

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2022, № 3

- РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
- КЕРАТОКОНУС: СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ
- ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ
- ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО АНТИВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ЭКССУДАТИВНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ АНТОЦИАНОВ И ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ИХ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ИЗ ПЛОДОВ ШИКШИ ЧЕРНОЙ *EMPETRUM NIGRUM*
- ЛОКАЛИЗАЦИЯ NO-СИНТАЗЫ И МАЛЫХ АПОПТОТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПОЛОСТИ НОСА ПРИ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ
- ОСОБЕННОСТИ УСЛОВИЙ ТРУДА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

Тихоокеанский медицинский журнал

2022, № 3 (89)

Июль–сентябрь 2022 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор **Шуматов В.Б.**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора: **Елисеева Е.В.**, д-р мед. наук, проф., **Чертков В.М.**, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **Калининченко С.Г.**, д-р мед. наук, доц.

Ответственный секретарь **Кабалык М.А.**, канд. мед. наук, доц.

Ответственные редакторы номера: **Мельников В.Я.**, д-р мед. наук, проф., **Федяшев Г.А.**, д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Беседнова Н.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголькин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожевников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полевщиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжовский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций: ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1.

Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала» 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор **В.Б. Шуматов**

Зав. редакцией **Е.П. Каргалова**

Редактор **Е. Верниковская**

Верстальщик **О.А. Юнина**

Корректор **Л.А. Зелексон**

Подписано в печать 31.08.2022

Отпечатано 15.09.2022. Печать офсетная.

Формат 60×90/8. Усл. печ. л. 13.

Заказ № 3569. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород, ул. Баррикад, 1, корп. 5

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgtmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, 2022

Pacific Medical Journal

2022, No. 3

July–September, 2022

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RASDeputy editors-in-chief: *Eliseeva E.V.*, MD, PhD, Prof.; *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Associate Prof.Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.Publishing editors: *Melnikov V.Ya.*, MD, PhD, Prof., *Fedyashev G.A.*, MD, PhD, Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)*Besednova N.N.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)*Chazova I.E.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)*Chernyak B.A.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)*Dyuizen I.V.*, MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)*Geltser B.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)*Grinshteyn Yu.I.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)*Kolosov V.P.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)*Kovtun O.P.*, MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)*Kozlov R.S.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)*Kozlov V.K.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)*Kuchma V.R.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)*Marinkin I.O.*, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)*Nevzorova V.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)*Obuhova T.M.*, MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)*Pavlov V.N.*, MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)*Pigolkin Yu.I.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)*Shumatova T.A.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)*Stegny K.V.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)*Stonik V.A.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)*Trankovskaya L.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)*Luchaninova V.N.*, MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)*Mareev V.Yu.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)*Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)*Perelman Yu.M.*, MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)*Polevshchikov A.V.*, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)*Ryzhavsky B.Ya.*, MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)*Nakamura A.*, MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)*Rzhetsky A.Yu.*, MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)*Sorokin V.A.*, MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)*Torchilin V.P.*, MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)*Watanabe T.*, MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)*Zhao Baochang*, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)*Belevsky A.S.*, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)*Botvinkin A.D.*, MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)*Chumakova G.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)*Davidovich I.M.*, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)*Gorovoy P.G.*, PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)*Khotimchenko Yu.S.*, MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)*Kozhevnikov V.A.*, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University
2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002
Russian Federation;
Phone: +7 (423) 242-97-78)

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University
(2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai
(2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584

Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002
Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print August 31, 2022
Printed September 15, 2022
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 3569.
Edition 1000 copies

Printed by
BEAN Ltd.
1, build. 5, Barricad str., Nizhny Novgorod,
603003, Russian Federation

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, 2022

Обзоры

- Смирнов А.К., Федяшев Г.А.
Микробиота конъюнктивы новорожденных: современное состояние проблемы и клинические перспективы..... 5
- Шамрай В.С., Филина Н.В., Киселева О.Н.
Лазерная хирургия при ведении пациентов с окклюзией вен сетчатки 10
- Бобкова Д.О.
Кератоконус: современные диагностические аспекты и вопросы классификации..... 13
- Анищенко Е.Б., Транковская Л.В., Вазенина А.А., Тарасенко Г.А., Ковальчук В.К.
Особенности условий труда и состояния здоровья работников педагогического профиля пожилого возраста (обзор литературы)..... 19
- Колпаков С.Л.
Механизм передачи паразита как инструмент эволюции и критерий систематики инфекционных болезней..... 24

Оригинальные исследования

- Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А.
Роль нейропептидов в развитии нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии 32
- Крыжановский С.П., Пестрякова Я.Ф., Богданович Л.Н., Устюгова С.О.
Применение биологически активных веществ из морских гидробионтов в лечении возрастной макулярной дегенерации 36
- Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Филь А.А.
Сосудистая ретиальная патология у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией 42
- Еманова Л.П., Коленко О.В., Данилова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С., Гоуха Т.И.
Оптимизация кортикостероидной терапии при синдромальных увеитах, осложненных макулярным отеком..... 47
- Абдуллин Е.А., Полещук О.В., Салкова Е.А., Садовенко С.Н., Богданец М.Е., Гиренок Е.В., Урбанова М.С.
Ретроспективное изучение нозологической структуры неотложных глазных состояний по результатам работы дежурных офтальмологов..... 54
- Павлющенко Л.В., Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л.
Особенности ведения пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени в периоперационном периоде офтальмохирургических вмешательств 58
- Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю.
Локализация NO-синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите 63
- Антонов А.В., Воловик В.Е., Рыков А.Г., Березуцкий С.Н.
Обоснование малоинвазивной хирургии и ее клиническое применение на ранних стадиях АНГБК..... 70
- Пономарчук С.Г., Саликова А.А., Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Григорчук В.П.
Определение профиля антоцианов и оптимальных параметров их экстрагирования из плодов шикши черной *Empetrum nigrum*..... 75

Reviews

- Smirnov A.K., Fedyashev G.A.
Conjunctival microbiota of newborns: Current state of the problem and clinical perspectives..... 5
- Shamray V.S., Filina N.V., Kiseleva O.N.
Laser surgery in the management of patients with retinal vein occlusion..... 10
- Bobkova D.O.
Keratoconus: current aspects of diagnosis and classification 13
- Anishchenko E.B., Trankovskaya L.V., Vazhenina A.A., Tarasenko G.A., Kovalchuk V.K.
Working conditions and health status of elderly teaching staff (a review) 19
- Kolpakov S.L.
The mechanism of parasite transmission as a tool of evolution and a criterion for a taxonomy of infectious disease..... 24

Original Researches

- Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A.
Role of neuroproteins in retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy 32
- Kryzhanovskiy S.P., Pestryakova Ya.F., Bogdanovich L.N., Ustyugova S.O.
Application of biologically active substances from marine hydrobionts in the treatment of age-related macular degeneration 36
- Sorokin E.L., Kolenko O.V., Fil A.A.
Vascular retinal pathology in women with preeclampsia and its combination with chronic arterial hypertension..... 42
- Emanova L.P., Kolenko O.V., Danilova L.P., Povalyaeva D.A., Zhayvoronok N.S., Gokhua T.I.
Optimization of corticosteroid therapy for uveitis complicated with macular edema..... 47
- Abdullin E.A., Poleshuk O.V., Salkova E.A., Sadovenko S.N., Bogdanec M.E., Girenok E.V., Urbanova M.S.
Nosological structure of ophthalmic emergencies in on-call ophthalmologist visits: a retrospective study 54
- Pavlyushchenko L.V., Filimonova E.E., Sorokin E.L.
Management of patients with chronic hepatitis and cirrhosis during the perioperative period of ophthalmic surgery..... 58
- Pavlush D.G., Matveeva N.Yu.
Localization of nitric oxide syntases and small apoptotic molecules in the nasal mucosa in polypoid rhinosinusitis 63
- Antonov A.V., Volovik V.E., Rikov A.G., Bereszuckii S.N.
Rationale for minimally invasive surgery and its clinical use in early ANFH 70
- Ponomarchuk S.G., Salikova A.A., Plaksen N.V., Ustinova L.V., Grigorchuk V.P.
Determination of the anthocyanine profile and optimal parameters of their extraction from *Empetrum nigrum* fruits 75

Методика

Недугов Г.В.

Конечно-элементный анализ влияния внутричерепных
кровоизлияний на посмертную краниоэнцефальную
температуру81

Наблюдения из практики

Хван Д.А.

Клинические проявления и тактика
хирургического лечения злокачественной глаукомы
пациентов с псевдофакией 85

Можилевская Е.С., Мельников В.Я., Титовец В.В.,

Белошапкина Т.Н.

