.08.2013 № 529н // Рос. газета. 07.10.2013. № 224.
- 25. Об утверждении перечней медицинских организаций Краснодарского края, отнесенных к 1, 2 и 3 уровням оказания медицинской помощи: приказ МЗ Краснодарского края от 22.02.2013 г. № 705. URL: http://www.minzdravkk.ru/pages/bankdocs/detail.php?ELEMENT\_ID=9489 (дата обращения: 18.07.2016).
- 26. Об утверждении Плана счетов бухгалтерского учета бюджетных учреждений и Инструкции по его применению: приказ Министерства финан-

- сов РФ от 16.12.2010 № 174н (ред. от 31.03.2018). URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 19.12.2018).
- 27. Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению: приказ Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2012 № 543н // Бюл. нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. 24.12.2012. № 52.
- 28. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты: приказ МЗ РФ от 12.11.2012 г. № 902н // Рос. газета. Спецвыпуск. 11.04.2013. № 78/1.
- 29. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с катарактой (при оказании специализированной помощи): приказ Минздравсоцразвития РФ от 21.05.2007 № 349. URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 09.06.2017).
- 30. Об утверждении форм первичных учетных документов и регистров бухгалтерского учета, применяемых органами государственной власти (государственными органами), органами местного самоуправления, органами управления государственными внебюджетными фондами, государственными (муниципальными) учреждениями, и Методических указаний по их применению: приказ Министерства финансов РФ от 30.03.2015 № 52н (ред. от 17.11.2017). URL: http://www.consultant.ru (дата обращения: 19.12.2018).
- 31. Основы экономики здравоохранения / ред. Н.И. Вишняков. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 152 с.

- 32. Стародубов В.И., Флек В.О., Сон И.М., Леонов С.А., Матвеев Э.Н., Бантьева М.Н. Оценка эффективности Программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи // Менеджер здравоохранения. 2010. (2). 4–15.
- 33. Стародубов В.И., Флек В.О., Сон И.М., Леонов С.А., Матвеев Э.Н., Бантьева М.Н. Региональные модели медицинского обеспечения населения // Там же. (12). 8–13.
- 34. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. М.: Офтальмология, 2015. 32 с.
- 35. Диагностика и лечение первичной закрытоугольной глаукомы: федеральные клинические рекомендации. URL: avo-portal.ru/documents/fkr/v-razrabotke/0001\_Klinicheskie\_rekomendacii\_PZUG\_osn.docx (дата обращения: 22.04.2019).
- 36. Чухраев А.М., Ходжаев Н.С., Малюгин Б.Э., Дога А.В., Заболотний А.Г. Региональный офтальмологический кластер как основа ресурсного обеспечения процесса и процедуры аккредитации врачей // Вестн. офтальмологии. 2017. 133. (6). 5–9.
- 37. *Щепин В.О.* Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. медицины. 2013. 6. 24–28.
- 38. *Щепин О.П.* Региональные аспекты развития здравоохранения // Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. медицины. 2014. (5). 3-7.

#### MEDICAL AND ORGANIZATIONAL BASES OF THE RESOURCE SUPPORT OF THE REGIONAL OPHTHALMOLOGICAL SERVICE IN THE RUSSIAN FEDERATION: REGULATORY ASPECTS (REVIEW)

#### Alexandr Grigorievich ZABOLOTNIY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia, Krasnodar Branch 350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6

<sup>2</sup> Kuban State Medical University of Minzdrav of Russia 350063, Krasnodar, Mitrofan Sedin str., 4

The aim of the study was to conduct a directed analytical review of the legislative, regulatory and legal framework (RLF), of the special literature on the normative and legal regulation (NLR) and the provision of medical and organizational activities (MOA) of the sectoral and regional ophthalmological service (OphS), the medical establishment (ME) of the health system of Russia (HS). Material and methods. The federal legislative, RLF has been studied on the official websites of the government, the Ministry of Health (MH) of the Russian Federation ((RF), and the health administration authorities (HAA) of the federal subjects of RF, including subordinate regulatory and legal acts. An analytical review of the relevant periodical literature on NLR and the provision of MOA of the sectoral and regional OphS, ME industry has been carried out. Bibliographic, informational and analytical methods, expert assessment method, content analysis were used. Results and discussion. A modern RLF for the provision of MOA of the sectoral and regional OphS, MO of HS is represented by more 100 current documents - orders, decrees and directions, guidelines of MH RF and HAA of the subjects of RF, several hundreds of applications. It was established that the primary regulatory and legal basis for the activities of OphS is considered «Procedures for providing medical care (MC) to the population in case of diseases of the eye, its adnexa, and orbit for adults and children»; Requirements and guidelines for the organization and maintenance of MOA of MO branch (orders of MH of RF N 132H/27.02.2016, N 358/08.06.2016, N 182/20.04.2018). Standards for the provision of MC and clinical recommendations – auxiliary. Conclusion. Analysis of RLF support of OphS MOA in the current three-level HS, since 2012-2014 till present, has shown that the legislative and RLF on NLR and the provision of MOA of OphS the industry as a whole has been created. The main established shortcomings are the lack of a unified conceptual approach and compulsory RLF and medical-organizational mechanism for ensuring and final implementation, as declared by the regulations, in particular, resource support of the activities of regional OphS.

**Key words:** regional ophthalmological service, regulatory and legal framework, resource provision of health care, eye care.

**Zabolotniy** A.G. – candidate of medical sciences, associate professor, head of the scientific department, associate professor at the department of eye diseases, e-mail: nok@mail.ru, ORCIID ID: orcid.org/0000-0002-6022-1708

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИКАТОРОВ В СИСТЕМЕ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ И УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ МЕЛИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ АВТОНОМНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «НАШИОНАЛЬНЫЙ МЕЛИШИНСКИЙ ИССЛЕЛОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» им. АКАЛЕМИКА С.Н. ФЕЛОРОВА» **МИНЗДРАВА РОССИИ** 

Александр Михайлович ЧУХРАЁВ, Назрулла Сагдуллаевич ХОДЖАЕВ, Татьяна Витальевна БЕЛИКОВА

МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а

**Пель исследования** – оценить эффективность применения индикаторов качества в системе внутреннего контроля и управления в офтальмологической деятельности на примере ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России (Учреждения). Материал и методы. Определены значения индикаторов качества и проведено их сравнение в динамике за последние 5 лет работы Учреждения (индикаторы структуры, индикаторы технологических процессов, индикаторы результата). Фактические значения индикаторов вычислялись с использованием статистических принципов учета данных по структуре, медицинским технологическим процессам и достигнутым результатам. Целевые значения устанавливались по клиническим рекомендациям, результатам лучших практик, основанных на внедрении современных технологий медицины. Результаты и их обсуждение. Анализ характера изменений индикаторов структуры отражает позитивную динамику реализации потенциала лечебно-производственной деятельности Учреждения (за пятилетний период сократилась текучесть кадров, возросло число врачей и медицинских сестер, имеющих аттестационную категорию). Индикаторы медицинских технологических процессов демонстрируют стабильное повышение технологического уровня Учреждения (увеличилась доля имплантации торических, мультифокальных интраокулярных линз, микроинвазивных эндовитреальных вмешательств 25-27 G, внедрены фемтосекундные этапы сопровождения хирургии патологии роговицы и катаракты). После сравнительного анализа целевых и фактических показателей индикаторов результата проводилась оценка динамики показателей за пять лет, показавшая их рост. Заключение. Эффективность управления качеством и безопасностью медицинской помощи в Учреждении с применением системы динамической оценки и анализа индикаторов доказала свою эффективность ростом уровня количественно-качественных показателей медицинской деятельности за последние 5 лет.

Ключевые слова: индикаторы качества, качество медицинской помощи.