Результат поэтапного хирургического лечения аномалии
Петерса у ребенка в течение 17 лет..... 88

Рукина Д.А., Пестрякова Я.Ф., Мирошниченко О.В.,
Устюгова С.О.

Применение нового антивазопролиферативного
препарата в лечении экссудативной возрастной
макулярной дегенерации91

Организация здравоохранения

Коленко О.В., Пшеничников М.В., Макарова А.А.,

Кожевникова Е.Н.

Первые итоги и перспективы деятельности Хабаровского
филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» по обеспечению организационно-
методической помощи офтальмологическим клиникам
Дальневосточного федерального округа..... 96

Methods

Nedugov G. V.

Finite element analysis of the effect
of intracranial hemorrhages on postmortem
cranioencephalic temperature81

Practice Observation

Khvan D.A.

Clinical manifestations and surgical tactics
in the treatment of malignant glaucoma
in pseudophakia patients..... 85

Mozhilevskaya E.S., Melnikov V.Ya., Titovets V.V.,

Beloshapkina T.N.

A 17-year stepped surgical treatment of Peters anomaly
in a child 88

Rukina D.A., Pestryakova Ya.F., Miroshnichenko O.V.,
Ustyugova S.O.

A new antiproliferative drug
for exudative age-related
macular degeneration91

Public Health Organization

Kolenko O.V., Pshenichnov M. V., Makarova A.A.,

Kozhevnikova E.N.

First results and prospects of the Khabarovsk Branch
of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
on the provision of organizational and methodological
support to ophthalmological clinics
in the Far Eastern Federal District..... 96

УДК 616-053.3-078

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-5-9



Микробиота конъюнктивы новорожденных: современное состояние проблемы и клинические перспективы

А.К. Смирнов¹, Г.А. Федяшев^{1,2}¹ Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Видовой состав микробиоты конъюнктивы у новорожденных и детей первого года жизни влияет на выбор правильной тактики в профилактике воспалительных реакций. Эффективность антибактериальной терапии зависит от наличия постановки тестов на чувствительность. Наиболее распространенные типы бактерий у детей до одного года: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria* и *Bacteroidetes*. Выделенная микрофлора наиболее чувствительна к фторхинолонам. Среди новорожденных, родившихся естественным путем, в бактериальной культуре наиболее часто выделяют коагулазонегативные *Staphylococcus*, *Propionibacterium* spp и *Corynebacterium* spp. В группе кесарева сечения наиболее часто встречаются изоляты коагулазонегативных *Staphylococcus*, *Propionibacterium* spp и *Staphylococcus aureus*. Исследования детей с дакриоциститом новорожденных выявили наличие высокого процента матерей с воспалительными, грибковыми и инфекционными заболеваниями половых путей. Имеется корреляция между видами бактерий, полученными из образцов конъюнктивального и цервикального секрета. У детей старшего возраста сложность состава микрофлоры была выше, чем у детей младшего возраста. В группе детей младше шести месяцев не будет значительного влияния окружающей среды. Более сложная флора глазной поверхности в детском возрасте согласуются с изменениями микробиома желудочно-кишечного тракта. Не обнаружено различий в микробиоме глазной поверхности у детей, перенесших операцию на глазах. Частота встречаемости и спектр микрофлоры в зависимости от географического положения имеют свою индивидуальную специфику. Эти исследования в дальнейшем позволяют разработать систему мониторинга состава конъюнктивальной микробиоты у новорожденных в акушерских стационарах и родильных домах.

Ключевые слова: новорожденные, микробиота, конъюнктивит, резистентность, дакриоцистит

Поступила в редакцию 14.04.2022. Получена после доработки 10.06.2022, 22.06.2022. Принята к печати 30.06.2022

Для цитирования: Смирнов А.К., Федяшев Г.А. Микробиота конъюнктивы новорожденных: современное состояние проблемы и клинические перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-5-9

Для корреспонденции: Смирнов Алексей Константинович – врач-офтальмолог диагностического отделения Приморского центра микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100Е); ORCID: 0000-0003-3161-5334; тел.: +7 (914) 728-46-07; e-mail: smirnov@primglaz.ru

Conjunctival microbiota of newborns: Current state of the problem and clinical perspectives

А.К. Smirnov¹, Г.А. Fedyashev^{1,2}¹ Primorskiy Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The species composition of the conjunctival microbiota of newborns and first-year infants informs the selection of an optimal management tactics for the prevention of inflammatory responses. The effectiveness of antimicrobial therapy depends on the availability of susceptibility testing. The most common types of bacteria found in first-year infants include Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Cyanobacteria, and Bacteroidetes. These bacterium types are most sensitive to fluoroquinolones. The bacterial culture of neonates born naturally most frequently contain coagulase-negative staphylococci, Propionibacterium spp, and Corynebacterium spp., while that in neonates born by caesarean section feature coagulase-negative staphylococci, Propionibacterium spp, and Staphylococcus aureus. An examination of infants with neonatal dacryocystitis revealed a high incidence of inflammatory, fungal, and infectious diseases of the genital tract in their mothers. A correlation was established between the bacterial species obtained from conjunctival and cervicovaginal fluid samples. The microflora composition in older infants is characterized by higher complexity compared to that in younger infants. No significant environmental impact is observed in the group of infants under 6 months old. A more complex ocular surface microbiome in childhood is consistent with alterations in the gastrointestinal microbiome. No alterations in the ocular surface microbiome were observed in infants that underwent ophthalmic surgery. The abundance and composition of microflora was found to depend on the geographical location and individual specifics. The conducted research supports the development of a system for monitoring the conjunctival microbiota composition of newborns in obstetric and maternity hospitals.

Keywords: newborns, microbiota, conjunctiva, resistance, dacryocystitis

Received 14 April 2022. Revised 10 June 2022, 22 June 2022. Accepted 30 June 2022

For citation: Smirnov A.K., Fedyashev G.A. Conjunctival microbiota of newborns: Current state of the problem and clinical perspectives. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-5-9

Corresponding author: Aleksey K. Smirnov, ophthalmologist of Diagnostic Department, Primorskiy Center of Eye Microsurgery (100e, Borisenko Str., Vladivostok, 690088, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-3161-5334; phone: +7 (914) 728-46-07; e-mail: smirnov@primglaz.ru

Проблема влияния состава микробиоты конъюнктивы у новорожденных и детей до одного года не теряет своей актуальности на протяжении многих лет [1]. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам постоянно возрастает и меняется в различные годы [2–4]. Это обуславливает особые требования к выбору антибиотика для проведения актуальной терапии, мониторингу возбудителей инфекционных заболеваний глазной поверхности и уточнению их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Острый и хронический конъюнктивит, дакриоцистит новорожденных, кератит, язва роговицы и другие заболевания хорошо знакомы каждому врачу. Не меньшую значимость представляют инфекционные осложнения внутриглазных оперативных вмешательств, например интарвitreальное введение anti-VEGF препаратов, среди которых присутствует эндофтальмит. Возникновение инфекционных заболеваний глаз, в том числе и осложнений после внутриглазных операций, во многом связано с активизацией микрофлоры, изначально имевшейся у пациента. В определенной степени состав конъюнктивальной микробиоты зависит от возраста ребенка, географического региона и условий окружающей среды, которые постоянно претерпевают изменения.

Эффективность антибактериальной терапии зависит от того, назначается ли препарат эмпирически или после постановки тестов на чувствительность микрофлоры. Видовой состав микробиоты конъюнктивы новорожденных играет важную роль в выборе правильной тактики антибиотикотерапии в профилактике воспалительных реакций.

Микрофлора глазной поверхности у новорожденных и детей до одного года

По данным исследований, проведенных в двух медицинских центрах Аргентины и Парагвая, у 190 новорожденных в течение первого часа после рождения, в первую пятерку наиболее распространенных типов бактерий (в порядке численности) входят: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria* и *Bacteroidetes*. В спектре самых многочисленных семейств также находятся *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Oceanospirillaceae* и *Bacillaceae* [2, 5, 6]. Различий микробиоты между правым и левым глазом не было отмечено. Разнообразие микрофлоры для правого глаза составляло 80,6 (SD 30,8) единиц альфа-разнообразия, а для левого глаза – 79 (SD 26,2) ($P = 0,49$); аналогично индекс Шеннона составил 0,632 (SD 0,877) для правого глаза по сравнению с 0,585 (SD 0,722) для левого глаза. Пропорциональное обилие трех основных классов бактерий на уровне семейства было одинаковым для разных глаз (правый и левый): *Staphylococcaceae* (57,8 против 55,1), *Streptococcaceae* (12,7 против 21) и *Corynebacteriaceae* (8,76 против 3,73) [6].

Анализ бактериальных культур конъюнктивы новорожденных, находившихся в отделении реанимации

и интенсивной терапии более 48 часов показал, что 83,3% посевов были положительными, а наиболее часто выделяемые патогены включали коагулазонегативный стафилококк (43,2%) и золотистый стафилококк (25%), из которых 63,9% были полирезистентны, но чувствительны к гатифлоксацину (97,2%), ванкомицину (94,4%) и офлоксацину (94,4%). Таким образом бактериальная флора конъюнктивы новорожденных, находившихся в ОРИТ более 48 часов, разнообразна, преимущественно грамположительна, обычно полирезистентна к антибиотикам [7].

В исследовании 1091 посева, проведенного у 319 младенцев (в период от 24 часов до 26 дней после рождения): у 133 (42%) не было положительных посевов, а у 186 (58%) был хотя бы один положительный посев. Анализ культур показал, что 411 посевов (38%) были положительными и дали 494 изолята, включающих более 18 видов бактерий. В этих случаях наиболее часто выделяются коагулазонегативные стафилококки (75%), стрептококки группы *viridans* (8,7%), *Staphylococcus aureus* (3,8%), виды *Enterococcus* (2,6%) и *Serratia marcescens* (2,4%). Частота возбудителей, не относящихся к коагулазонегативным стафилококкам, значительно увеличилась в течение первых шести недель пребывания пациента в больнице (от 6% (от 1 до 3 недель) до 12% (от 4 до 6 недель)), с тенденцией к увеличению до 15 недель (18%) [8].

По результатам бактериальных посевов у детей от 0 до 1 года, проведенных в Новосибирской области установлено, что самыми частыми возбудителями бактериального конъюнктивита являются *Staphylococcus aureus* (38,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (26,3%), *Staphylococcus epidermidis* (16,4%), *Acinetobacter* (10,9%) и микст-инфекция данных возбудителей (8,1%). Резистентность микрофлоры максимальна к фузидиновой кислоте, ципрофлоксацину и офлоксацину, а минимальна к азитромицину и левофлоксацину [9].

При сравнительном анализе заболеваемости и причин дакриоцистита у детей первого года жизни, проведенном в республике Мордовия, бактериальная флора не обнаружена в 25% случаев, а кокковая флора в различных сочетаниях выявлена в 75% случаев [10].

С первых минут новорожденный вступает в контакт с микрофлорой окружающей среды и в течение короткого времени его кожные покровы и слизистые оболочки заселяются микроорганизмами в результате контакта с матерью, обслуживающим персоналом родильного дома и предметами ухода [11]. Для России, учитывая ее большую территорию и климатическое разнообразие, проблема зависимости микрофлоры конъюнктивы от места проживания новорожденных довольно заметна. В Краснодарском крае это преобладание *Staphylococcus epidermidis* – в 46,1% над *Staphylococcus aureus* – в 10,3% [12]. В Новосибирской области, при том же преобладании стафилококковой флоры, наоборот, лидирует *Staphylococcus aureus* (38,3%), *Staphylococcus saprophyticus* (26,3%), *Staphylococcus epidermidis* (16,4%) [9].

Из исследований, проведенных в Пермском крае, следует, что слизистые конъюнктивы, носа и кожа пупочного остатка новорожденных достоверно чаще колонизировались бактериями рода *Streptococcus*, *Enterococcus*, *S. aureus* и ассоциацией грамотрицательных микробов [13]. Однако по другим данным, наибольшую резистентность к антибиотикам демонстрирует *Staphylococcus epidermidis*. При этом резистентность к ампициллину выявляется в 70,2% случаев, к рокситромицину в 55,1%, азитромицину – 38,9% и левомицетину у 48,5% заболевших. Хорошая чувствительность *Staphylococcus epidermidis* зафиксирована к цефотаксиму (100%), цефуроксиму (98,1%), цефазолину (96,2%), оксациллину (90,2%), левофлоксацину (90,9%) и ципрофлоксацину (88,2%). Следует отметить, что из антибиотиков, применяемых в форме глазных капель, наибольшая чувствительность отмечена к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Чувствительность к антибактериальным препаратам золотистого стафилококка оказалась значительно выше. Резистентность *Staphylococcus aureus* отмечена только к ампициллину (62,5%), рокситромицину (8,3%), оксациллину (4,2%) и левомицетину (16,7%). При оценке чувствительности всей микрофлоры, выделенной у здоровых и заболевших детей, высокая резистентность фиксируется к ампициллину (67,3%), рокситромицину (42,1%), линкомицину (27,1%) и левомицетину (28,3%). Все выделенные возбудители проявляют чувствительность к ципрофлоксацину (90,6%) и левофлоксацину (92,9%) [14].

Особенности микрофлоры у детей, рожденных методом кесарева сечения

При родах с кесаревым сечением новорожденный не контактирует с влагалищем. Это может привести к изменению бактериальной характеристики поверхности глаза. Среди новорожденных, родившихся естественным путем, в бактериальной культуре конъюнктивы наиболее часто выделяют коагулазонегативные *Staphylococcus*, *Propionibacterium spp* и *Corynebacterium spp*. В группе кесарева сечения наиболее часто встречаются изоляты коагулазонегативных *Staphylococcus*, *Propionibacterium spp* и *Staphylococcus aureus* [5]. Через 24 часа после родов положительный посев на *Staphylococcus aureus* значительно выше в группе кесарева сечения по сравнению с группой вагинальных родов [15]. Однако в первый час после родов доля грамположительных палочек демонстрирует значительно более высокие показатели у детей, рожденных естественным путем (16%) [5, 16].

Исследования детей с дакриоциститом новорожденных, проведенные в Республике Мордовия, выявили наличие высокого процента матерей с воспалительными, грибковыми и инфекционными заболеваниями половых путей (41,6%) [9]. Именно с этим обстоятельством связывают увеличение количества случаев дакриоцистита. По мнению авторов, для установления причины дакриоцистита необходимо проводить

исследование как конъюнктивальной полости у детей, так и микрофлоры половых путей матери [9]. В других исследованиях, проведенных на конъюнктиве парных клинически здоровых глаз у детей с дакриоциститом новорожденных, выявлены только единичные представители нозокомиальных групп возбудителей. Данный факт подтверждает мнение некоторых исследователей о дакриоцистите новорожденных как о внутрибольничной инфекции. А также наличие единичных нозокомиальных возбудителей на конъюнктиве, по мнению авторов, не позволяет считать парные глаза контралатеральной стороны при дакриоцистите новорожденных здоровыми и клинически интактными [12].

Из исследования, проведенного на базе НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, следует, что конъюнктивальная полость новорожденных детей, рожденных естественным путем, стерильна в 33,3% – обследованными и санитизированными и в 43,3% – необследованными матерями. При родоразрешении путем кесарева сечения процент стерильных посевов выше в два раза и составляет 63,3 и 73,3% случаев соответственно. При этом стафилококки обнаруживаются при всех видах родов, но при естественном родоразрешении спектр микрофлоры разнообразнее и в таких случаях дополнительно можно обнаружить *E. coli* и *Klebsiella spp*. Выделенная микрофлора наиболее чувствительна к фторхинолонам (ципрофлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин) и аминогликозидам (тобрамицину) [17–21].

Имеется также корреляция между видами бактерий, полученными из образцов конъюнктивального и цервикального секрета. Тенденция к более частому возникновению ранних стерильных проб наблюдается у новорожденных, если в перинатальном периоде матери получали антибиотики и при коротком интервале между разрывом плодных оболочек и родами [22].

Возрастные изменения микрофлоры конъюнктивы

Факторы окружающей среды влияют на формирование микробиома, который также меняется с возрастом ребенка. Общая численность бактерий не изменяется с возрастом, но происходит сдвиг в общем составе микробиома. При этом начинают превалировать представители *Actinobacteria* и *Proteobacteria* и снижается общее количество бактерий в типе *Firmicutes* [23]. Хотя значение этого явления в настоящее время не известно, не исключено, что оно отражает стадии развития поверхности глаза в результате воздействия патогенов, назначения антибиотиков или хирургических вмешательств.

У детей старшего возраста сложность состава микрофлоры была выше, чем у детей младшего возраста. Объяснить эту изменчивость можно тем, что в группе детей младше шести месяцев вряд ли будет значительное влияние окружающей среды, поскольку эти младенцы в основном находятся дома, имеют ограниченный рацион, состоящий в основном из грудного молока или смеси, и не имеют значительного контакта

рук с глазами. Кроме того, они намного реже переносят хирургические вмешательства на глазах и/или получают местное, или пероральное воздействие антибиотиков до этого возраста [6].