Индикаторы – числовые показатели, которые применяются с целью получения объективной информации о качестве медицинской помощи и косвенно отражают качество ее основных составляющих: структуры, процессов и результатов (триада по A. Donabedian [10]). Индикаторы имеют фактическое и целевое значение. Отношение фактического значения индикатора к целевому, выраженное в процентах, называется индексом достижения цели [3]. Индикаторы качества медицинской помощи должны отражать ее основные характеристики: эффективность, безопасность,

своевременность, способность удовлетворить ожидания и потребности пациента, стабильность осуществления лечебного процесса и результата, адекватность, доступность, преемственность и непрерывность, научно-технический уровень

По определению пункта 21 статьи 2 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее ФЗ № 323) «качество медицинской помощи - это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской

**Чухраёв А.М.** – д.м.н., проф., генеральный директор

Ходжаев Н.С. – д.м.н., проф., зам. генерального директора по организационной работе и инновационному развитию, e-mail: nskhodjaev@mail.ru, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7614-628X, **Беликова Т.В.** – к.м.н., зав. клинико-экспертным отделом, e-mail: vmp@mntk.ru

помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата» [5].

Система целей и показателей, привязанных к процессам производства, обеспечивает систему контроля и системного управления оказываемыми медицинскими услугами [7]. Согласно статье 87 ФЗ № 323, внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности на уровне медицинской организации отводится особая роль. Порядок проведения внутреннего контроля качества является исключительно сферой ответственности медицинской организации и устанавливается руководителем медицинской организации (статья 90 ФЗ № 323). Управление качеством и безопасностью медицинской деятельности является одним из элементов системы управления и обеспечивает создание условий для обеспечения единых требований к осуществлению медицинской деятельности, а также для непрерывного повышения качества и безопасности этой деятельности.

В Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России (Учреждение) индикаторы качества нашли применение в системе контроля и управления медицинской деятельностью [1, 2, 8]. Реализация стратегических задач, стоящих перед Учреждением, требует поиска инновационных управленческих решений, позволяющих наращивать темпы и объемы лечебной работы, развивать технологический уровень и кадровый потенциал, адекватно отвечать на социальный запрос общества. Для всеобъемлющей оценки и мониторинга всех аспектов жизнедеятельности Учреждения необходим выбор наиболее значимых, интегральных показателей. К таким показателям в полной мере относятся индикаторы качества.

Целью настоящей работы является оценка эффективности применения индикаторов качества в системе внутреннего контроля и управления в сфере офтальмологической деятельности на примере Учреждения.

Основные задачи исследования:

- 1. Выбор наиболее значимых для оценки качества индикаторов структуры, технологических процессов и результатов.
- 2. Оценка качества медицинской помощи в динамике за последние 5 лет в Учреждении с помощью индикаторов.
- 3. Применение индикаторов качества в мотивированной оценке труда врачебного персонала.

4. Оценка эффективности применения индикаторов в системе управления качеством медицинской помощи в Учреждении.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Определены сравнительные значения индикаторов качества в динамике за последние пять лет работы Учреждения. При вычислении фактических значений индикаторов использовались статистические принципы учета данных по структуре, медицинским технологическим процессам и достигнутым результатам. Источниками для установления целевых значений индикаторов служили клинические рекомендации, результаты лучших практик, основанные на внедрении современных технологий медицины.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основу выбора индикаторов качества положен принцип определения наиболее значимых индикаторов, позволяющих контролировать реализацию программ повышения качества медицинской помощи по приоритетным направлениям

Индикаторы структуры позволяют количественно оценить потенциальные возможности медицинского субъекта (учреждения или медицинского работника) оказывать соответствующую его функциям медицинскую помощь. При этом анализируются ресурсная база: финансирование, кадры, оснащение, условия пребывания пациентов и т.п.

С целью оценки динамических показателей структуры головной организации за последние 5 лет произведен расчет индекса достижения цели по таким индикаторам, как укомплектованность штатного расписания, коэффициент текучести кадров, наличие действующего сертификата специалиста, число врачей и медицинских сестер (в %), имеющих аттестационную категорию, оснащенность инновационным медицинским оборудованием, число коечных отделений, не требующих текущего ремонта помещений (в %).