У здоровых детей от 1 до 4 месяцев выявляют положительные результаты посевов, состоящих из 44 штаммов изолятов глазных бактерий. При этом 25 штаммов представляют грамположительные кокки, 18 штаммов – грамположительные палочки и 1 штамм – грамотрицательные палочки. Первыми тремя выделенными бактериями были дифтампидная палочка (38,6%), эпидермальный стафилококк (36,4%) и золотистый стафилококк (13,6%). Два подтипа стафилококков существовали с дифтампидной палочкой в 22% случаев, из которых были выделены бактерии [24].

Более сложная флора глазной поверхности в детском возрасте согласуется с изменениями микробиома желудочно-кишечного тракта, который быстро созревает в течение первого года жизни и полностью формируется примерно до трехлетнего возраста [25, 26].

Интересно, что не обнаружено различий в микробиоме глазной поверхности у детей, перенесших операцию на глазах. Это может означать, что глазная хирургия, по-видимому, не изменяет состав микробиома навсегда, несмотря на использование местной предоперационной антисептической обработки с применением бетадина и послеоперационных капель со стероидами и антибиотиками [6].

Заключение

Подробные сведения о естественной микрофлоре конъюнктивального мешка у новорожденных и детей до одного года в доступной отечественной и зарубежной литературе представлены крайне скудно. Также практически не встречаются работы, в которых приводились бы подробные данные о спектре возбудителей воспалительных заболеваний глазной поверхности у данной категории пациентов. Представленные исследования содержат лишь данные о наиболее часто обнаруживаемой микрофлоре конъюнктивальной полости у новорожденных детей (стафилококки и стрептококки) и несут крайне мало информации о видовом разнообразии микробиоты, не говоря об исследованиях чувствительности к антибактериальным препаратам.

Данные обстоятельства делают весьма актуальным проведение исследований микрофлоры конъюнктивы в отдельно взятых регионах нашей страны, так как хорошо известно, что частота встречаемости и спектр микрофлоры в зависимости от географического положения имеют индивидуальную специфику. Эти исследования в дальнейшем позволят разработать систему мониторинга состава конъюнктивальной микробиоты у новорожденных в акушерских стационарах и родильных домах.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Прозорная Л.П., Ефимова Е.Л. Возможности лечения хронических инфекционных конъюнктивитов у детей. *Российский общенациональный офтальмологический форум*. 2009: 337–42 [Brzhesky VV, Vorontsova TN, Prozornaya LP, Efimova E.L. Treatment options for chronic infectious conjunctivitis in children. *Russian national ophthalmological forum*. 2009: 337–42 (In Russ.)]
2. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. Микрофлора конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз. *Офтальмологические ведомости*. 2010(2): 61–5 [Vorontsova TN, Brzhesky VV, Efimova EL. The microflora of the conjunctival cavity and its sensitivity to antibacterial drugs in normal children and with some inflammatory eye diseases. *Ophthalmological records*. 2010(2): 61–5 (In Russ.)]
3. Должич Г.И., Елисеева Г.В. Флоксал в лечении бактериальных конъюнктивитов у детей. *Детская офтальмология: итоги и перспективы*. 2006: 311 [Dolzhych GI, Eliseeva GV. Floxal in the treatment of bacterial conjunctivitis in children. *Children's ophthalmology: results and prospects*. 2006: 311 (In Russ.)]
4. Майчук Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей. *Педиатрия*. 2007(2): 80–87 [Maychuk YuF. Modern therapy of conjunctivitis in children. *Pediatrics*. 2007(2): 80–7 (In Russ.)]
5. Eder M, Farina N, Sanabria RR, Ta CN, Koss M, Samudio M, Cuevas C, Gines A, Simancas M, Klauss V, Miño de Kaspar H. Normal ocular flora in newborns delivered in two hospital centers in Argentina and Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1098–107. doi:10.1007/s00417-004-1096-3
6. Kara M, Cavuoto; Santanu Banerjee; Darlene Miller; Anat Galor. Composition and Comparison of the Ocular Surface Microbiome in Infants and Older Children. *Translational Vision Science & Technology*. 2018;7(6):16. doi: 10.1167/tvst.7.6.16
7. Endriss D, Brandt CT, Castro CM, Oliveira VF, Diniz Mde F. Microbiota conjuntival e resistência a antibióticos em recém-nascidos prematuros internados em unidade de terapia intensiva. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):291–5. [Endriss D, Brandt CT, Castro CM, Oliveira VF, Diniz Mde F. Conjunctival microbiota and antibiotics resistance in preterm newborns hospitalized in neonatal intensive care unit. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(3):291–5 (In Portuguese)] doi: 10.1590/s0004-27492009000300003
8. Raskind CH, Sabo BE, Callan DA, Farrel PA, Dembry LM, Gallagher PG. Conjunctival colonization of infants hospitalized in a neonatal intensive care unit: a longitudinal analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(3):216–20. doi: 10.1086/502381
9. Гусаревич О.Г., Александрова С.Е. Безопасность и эффективность глазных капель «Азидроп» при лечении бактериальных конъюнктивитов у новорожденных детей. *Офтальмологические ведомости*. 2015(3):83–5 [Gusarevich OG, Aleksandrova SE. Safety and efficacy of Azidrop eye drops in bacterial conjunctivitis in newborns. *Ophthalmological records*. 2015(3):83–5 (In Russ.)] doi: 10.17816/OV2015383-85
10. Куликова М.П., Аксенова С.В. Сравнительный анализ заболеваемости и причины дакриоцистита новорожденных в Республике Мордовия. *Медицинский альманах*. 2015;1(36):99–102 [Kulikova MP, Aksenova SV. Comparative analysis of the incidence and causes of dacryocystitis in newborns in the Republic of Mordovia. *Medical almanac*. 2015; 1(36):99–102 (In Russ.)]
11. Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология, вирусология / С.А. Бабичев, А.И. Коротяев. Учебник для медицинских вузов. Изд. 5, испр. и доп. – СПб.: Издательство «СпецЛит», 2010: 778 [Babichev SA. Medical microbiology,

- immunology, virology / SA Babichev, AI Korotyayev. Textbook for medical schools. Ed. 5, rev. and additional – St. Petersburg: SpetsLit Publishing House, 2010: 778 (In Russ.)]
12. Акопова Э.К., Комаровских Е.Н., Бабичев С.А. Микробный спектр содержимого слезного мешка и конъюнктивы парного глаза у детей с флегмонозным дакриоциститом новорожденных. *Российская детская офтальмология*. 2019(3):5–10 [Akopova EK, Komarovskikh EN, Babichev SA. Microbial spectrum of the contents of the lacrimal sac and conjunctiva of the fellow eye in children with phlegmonous dacryocystitis of newborns. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2019(3):5–10 (In Russ.)] doi: 10.25276/2307-6658-2019-3-5-10
 13. Грибоедова В.В., Брынза Н.С., Корначев А.С., Степанова Т.Ф., Катаева Л.В. Микробная колонизация новорожденных в акушерском стационаре при семейно-ориентированном ведении родов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008(2):28–33 [Griboedova VV, Brynza NS, Kornachev AS, Stepanova TF, Kataeva LV. Microbial colonization of newborns in an obstetric hospital with family-oriented management of childbirth. *Epidemiology and vaccination*. 2008(2):28–33 (In Russ.)]
 14. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. Микрофлора конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз. *Офтальмологические ведомости*. 2010(2):61–5 [Vorontsova TN, Brzhesky VV, Efimova EL. The microflora of the conjunctival cavity and its sensitivity to antibacterial drugs in normal children and in some inflammatory eye diseases. *Ophthalmological records*. 2010(2):61–5 (In Russ.)]
 15. Kara M, Kivanç SA, Olcaysü OO, Akova Budak B, Özmen AT, Kivanç M, Hörmet Öz HT. The newborn conjunctival flora at the post delivery 24 hours. *J Curr Ophthalmol*. 2010;30(4):348–52 [Kara M, Kivanç SA, Olcaysu OO, Akova Budak B, Ozmen AT, Kivanç M, Hormet Oz HT. The newborn conjunctival flora at the post delivery 24 hours. *J Curr Ophthalmol*. 2018;30(4):348–52 (In Turkey)] doi: 10.1016/j.joco.2018.03.002
 16. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных конъюнктивитами. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(2):43–7 [Okolov IN, Gurchenok PA, Vokhmyakov AV. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with conjunctivitis. *Ophthalmological records*. 2009;2(2):43–7 (In Russ.)]
 17. Антипова Ю.Н., Антипова Л.Н. Опыт применения глазных капель «Офтаквикс» в детской офтальмологии. *Клиническая офтальмология*. 2009;10(4):151–2 [Antipova YuN., Antipova LN. Experience in the use of eye drops “Oftakviks” in pediatric ophthalmology. *Clinical ophthalmology*. 2009;10(4):151–2 (In Russ.)]
 18. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Михайлова М.В. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей. *Офтальмология*. 2012;9(1):83–91 [Vorontsova TN, Brzhesky VV, Mikhailova MV. Sensitivity and resistance to antibacterial drugs of the microflora of the conjunctival cavity in children. *Ophthalmology*. 2012;9(1):83–91 (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2012-1-83-91
 19. Воронцова Т.Н., Прозорная Л.П. Особенности терапии бактериальных конъюнктивитов у детей. *Офтальмология*. 2014;11(4):87–93 [Vorontsova TN, Prozornaya LP. Features of the treatment of bacterial conjunctivitis in children. *Ophthalmology*. 2014;11(4):87–93 (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2014-4-87-93
 20. Зайцева М.В., Воробцова И.Н., Бржеский В.В. и др. Особенности микрофлоры конъюнктивальной полости у новорожденных детей. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(3):199–204 [Zaitseva MV, Vorobtsova IN, Brzhesky VV et al. Features of the microflora of the conjunctival cavity in newborns. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(3):199–204 (In Russ.)]
 21. Зубарева Л.Н., Гаврилюк А.С., Артамонова А.В. Первый опыт клинического применения глазных капель Вигамокс у пациентов детского возраста. *Новое в офтальмологии*. 2011(4):16–8 [Zubareva LN, Gavriluk AS, Artamonova AV. The first experience of clinical use of Vigamox eye drops in pediatric patients. *New in ophthalmology*. 2011(4):16–8 (In Russ.)]
 22. Kreczyńska J, Drews K, Barlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Kraśnik W. Analiza czynników okołoporodowych wpływających na kształtowanie się flory bakteryjnej worka spojówkowego noworodków. *Ginekol Pol*. 2013;84(8):668–75 [Kreczynska J, Drews K, Barlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Krasnik W. Analysis of factors influencing neonatal bacterial flora of the conjunctiva shortly after delivery. *Ginekol Pol*. 2013;84(8):668–75 (In Poland.)] doi: 10.17772/gp/1622
 23. Cavuoto KM, Galor A, Banerjee S. Anatomic Characterization of the Ocular Surface Microbiome in Children. *Microorganisms*. 2019;7(8):259. doi: 10.3390/microorganisms7080259
 24. Hua N, Ma WJ, Wang JT, Shi T, Li XR. Normal conjunctival flora in healthy infants aged from 1 to 4 months. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010;46(6):537–41. PMID: 21055200
 25. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7. doi: 10.1038/nature11053
 26. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(3):296–303. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Turti TV, Mitish MD, Potekhina TV. Intestinal microbiota in preterm infants – the current state of the problem (literature review). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(3):296–303 (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i3.1354

УДК 617.735.145.154-089:615.849.19
DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-10-12



Лазерная хирургия при ведении пациентов с окклюзией вен сетчатки

В.С. Шамрай¹, Н.В. Филина¹, О.Н. Киселева²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Обзор литературы, поднимающий проблему использования лазерной хирургии для предотвращения снижения зрительных функций у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Целью данного обзора является изучение литературных источников с определением места лазерной хирургии в лечении пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей, раскрытие имеющегося спектра лазерных вмешательств и показаний к их проведению в определенной клинической ситуации. Пусковым механизмом окклюзии вен сетчатки чаще всего является тромбоз в местах артерио-венозных перекрестов и в зоне решетчатой пластинки. Патогенетические цепочки, по которым окклюзия центральной вены сетчатки или ее ветвей может привести к снижению максимальной скорректированной остроты зрения, достаточно разнообразны. Лазерное воздействие в связи с наличием большого спектра методик лежит в основе коррекции большинства причин снижения остроты зрения при окклюзии вен сетчатки. Наиболее результативным является комбинация лазерной хирургии и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза или имплантата с дексаметазоном. Важным аспектом при ведении пациентов с окклюзией вен сетчатки, дополняющим офтальмологическую помощь, является привлечение специалистов широкого профиля для проведения дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования с целью этиологической верификации и системной терапии. Амбулаторная направленность, высокая эффективность, низкая стоимость – признаки, благодаря которым лазерное лечение и в дальнейшем будет практиковаться специалистами-офтальмологами, совершенствоваться как метод, направленный на сохранение или, возможно, улучшение зрительных функций пациентов с окклюзией вен сетчатки.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, лазерная хирургия

Поступила в редакцию 01.04.22. Получена после доработки 11.04.22. Принята к печати 30.04.22

Для цитирования: Шамрай В.С., Филина Н.В., Киселева О.Н. Лазерная хирургия при ведении пациентов с окклюзией вен сетчатки. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:10–12. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-10-12

Для корреспонденции: Шамрай Вадим Сергеевич – ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-7724-0713; тел.: +7 (914) 076-57-62; e-mail: vadimsha@internet.ru

Laser surgery in the management of patients with retinal vein occlusion

V.S. Shamray¹, N.V. Filina¹, O.N. Kiseleva²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

This literature review investigates issues associated with the use of laser surgery for preventing visual impairment in patients with retinal vein occlusion. To this end, we analyze publications on the place of laser surgery in the treatment of patients with occlusion of the central retinal vein or its branches, describing the existing spectrum of laser interventions and indications to their implementation in a particular clinical situation. The mechanism triggering retinal vein occlusion was shown to be most frequently thrombosis at the arteriovenous crossing and in area of the lamina cribrosa. The pathophysiology of retinal vein occlusion might lead to a decreased visual acuity as a result of various syndromes. Due to the diversity of developed techniques, laser treatment is widely used for correcting visual acuity in retinal vein occlusion. An effective approach consists in a combination of laser surgery and intravitreal injection of angiogenesis inhibitors or dexamethasone implants. Management of patients with retinal vein occlusion should also involve examination by general practitioners using laboratory and instrumental methods with the aim of etiological verification and systemic therapy. Such characteristics of laser treatment, as high effectiveness and low costs, as well as the possibility of providing outpatient services, determine the popularity of this technology among ophthalmologists and its future prospects. The latter include the maintenance and improvement of visual functions in patients with retinal vein occlusion.

Keywords: retinal vein occlusion, laser surgery

Received 1 April 2022. Revised 11 April 2022. Accepted 30 April 2022

For citation: Shamray V.S., Filina N.V., Kiseleva O.N. Laser surgery in the management of patients with retinal vein occlusion. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:10–12. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-10-12

Corresponding author: Vadim S. Shamray, resident at the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7724-0713; phone: +7 (914) 076-57-62; e-mail: vadimsha@internet.ru

Окклюзирующие заболевания вен сетчатки возникают вследствие тромбоза, ведут к значительному и часто необратимому снижению зрительного потенциала. Окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее

ветвей (ОВЦВС) занимает второе место по распространенности среди всех сосудистых заболеваний сетчатки после диабетической ретинопатии [1]. Лазерное лечение было терапией первой линии до прихода эры

ингибиторов неоангиогенеза и в настоящее время не теряет свою актуальность.

В обзоре суммированы данные по лечению пациентов с ОЦВС с помощью методов лазерной хирургии в различных клинических ситуациях.

Пусковым механизмом нарушения венозной гемодинамики сетчатки чаще всего является окклюзия вен в местах артериовенозных перекрестов и в зоне решетчатой пластинки [2, 3]. В остром периоде с той или иной степенью выраженности обнаруживаются диффузный макулярный отек (МО) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ); области капиллярной гипо- или неперфузии, по данным флуоресцентной ангиографии; интравитреальные геморрагии разного калибра и площади. По окончании острого периода, после 1–3 месяцев с начала венозной окклюзии, развивается симптомокомплекс постокклюзионной (посттромботической) ретинопатии (ПТРП): частичная или полная резорбция геморрагий, интенсификация экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) вследствие длительной ишемии внутренних слоев сетчатки и развитие процесса неоваскуляризации с типичными его осложнениями, а также персистенция МО с образованием микро- или макрокист. Степень компенсации процесса зависит от участка окклюзии, изначальной остроты зрения, выраженности ишемической напряженности сетчатки и активации коллатерального кровотока. Клинические показатели и результаты флуоресцентной ангиографии позволяют разделить окклюзию вен сетчатки на ишемическую и неишемическую категории. Патогенетические цепочки, по которым окклюзия вен сетчатки может привести к снижению максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ), достаточно разнообразны [4]. Лазерное воздействие имеет лечебно-профилактическую направленность и позволяет проводить коррекцию большинства причин снижения МКОЗ. Общим для всех хирургических лазерных методик является применимость их в период ПТРП, когда минимален экранирующий эффект геморрагий, имеется возможность оценить зрительный прогноз и потенциальную пользу от проводимых мероприятий. Чем выше острота зрения к концу острого периода, тем лучше прогноз относительно улучшения и сохранения зрительной функции на фоне проводимой терапии [5].