Анализ характера изменений показателей отражает позитивную динамику реализации потенциала лечебно-производственной деятельности Учреждения. Так, за пятилетний период существенно сократилась текучесть кадров, возросло число врачей и медицинских сестер, имеющих аттестационную категорию, сократилось число коечных отделений, требующих ремонта, повысилась оснащенность инновационным оборудованием. Прирост индекса достижения цели по разным показателям за пять лет составил от 1 до 55 %.

Применение статистического анализа технологических процессов предусматривает преимущественное использование аналитической статистики по сравнению с цифровой статистикой. Это статистическое мышление фокусируется на будущей характеристике происходящих в настоящее время процессов и функционирования систем, а не в описании или сравнении фиксированных совокупностей прошлых данных. Любая система, в том числе система лечебно-профилактических учреждений, должна работать в единой организационной технологии отрасли здравоохранения региона, которая в свою очередь должна соответствовать определенным принципам функционирования систем. Для этих целей разработаны индикаторы технологических процессов, которые используются для оценки качества организации медицинской помощи на различных уровнях на основе нормативно-правовых актов и стандартов аккредитации (продолжительность ожидания консультации специалиста, ожидания плановой операции и т.д.); правильности ведения пациентов в определенных клинических ситуациях (при диагностике, лечении и реабилитации); применения обязательных диагностических, инструментальных методов исследования и лечебных мероприятий, предусмотренных утвержденными в установленном порядке федеральными и региональными стандартами медицинской помощи, клиническими рекомендациями, планами ведения больных; оценки степени использования современных и инновационных технологий.

За пятилетний период в Учреждении проведен анализ динамики таких индикаторов технологических процессов, как полнота выполнения стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций; средний койко-день, среднее количество выполненных операций на одного врача-офтальмохирурга в год, средний индикатор качества ведения медицинской документации; доля имплантации интраокулярных линз (ИОЛ) (торические, мультифокальные), доля микроинвазивных методик (25-27 G) в витреоретинальной хирургии, доля операций по технологии ФемтоЛАЗИК в рефракционной хирургии, доля операций с фемтосопровождением в хирургии катаракты; доля кератопластики с применением фемтолазерного сопровождения, доля имплантации роговичных сегментов с применением фемтосопровождения. Анализ показал стабильное повышение технологического уровня клиники. При этом прирост индекса достижения цели по ряду показателей составил от 5 до 25 %. Были внедрены технологии фемтолазерного сопровождения при хирургии катаракты и патологии роговицы.

Одним из индикаторов технологических процессов является индикатор качества ведения медииинской документации. Достоверность и адекватность оформления медицинской документации являются обязательными условиями качественного оказания медицинской помощи. Медицинские документы должны в полной мере отражать состояние здоровья пациента, доступность и качество медицинской помощи, обеспечивая мониторинг состояния пациентов, позволяя медицинскому персоналу принимать адекватные решения в конкретных клинических ситуациях. Медицинский работник должен постоянно помнить о юридической стороне ведения медицинских документов, соблюдая основные правила их заполнения. Медицинская документация, оформляемая в медицинских учреждениях, используется при осуществлении ведомственного и вневедомственного контроля качества медицинской помощи.

С целью обеспечения клинически и юридически грамотного оформления медицинской документации в Учреждении разработана система расчета индикатора качества ведения медицинской документации в соответствии со следующими критериями:

- медицинская карта стационарного больного и медицинская карта амбулаторного больного соответствуют формам, утвержденным нормативными документами (формы № 003/y и № 025/y);
- паспортно-статистические данные представлены полностью;
- жалобы пациента, анамнез болезни и анамнез жизни представлены в полном объеме;
- данные обследования при поступлении пациента представлены в полном объеме в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями;
- при наличии сопутствующей патологии имеются консультации (заключения) врачей-специалистов соответствующего профиля;
- диагноз заболевания соответствует локальному статусу при поступлении пациента, заключительный клинический диагноз может быть выставлен после поступления пациента при проведении дополнительных обследований и консультаций специалистов и должностных лиц;
- представлены план обследования, план лечения и показания к лечению;
- указаны факторы риска по состоянию глаза и общему состоянию пациента;
- общий статус, локальный статус при поступлении, диагноз, показания к лечению, лист врачебных назначений согласуются и подписываются лечащим врачом и заведующим отделением;