При лечении МО ключевым показателем является определение степени снижения остроты зрения. Значения остроты зрения, равные или превышающие 0,5, требуют ежемесячного наблюдения и проведения ОКТ, так как вероятным исходом может быть самопроизвольная резорбция МО. Отсутствие улучшения анатомических показателей сетчатки по данным ОКТ и/или остроты зрения, изначальная величина МКОЗ менее 0,5 являются показанием к интравитреальному введению (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза или имплантата с дексаметазоном [6]. Применение метода лазерной коагуляции по типу «решетка» целесообразно при неишемической форме ОЦВС в случае

рецидивирующего отека или при отсутствии возможности использования ИВВ препаратов по устоявшимся схемам [5, 7]. Коагуляция в макулярной зоне не рекомендована у пациентов с ОЦВС, так как не приводит к улучшению итоговой МКОЗ, хотя и улучшает показатели толщины центральной зоны сетчатки [8].

Необходимо отметить, что превентивная панретинальная лазеркоагуляция (ПРЛ) сетчатки не имеет преимуществ в улучшении зрительного прогноза сразу после начала процесса неоваскуляризации. Однако существуют данные о положительном эффекте профилактической ПРЛ зон капиллярной неперфузии при ишемической форме окклюзии вен сетчатки [4, 9]. В этом случае между экватором и артериовенозными аркадами происходит снижение общей концентрации VEGF и большая частота развития коллатералей и оптико-цилиарных шунтов [10, 11]. Учитывая возможные осложнения ПРЛ, с профилактической целью данное воздействие следует осуществлять в случаях, когда интенсивное динамическое наблюдение невозможно по тем или иным причинам. Абсолютными показаниями к проведению ПРЛ являются неоваскуляризация радужки, угла передней камеры, диска зрительного нерва, любого участка сетчатки и гемофтальм, частота возникновения которого после лазерного лечения снижается на 30%. В ситуациях развития неоваскуляризации для достижения большего терапевтического эффекта до проведения ПРЛ рекомендуется использовать ИВВ анти-VEGF препарата. В 90% случаев неоваскуляризация переднего отрезка регрессирует в течение 1–2 месяцев после проведения ПРЛ [4, 12]. Учитывая экранирующий эффект кровоизлияний в стекловидное тело, важно помнить, что эндолазеркоагуляция сетчатки позволяет произвести ПРЛ как заключительный этап витрэктомического вмешательства.

Достаточно распространенным следствием процесса неоваскуляризации заднего отрезка глаза является развитие субгидалоидной геморрагии, которая может в значительной мере снижать остроту зрения пациента и ограничивать его трудоспособность. При персистенции геморрагии более двух недель также развиваются необратимые повреждения внутренних слоев сетчатки, которые требуют активной лечебной тактики, в частности витрэктомического вмешательства. В ряде случаев, учитывая все возможные риски, возможно осуществить Nd:YAG лазерную заднюю гиалоидотомию для дренирования крови в стекловидное тело с целью уменьшения токсического влияния на сетчатку и быстрого улучшения остроты зрения [13].

Развитие неоваскулярной глаукомы является тяжелейшим следствием окклюзии вен сетчатки, особенно при ишемической форме ОЦВС. В лазерной хирургии для лечения пациентов с рефрактерной глаукомой используются циклофотокоагуляция (ЦФК) и диодлазерная фотокоагуляция в микроимпульсном режиме (мЦФК). Обе методики можно проводить в трансклеральном и эндолазерном доступе. Отметим, что ЦФК дает много побочных реакций и поэтому в основном

используется при терминальной болящей глаукоме [14]. Относительно мЦФК существует актуальная дискуссия и доводы за возможность проведения на менее развитых стадиях глаукомы [15].

Заключение

Лечение заболеваний, вызывающих ОВС, гарантирует стабилизацию венозной гемодинамики сетчатки и снижает вероятность вовлечения в патологический процесс парного глаза. Лазерная хирургия весьма эффективна при лечении патологии заднего отрезка глаза и воздействует на основные причины снижения остроты зрения при ОВС. В ряде случаев лазерное вмешательство носит вспомогательный характер или является экономически целесообразной альтернативой ИВВ при влиянии на МО. Проведение ПРЛ также необходимо для коррекции неоваскуляризации и профилактики ее осложнений, а метод ЦФК часто является единственным способом сохранить глаз в случае с рефрактерной глаукомой.

Амбулаторная направленность, высокая эффективность и низкая стоимость – факторы, благодаря которым лазерное лечение сохраняет свою актуальность как метод, позволяющий сохранить зрение пациентов с ОВС.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Мошетьева Л.К., Ушарова С.А., Симонова С.В., Туркина К.И. Современные представления об особенностях эпидемиологии окклюзии ретинальных вен. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(2):86–9. [Moshetova LK, Usharova SA, Simonova SS, Turkina KI. Epidemiology of retinal vein occlusions: state-of-the-art. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(2):86–9. (In Russ.)] doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-86-89
- Muraoka Y, Tsujikawa A. Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63(5):353–64. doi: 10.1007/s10384-019-00676-5
- Adiyeke SK, Kutlu N, Aytogan H, Aras B, Yoyler G, Ture G, Talay E, Talay Dayangac G. Thicknesses of sclera and lamina cribrosa in patients with central retinal vein occlusion. *Retina*. 2020 Oct;40(10):2050–4. doi: 10.1097/IAE.0000000000002712
- Andrew P, Schachat MD. *Ryan's RETINA* 6th Vice Chairman, Cole Eye Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA; 2018.
- Шуко А.Г. *Лазерная хирургия сосудистой патологии глазного дна*. М.: Офтальмология, 2014. [Shchuko AG. *Laser surgery of the vascular pathology of the fundus*. Moscow: Oftalmologiya, 2014 (In Russ.)]
- Соколов К.В., Смирнов А.К. Интравитреальное введение имплантата дексаметазона: анализ клинической эффективности и субъективной удовлетворенности пациентов с посттромботическим макулярным отеком. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(3):93–94. [Sokolov KV, Smirnov AK. Intravitreal Dexamethasone implant injection: Analysis of clinical efficacy and subjective satisfaction of patients with post-thrombotic macular edema. *Pacific Medical Journal*. 2020;(3):93–4. (In Russ.)] doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-93-94
- Song S, Yu X, Zhang P, Gu X, Dai H. Combination of Ranibizumab with macular laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: one-year results from a randomized controlled double-blind trial. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):241. doi: 10.1186/s12886-020-01498-7
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, Wolf S, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019; 242(3):123–62. doi: 10.1159/000502041
- Tultseva SN, Astakhov YS, Novikov SA, Nechiporenko PA, Lisochkina AB, Ovnanyan AY, Astakhov SY. Alternative ways to optimize treatment for retinal vein occlusion with peripheral capillary non-perfusion: a pilot study. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(4):224–8. doi: 10.5935/0004-2749.20170055
- An SH, Jeong WJ. Early-scatter laser photocoagulation promotes the formation of collateral vessels in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(2):370–5. doi: 10.1177/1120672119827857
- Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Matsumura T, Morioka M, Yamada Y, Inatani M. Photocoagulation of the Retinal Nonperfusion Area Prevents the Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor in an Animal Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(13):5946–53. doi: 10.1167/iovs.17-22739
- Hayreh SS. Photocoagulation for retinal vein occlusion. *Prog Retin Eye Res*. 2021;85:100964. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100964
- Allam K, AlMutairi N, Ellakwa AF, Abdelkader E. Nd:YAG laser therapy for non-resolving premacular subhyaloid hemorrhage in Saudi patients. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;33(1):61–5. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.11.007
- Shchomak Z, Cordeiro Sousa D, Leal I, Abegão Pinto L. Surgical treatment of neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(6):1079–89. doi: 10.1007/s00417-019-04256-8
- Lim EJY, Aquino CM, Lun KWX, Lim DKA, Sng C, Loon SC, Chew PTK, Koh VTC. Efficacy and Safety of Repeated Micropulse Transscleral Diode Cyclophotocoagulation in Advanced Glaucoma. *J Glaucoma*. 2021;30(7):566–74. doi: 10.1097/IJG.0000000000001862

УДК 617.713-007.64

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-13-18



Кератоконус: современные диагностические аспекты и вопросы классификации

Д.О. Бобкова

Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Кератоконус (КК) – прогрессирующее невоспалительное эктатическое заболевание роговицы, характеризующееся ее истончением, формированием конического выпячивания и развитием нерегулярного астигматизма с различной степенью нарушения зрения. Представлен литературный обзор по эпидемиологии, классификации и диагностике заболевания. В настоящее время в клинической практике чаще всего применяются классификации «ABCD» М. Веллина и М. Амслера в вариации Крумеиха. Диагностика КК нуждается в комплексном подходе по результатам различных методов исследования. Метод Шаймпфлюг-визуализации с оценкой биохимических свойств роговицы проводится на кератотомографе Pentacam Oculus в сочетании с прибором Corvis ST. Результат исследования выражается в виде диагностических индексов: CBI (Corvis Biomechanical Index), BAD-D (Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Index total deviation), TBI (Tomographic Biomechanical Index). Применение оптической когерентной томографии необходимо для оценки карты толщины эпителия роговицы и проведения пахиметрии для исключения скрытого истончения стромы.