- имеется информированное согласие пациента на диагностику и лечение, подписанное пациентом и лечащим врачом, а также информированное согласие пациента на анестезиологическое пособие, подписанное пациентом и врачоманестезиологом:
- при необходимости выдается листок нетрудоспособности в день госпитализации или в день начала амбулаторного лечения; делается отметка о выдаче листка нетрудоспособности в медицинской карте;
- лечение хирургическое и медикаментозное соответствует диагнозу, стандартам медицинской помощи (протоколам, клиническим рекомендациям, клинико-статистическим группам);
- назначение лекарственных средств, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, проводится в соответствии с заключением врачебной комиссии, которое вклеивается в медицинскую карту;
- в протоколе операции указываются технология проведения операции, расходные материалы (ИОЛ, шовный материал, замещающие среды газ, силикон и т.д.), протокол подписывается хирургом;
- имеются данные предоперационного осмотра врача-анестезиолога и протокол анестезии, подписанные врачом-анестезиологом;
- ежедневно ведутся дневники, подписанные лечащим врачом, в которых представлены результаты ежедневного наблюдения за больным (жалобы больного, зрительные функции, глазной статус, динамика развития болезни, план и результаты дальнейшего обследования, корректировка и обоснование врачебных назначений, заключения консультантов);
  - ежедневно ведется температурный лист;
- в случае сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) контролируется содержание глюкозы в крови и артериальное давление;
- в исключительных случаях, при длительном нахождении больного в стационаре каждые 7–10 дней назначаются общий анализ крови и мочи, а также консультации заведующего отделением и, при необходимости, ведущих специалистов и должностных лиц;
- каждые 10 дней оформляется этапный эпикриз;
- выписной эпикриз пишется в трех экземплярах, в нем указываются данные пациента при поступлении, вид проведенного лечения, данные при выписке и врачебные рекомендации. Эпикриз подписывается лечащим врачом и заведующим отделением, вклеивается в медицинскую карту стационарного больного, медицинскую

карту амбулаторного больного и отдается на руки больному;

- в медицинской карте отсутствуют исправления, зачеркивания без отметки «исправленному верить», имеется расшифровка подписей врачей и должностных лиц;
- все записи в медицинской документации делаются своевременно.

При соблюдении всех требований за ведение медицинской документации присваивается максимальное число баллов -5, при несоблюдении одного из вышеперечисленных условий -4 балла, двух или трех -3 балла, четырех -2 балла; несоблюдение более пяти из вышеперечисленных условий влечет снижение оценки до 1 балла.

Учреждение решает поставленные государством задачи для достижения целей и результатов функционирования отечественного здравоохранения в области лечения и профилактики глазных заболеваний. С целью обеспечения достаточного уровня здоровья населения как Учреждение в частности, так и система медицинских учреждений в целом должны стремиться к достижению определенных результатов деятельности. Одним из важных критериев оценки степени выполнения поставленных задач и достижения намеченных целей на каждом этапе оказания медицинской помощи являются индикаторы результата; определяются ожидаемый результат (целевой показатель), исходный уровень показателя, запланированный уровень улучшения в процентах и таким образом формулируются задачи по улучшению результатов медицинской помощи.

В табл. 1 представлены индикаторы результатов (исходов) лечения в головной организации Учреждения в динамике с оценкой степени достижения запланированной цели. Индикатор клинического результата - один из основных показателей, который несет информацию о качестве оказания медицинской помощи на всех этапах лечебно-диагностического процесса. Информационные эталоны клинического результата при различных видах офтальмологического лечения были описаны с учетом прогнозируемых воздействий новых технологий на орган зрения. Задаются эталон технологии и эталон функционального результата, которые складываются из определенных целевых признаков. Определены величины целевых индикаторов клинического результата в зависимости от исходного состояния глаза. В случае осложненной дооперационной патологии величина целевого индикатора технологического результата принималась равной 12 баллам, при неосложненной дооперационной патологии — 10 баллам. Величина целевого индикатора функций принималась равной 10 баллам. Определены

Таблица 1

Индикаторы результатов медицинской помощи

Индикатор	Целевой уровень	2012 г.		2017 г.	
		Уровень	ИДЦ	Уровень	ИДЦ
Средняя острота зрения с коррекцией в первые 3 суток после операции по поводу катаракты у пациентов с отсутствием сопутствующей патологии стекловидного тела и глазного дна (по результатам рандомизированной выборки не менее 500 случаев)	1,0	0,8	80 %	0,8	80 %
Доля пациентов, у которых в первые 3 суток после операции по поводу катаракты с имплантацией ИОЛ отклонение результата фактически полученной послеоперационной клинической рефракции от запланированного результата не более 1,0 Д, %	100	99,5	99,5	99,7	99,7
Средний показатель индуцированного послеоперационного астигматизма по данным объективной клинической рефракции в первые 3 суток после операции	0,4 Д	0,7 Д	71 %	0,4 Д	100 %
Доля пациентов, у которых получено прилегание сетчатки в раннем послеоперационном периоде, %	99	94	95	95	96
Доля интраоперационных осложнений, %	0,04	0,09	44	0,04	100
Доля послеоперационных осложнений, %	0,5	0,7	71	0,5	100
Индикатор технологического результата хирургического лечения	10,4	10,3	98 %	10,3	98 %
Удовлетворенность пациентов медицинской помощью в головной организации Учреждения, %	100	99,6	99,6	99,8	99,8

Примечание. ИДЦ – индекс достижения цели.

критерии снижения фактического индикатора результата и величина его уменьшения в баллах. Индикатор результата рассчитывался посредством сравнения целевых признаков и фактически достигнутых признаков с последующим вычитанием из целевого индикатора определенного количества баллов в соответствии с критериями снижения результата.

В табл. 2 представлена методика расчета индикатора клинического результата хирургического лечения пациентов с офтальмопатологией. После сравнительного анализа целевых и фактически достигнутых средних индикаторов результата проводилась оценка соблюдения технологии при выполнении тех или иных вмешательств, что позволило судить о профессиональном уровне врачей, конкретных офтальмологических отделений и Учреждения в целом.

Оценка состояния медицинской помощи с помощью индикаторов позволила показать критические точки и направления, по которым требовалось принятие управленческих решений, направленных на повышение качества медицинской помощи. Сравнительный анализ полученных показателей (индикаторов), значения индексов достижения цели в динамике позволили оценить эффективность принятых мер. Функционирова-

ние системы менеджмента качества медицинской помощи в медицинских организациях невозможно без применения индикаторов качества [4].

Повышение качества медицинской помощи невозможно без повышения квалификации медицинских работников и создания системы мотивации их к качественному труду. В Учреждении внедрен принцип применения индикаторов в мотивированной системе оплаты труда врачейофтальмохирургов. Наряду с количеством выполненных операций оплата труда за операцию зависит от величины индикаторов технологического результата и качества ведения медицинской документации. Каждая операция оценивается максимально при достижении целевых значений индикаторов технологического результата и качества ведения медицинской документации. При снижении индикаторов ниже целевых значений оплата труда за операцию уменьшается пропорционально степени снижения показателей (табл. 3). Обобщенный анализ индикаторов качества и мотивированная система оплаты труда наряду с принятием административных управленческих решений способствуют быстрому и эффективному внедрению новых технологий и постоянному повышению качества медицинской помоши.