Ключевые слова: кератоконус, субклиническая форма, форма Фрусте, роговица, эктазия

Поступила в редакцию 30.03.2022. Получена после доработки 12.04.2022. Принята к печати 30.05.2022

Для цитирования: Бобкова Д.О. Кератоконус: современные диагностические аспекты и вопросы классификации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:13–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-13-18

Для корреспонденции: Бобкова Диана Олеговна – врач-офтальмолог диагностического отделения Приморского центра микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100Е); ORCID: 0000-0002-8178-8949; тел.: +7 (967) 530-13-30; e-mail: dusha.9494@mail.ru

Keratoconus: current aspects of diagnosis and classification

D.O. Bobkova

Primorsky Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Keratoconus (KC) is a progressive non-inflammatory ectatic corneal disease typified by corneal thinning and conical protrusion, as well as irregular astigmatism with a varying-degree visual impairment. A literature review on the disease epidemiology, classification and diagnosis is presented. Current clinical practice most commonly relies on the Krumeich's adaptation of ABCD grading system by M. Belin and M. Amsler. The KC diagnosis requires a comprehensive approach that integrates a variety of methods. Scheimpflug imaging with the corneal biochemistry assessment is performed with a Pentacam Oculus keratograph in combination with a Corvis ST device. The result is expressed as diagnostic indices, CBI (Corvis Biomechanical Index), BAD-D (Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Index total deviation) and TBI (Tomographic Biomechanical Index). The use of optical coherence tomography is necessary to perform corneal epithelial thickness mapping as well as pachymetry to rule out hidden stromal thinning.

Keywords: keratoconus, subclinical forme, forme Fruste, cornea, ectasia

Received 30 March 2022. Revised 12 April 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Bobkova D.O. Keratoconus: current aspects of diagnosis and classification. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:13–18. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-13-18

Corresponding author: Diana O. Bobkova, ophthalmologist of Diagnostic Department, Primorsky Center of Eye Microsurgery (100e, Borisenko Str., Vladivostok, 690088, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8178-8949; phone: +7 (967) 530-13-30; e-mail: dusha.9494@mail.ru

Кератоконус (КК) – прогрессирующее невоспалительное эктатическое заболевание роговицы, характеризующееся ее истончением, формированием конического выпячивания и развитием нерегулярного астигматизма с различной степенью нарушения зрения [1, 2]. Распространенность КК варьирует в зависимости от этнической принадлежности. У представителей европеоидной расы она составляет около 1000 случаев, а в странах Азии и Ближнего Востока – 1500–5000 заболевших на 100 000 населения. Как правило, КК проявляется в 20–30-летнем возрасте. Прирост случаев

выявления КК коррелирует с развитием диагностических возможностей и методов раннего выявления заболевания [3].

История становления современной классификации КК

Единой классификации КК до настоящего времени не предложено. Представленные варианты основываются на различных клинических и диагностических показателях.

В 1961 году М. Амслер впервые предложил разделять КК на четыре стадии по данным кератотопографии,

биомикроскопии, офтальмометрии и остроты зрения [4, 9].

В 1982 году З.Д. Титаренко при измерении толщины роговицы и глубины передней камеры выделила пять стадий заболевания: начальную, выраженную, развитую, далекозашедшую и запущенную.

Позднее Ю.Б. Слонимский предложил хирургическую классификацию КК, где установил три стадии, основанные на необходимости проведения сквозной кератопластики: дохирургическую, хирургическую и терминальную. Данная классификация учитывает остроту зрения, рефракцию, толщину роговицы и радиус ее кривизны, глубину передней камеры, длину глаза, наличие помутнения роговицы и переносимости контактных линз.

Впоследствии Y.S. Rabinowitz объединил I и II стадии КК в субклиническую форму, а III–IV отнес к клинической стадии заболевания [5].

М.М. Дронов предложил самостоятельные нозологические формы КК: передний, острый и задний [6].

В 2010 году Т.Д. Абугова, опираясь на работы М. Amsler, предложила расширенную классификацию КК. В ее работах кроме четырех стадий, основанных на биомикроскопических признаках, были выделены шесть типов КК для подбора конструкции контактных линз, три клинические формы развития заболевания и три формы на основе количественной оценки прогрессирования КК с помощью специального критерия – топографического показателя стадии Абуговой, ТПС (delta topographic index stadion of Abugova, TiSA) [7].

В 2011 году М.М. Бикбов и Г.М. Бикбова представили объективную диагностическую классификацию КК по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), пахиметрии и биометрии. На основании инструментального измерения толщины роговицы,

глубины передней камеры и строения угла передней камеры авторы описали четыре стадии КК.

В 2014 году С.Б. Измайловой и соавт. [8] была разработана хирургическая классификация, включающая субклиническую стадию (Forme fruste) и четыре клинические стадии с соответствующим алгоритмом хирургического лечения. Разделение основано на данных максимальной корригированной остроты зрения, биомикроскопии, минимального значения пахиметрии (по результатам ОКТ роговицы), конфокальной микроскопии и значений элевации роговичной поверхности.

Отметим, что, несмотря на различные подходы, наибольшее распространение получила классификация М. Amsler в модификации Krumeich [9]. Последний дополнил ее параметрами средней кератометрии, пахиметрии роговицы в самой тонкой точке и аномалиями рефракции (табл. 1).

Необходимость диагностики ранних или субклинических форм КК стала особенно актуальной после появления рефракционной хирургии, поскольку эти случаи чаще проявляются как пострефракционная хирургическая эктазия. Это обстоятельство раскрыло недостатки старой системы стадирования заболевания, которая учитывала только переднюю кривизну и показывала апикальную толщину роговицы [10].

В 2016 г. М. Belin предложил систематизировать стадии КК в буквенно-цифровом выражении, которая представлена на кератотомографе Oculus Pentacam (табл. 2). Значения буквенных показателей выражаются в следующем виде: А – передняя кривизна роговицы, В – задняя кривизна роговицы, С – пахиметрия, D – корригируемая острота зрения (этот показатель изначально вводится пользователем), кроме того, существуют дополнительные модификаторы: (+) – наличие рубцов, (–) – отсутствие рубцов, (++) – рубцы,

Таблица 1

Классификация клинических стадий кератоконуса по Amsler–Krumeich

Стадия I	Конусообразная роговица, начальное появление линий Фогта Миопия/Астигматизм <5 дптр Кератометрия ≤48,0 дптр Отсутствие помутнений роговицы ОЗ 0,5–1,0
Стадия II	Линии Фогта Астигматизм 5–8 дптр Кератометрия ≤53,0 дптр Пахиметрия ≥400 мкм Отсутствие помутнений роговицы ОЗ 0,1–0,4
Стадия III	Астигматизм 8–10 дптр Кератометрия >53,0 Пахиметрия 300–400 мкм Отсутствие помутнений роговицы ОЗ 0,09–0,02
Стадия IV	Кератометрия >55,0 дптр Клиническая рефракция не определяется Пахиметрия <300 мкм Центральное помутнение роговицы ОЗ 0,001–0,02

Таблица 2

ABCD – классификация кератоконуса по Belin

ABCD Критерии	A Передняя кривизна роговицы	B Задняя кривизна роговицы	C Пахиметрия	D Корригируемая острота зрения	Степень рубцевания
Стадия 0	>7.25 mm (<46.5 D)	>5.90 mm (<57.25 D)	>490 μm	=20/20 (=1.0)	-
Стадия I	>7.05 mm (<48.0 D)	>5.70 mm (<59.25 D)	>450 μm	<20/20 (<1.0)	-, +, ++
Стадия II	>6.35 mm (<53.0 D)	>5.15 mm (<65.5 D)	>400 μm	<20/40 (<0.5)	-, +, ++
Стадия III	>6.15 mm (<55.0 D)	>4.95 mm (<68.5 D)	>300 μm	<20/100 (<0.2)	-, +, ++
Стадия IV	<6.15 mm (>55.0 D)	<4.95 mm (>68.5 D)	=300 μm	<20/400 (<0.05)	-, +, ++

скрывающие детали радужной оболочки. Каждый из показателей соответствует определенной стадии, и по окончании исследования классификация представляется в буквенно-числовом виде с дополнительным модификатором (пример: A0/B1/C1/D1-) [11, 12].