 Таблица 2

 Методика расчета индикатора результата хирургического лечения пациентов с офтальмопатологией

Параметр клинического результата	Характеристика эталона клинического результата* (целевой индикатор результата равен 10 баллам при отсутствии и 12 баллам при наличии сопутствующих факторов риска)	Критерий отклонения от эталона клинического результата	Уровень снижения фактического индикатора результата, баллы (суммарный уровень снижения от 2 до 8 баллов)			
І. Технологический результат						
1. Анатомическая характеристи	<b>1</b> Ка					
а) качество разреза		I				
длина	Соответствие принятой технологии; отступление от принятой технологии обосновано исходным состоянием, что подтверждено записью в медицинской документации	Необоснованное отступление от принятой технологии	4			
профиль	Соответствие принятой технологии	Необоснованное отступление от принятой технологии				
адаптация	Адаптация краев разреза, герметизация операционной раны	Недостаточная адаптация краев операционного разреза, недостаточная герметизация раны, фильтрация влаги				
б) состояние структур глаза						
структуры глаза, подлежащие воздействию хирургического технологического процесса (по данным технологии)	Соответствуют детерминированному воздействию утвержденных технологий на структуры глаза	Имеются отклонения, связанные с развитием операционных и послеоперационных осложнений, технологических дефектов	2			
структуры глаза, не под- лежащие воздействию хи- рургического технологиче- ского процесса (по данным технологии)	Соответствуют дооперационному статусу	Имеются отклонения, связанные с развитием операционных и послеоперационных осложнений	2			
2. Рефракционный результат						
а) послеоперационная кли- ническая рефракция	Соответствует планируемому рефракционному результату	Не соответствует планируемому рефракционному результату более чем на 1,0 Д	2			
б) индуцированный астиг- матизм	Не превышает 0,5 Д	Превышает 0,5 Д	2			
3. Состояние гидродинамики гл	таза	1				
Внутриглазное давление	Нормотония	Гипертензия, гипотония	2			
4. Этапность хирургического л	ечения					
Повторные операции в раннем послеоперационном периоде	Отсутствуют или соответствуют принятой технологии	Операции по поводу осложнений	2			
II. Функциональный результат						
Зрительные функции, внутриглазное давление	Соответствуют планируемому результату	Не соответствуют планируемому результату	2–6			

Таблица 3 Зависимость величины оплаты труда врача за операцию от величины индикаторов

Индикатор технологического результата	Оплата труда, %
10 и выше	100
9–8	80
7 и ниже	50
Индикатор качества ведения	
медицинской документации	
5	100
4	80
3	50
2 и ниже	25

Оценка качества и безопасности медицинской помощи в Учреждении посредством применения индикаторов является важным компонентом процессов управления развитием комплекса: формирование целей и стратегии, политики развития, управления медико-технологическим и организационным развитием, совершенствования информационных технологий и т.д. [7]. Сравнительный анализ оценки качества медицинской деятельности в Учреждении с применением индикаторов за последние пять лет показал рост качественных показателей в области структуры, технологических процессов и результатов, что является следствием организованного внутреннего контроля и управления качеством и безопасностью медипинской деятельности. Повышение качества оказываемых медицинских услуг является базой для роста количественных показателей лечебной деятельности Учреждения: количество выполненных операций в 2012, 2015 и 2017 гг. составило 223 771, 259 210 и 283 588 соответственно.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Применение индикаторов в системе внутреннего контроля позволяет проводить объективную оценку качества медицинской помощи в Учреждении. Анализ целевых и фактических индикаторов дает возможность выявлять критические точки, проводить планирование и принимать управленческие решения, направленные на повышение количественно-качественных показателей лечебной деятельности. Применение индикаторов в мотивированной системе оплаты труда врачебного персонала приводит к непрерывному росту качества оказываемых медицинских услуг, внедрению новых медицинских технологий. Применение индикаторов в системе управления медицинской деятельностью позволяет оценить уровень структуры, технологических

процессов и результатов в Учреждении, сформулировать цели и перспективы улучшения показателей и оценить степень достижения поставленной цели. Эффективность управления качеством и безопасностью медицинской помощи в Учреждении с применением системы индикаторов доказала свою эффективность ростом уровня количественно-качественных показателей медицинской деятельности за последние 5 лет.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах, конфликт интересов отсутствует.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Беликова Т.В.* Индикаторы качества в системе внутреннего контроля и управления качеством медицинской помощи офтальмологической клиники // Вестн. Росздравнадзора. 2017. (6). 25–32.
- 2. Беликова Т.В., Тимошкина Н.Т. Организация внутреннего контроля качества медицинской помощи в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России // Вестн. Росздравнадзора. 2014. (6). 12–20.
- 3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации ассоциации медицинских обществ по качеству (АСМОК). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- 4. Савельев В.Н., Виноградова Т.В., Дунаев С.М. Индикаторы качества оказания медицинской помощи // Мед. альманах. 2011. (1). 11–14.
- 5. Федеральный закон Российской Федерации № 323-Ф3 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g.
- 6. Хабриев Р.У., Юрьев А.С., Верткин А.Л., Никонов Е.Л. Оценка качества медицинской помощи с использованием индикаторов // Неотложная терапия. 2005. (3-4). 18-26.
- 7. Чухраев А.М., Фраймович В.Б., Овсянников А.М. Управление развитием медицинских комплексов ключевой компетенции. СПб., 2014. 264 с.
- 8. Чухраев А.М., Ходжаев Н.С., Беликова Т.В. Система управления эффективностью и качеством медицинской помощи в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России // Офтальмохирургия. 2016. (3). 53–63.
- 9. *Шарабчиев Ю.Т., Дудина Т.В.* Доступность и качество медицинской помощи: слагаемые успеха // Мед. новости. 2009. (12). 6–12.
- 10. *Donabedian A*. Evaluating the quality of medical care // Milbank Mem. Fund Q. 1966. 44. 166–206.

### EFFICACY OF THE INDICATORS IN THE SYSTEM OF INTERNAL CONTROL AND MANAGEMENT OF THE QUALITY AND SAFETY OF MEDICAL ACTIVITY IN S. FYODOROV EYE MICROSURGERY FEDERAL STATE INSTITUTION

### Alexandr Mikhaylovich CHUKHRAYOV, Nazrulla Sagdullaevich KHODZHAEV, Tatvana Vitalvevna BELIKOVA

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia 127486, Moscow, Beskudnikovsky blvd., 59a

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of quality indicators in the system of internal control and management of ophthalmic activities at S. Fyodorov Eve Microsurgery Federal State Institution (Institution), Material and methods. The values of quality indicators were determined and compared in dynamics over the last 5 years of the Institution (indicators of structure, indicators of technological processes, and indicators of results). The actual values of the indicators are calculated using statistical data of accounting principles on the structure, medical processes and results achieved. Target values were established on clinical recommendations results of best practices, based on the introduction of modern technologies in medicine. Results. Analysis of changes in the indicators of structure reflects a positive dynamics of realization of the potential of the Institution medical-industrial activity (over a 5 years period reduced staff turnover, increased the number of doctors and medical sisters having certification category). Indicators of medical technological processes demonstrate the stable increase of the technological level of the Institution (the proportion of implantation of toric multifocal intraocular lenses, microinvasive endovitreal interventions 25-27 G, femtosecond stages of corneal and cataract surgery were introduced). After the comparative analysis of target and actual indicators of the result, the dynamics of indicators over 5 years was evaluated and showed their growth. Conclusion. The effectiveness of quality control and safety of medical assistance in the Institution with the use of dynamic assessment system and analysis of indicators has been proven by the increase in the quantitative-qualitative indicators of health activity for the last 5 years.

**Key words:** quality indicators, the quality of care.

Chuhrayov A.M. – doctor of medical sciences, general director

Khodzhaev N.S. – doctor of medical sciences, deputy general director for organizational work
and innovative development, e-mail: nskhodjaev@mail.ru, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7614-628X

Belikova T.V. – candidate of medical sciences, head of the clinical expert department, e-mal: vmp@mntk.ru