Особенности диагностики КК

При диагностике КК, особенно его субклинической формы, большое значение имеет комплексная оценка с применением различных инструментальных методов исследования. Основной алгоритм складывается из проведения биомикроскопии, визометрии, авторефрактокератометрии, офтальмометрии, биометрии глазного яблока, ультразвуковой пахиметрии, компьютерной топографии роговицы, ОКТ, конфокальной микроскопии, исследования биомеханического ответа роговицы и анализа уровня аберраций роговичного волнового фронта [4, 13, 14].

Определение остроты зрения

По данным визометрии, острота зрения (ОЗ) снижается до сотых в зависимости от стадии КК. В 2010 году Alió и Shabayek опубликовали систему градации визуального ограничения на основании максимально корригируемой остроты зрения вдаль (CDVA) по системе logMar. В ретроспективном исследовании были учтены изменения ОЗ, рефракции, пахиметрии, тонометрии, внутреннего астигматизма и топографии. Эти результаты позволили сформулировать отдельную классификацию КК, где $CDVA < 0,05$ единицы соответствует I стадии КК, $0,05 \leq CDVA < 0,19$ – II стадии, $0,19 \leq CDVA < 0,40$ – III стадии, $\leq 0,40$ – IV стадии (значительное ограничение зрения) [15].

В 2018 году проводилось интересное исследование, авторы которого сравнивали максимально корригируемую и некорригируемую ОЗ у пациентов с КК и простым миопическим астигматизмом. Оказалось, что в группе пациентов с КК и умеренным астигматизмом показатели некорригируемой ОЗ вдаль оказались лучше, чем в группе с простым миопическим астигматизмом. Такая закономерность объясняется компенсаторным механизмом аберраций в дополнение к хроническому состоянию аберрированного зрения, ведущему к нервной компенсации. Максимально корригированная острота зрения вдаль оказалась выше у пациентов с простым миопическим астигматизмом [16].

Кератометрия, кератотопография и индексы корнеальной статистики

Проведение автокераторефрактометрии является весьма информативным исследованием для диагностики КК в сочетании с показателями кератометрии (SimK) и ультразвуковой пахиметрии. Для конуса с центральной локализацией соответствуют пороговые значения кератометрии в виде $K > 47,2$ D и центральной толщины роговицы $CCT \leq 491,6$. Для нецентральной локализации – $K \geq 45,8$ D и $CCT \leq 503$. Даже при отсутствии данных ультразвуковой пахиметрии, но при сочетании крутого SimK $\geq 45,8$ дптр и SimK астигматизма $\geq 1,89$ дптр следует подозревать развитие КК [17].

Краеугольным камнем диагностики КК считается проведение кератотопограммы с помощью дисков Пласидо и топограммы Шаймпфлюг-анализатора. Сравнительным недостатком исследования методом Пласидо является отсутствие информации о задней поверхности роговицы и отсутствие данных о парацентральной и периферической зонах. Томограмма Шаймпфлюг-анализатора обеспечивает полную визуализацию передней и задней поверхности роговицы. Несмотря на эти особенности, топографы не взаимозаменяемы в клинической практике [18].

Кератотопограммы Пласидо представлены в топографическом, цифровом и трехмерном видах. Топограммы позволяют получить данные о форме, оптической силе и радиусе кривизны роговицы с помощью цветных шкал. Теплые красные оттенки показывают больший радиус кривизны, что указывает на высокую силу преломления. Холодные голубые оттенки отражают меньший радиус кривизны и соответственно меньшую силу преломления. Существует два способа построения шкал кривизны: в виде сагиттальной (рассчитывается в точке относительно пересечения с оптической осью) и тангенциальной (в каждой точке независимо от оптической оси). Топографические фенотипы КК представлены в виде классического паттерна с зоной укручения, ассиметричного астигматизма «галстук-бабочка» и нерегулярного астигматизма по типу «изогнутой бабочки» [4, 19]. Кроме того, существует несколько диагностических систем на основе сравнительных индексов. Индекс Рабиновича и Макдоннелла (I-S) характеризует разницу силы преломления между пятью точками верхней гемисферы и нижней на расстоянии

3 мм от центра. Значение более 1,4 дптр указывает на субклинический КК. Индекс SRAX рассчитывается угол между самыми крутыми полумеридианами, расположенными выше и ниже горизонтальной оси. Его значение более 20% соответствует КК. Позже Рабинович и Rasheed разработали индекс KISA%, который рассчитывается по формуле с помощью показателей регулярного астигматизма (AST), индексов I-S, SRAX и центральной кривизны (K). KISA% в значении более 100% указывает на наличие КК, 60–100% соответствует группе риска. Другой индекс Smolek/Klyce (KSI) отражает степень тяжести КК. При этом показатель >30% является значимым критерием диагностики КК. Индекс Klyce/Maeda (KCI) рассчитывается на основании системы KPI (шкала, включающая 8 индексов, полученных с помощью видеокератографии) и 4 других индексов, которая выражается в % и выявляет паттерн КК. Значение 0–5% позволяет подозревать КК, >5% является признаком манифестации КК [20, 21, 22].

*Исследование биомеханических свойств роговицы,
Шаймпфлюг-анализ и aberromетрия*

Исследование волнового фронта (уровня аберраций), биомеханических свойств, топографии передней и задней поверхности роговицы одновременно можно провести на современном кератотомографе Pentacam совместно с прибором Corvis ST, который проводит бесконтактную тонометрию и исследование биомеханики роговицы. Диагностика и оценка риска развития КК основываются на индексе CBI (Corvis Biomechanical Index) по данным Corvis ST по шкале от 0 до 1. Общий индекс отклонения (BAD-D) определяется по результатам регрессивного анализа Pentacam по шкале от 0 до 3 и выше. Индекс TBI (Tomographic Biomechanical Index) рассчитывается на основании данных топографии роговицы, полученных с Pentacam, и биомеханической оценки от Corvis ST по шкале от 0 до 1 [10, 23].

Необходимо отметить, что роговица может иметь биохимические отклонения при отсутствии изменений на томограмме или топограмме. Вот почему комплексное исследование топографических и биохимических свойств является более чувствительным подходом для диагностики КК, особенно для выявления «подверженной риску» роговицы на «биохимической стадии» [24].

На кератотомографе Pentacam есть возможность провести исследование волнового фронта аберраций роговицы, используя анализ Зернике, основанный на статистической подборке IBM SPSS (общая сетевая база). В первую очередь следует обращать внимание на аберрации высшего порядка (HOA) и характерную для КК вертикальную кому. Числовые показатели aberromетрии выражаются как индексы RMS – средне-квадратичное значение, RMS total – общее и RMS HOA [25, 26].

ОКТ и конфокальная микроскопия

Применение ОКТ при диагностике КК показывает истинное истончение стромы. Томограмма позволяет измерить толщину роговицы, демонстрирует карту толщины эпителия и позволяет определить причину деформации поверхности при рубцевании, деформации контактных линз и нарушении слезной пленки. Анализ карты важен для проведения дифференциальной диагностики, поскольку эпителиальная ткань компенсаторно меняется в ответ на истончение стромы, а толщина роговицы и топографические изображения могут соответствовать норме [27].

С помощью конфокальной микроскопии можно визуализировать структурные изменения эпителия роговицы, субэпителиального нервного сплетения, стромы, стромальных нервов и эндотелия. При развитии КК плотность кератоцитов и длина нервных волокон роговицы снижаются, а толщина стромальных нервных волокон становится больше [28].

Биомикроскопические исследования

С помощью биомикроскопии на щелевой лампе и ретиноскопии можно обнаружить ранние признаки КК: симптом «гаснущей звезды» или «фейерверка», связанный с разрежением стромы роговицы на вершине формирующегося конуса [4]. К другим признакам относятся утолщение нервных волокон роговицы и симптом Ризутти или коническое отражение на лимбе с носовой стороны при освещении фонариком с височной [29]. Появление эффекта ножниц при ретиноскопии обусловлено движением теней в разных направлениях [30]. Биомикроскопия позволяет также установить патологический рефлекс размытой «нефтяной капли» в пределах предполагаемой вершины кератоконуса [31], кольцо Флейшера в виде отложения железа в эпителии вокруг основания конуса, стрии Фогта или складки десцеметовой мембраны.

Признаками манифестации заболевания являются симптом Мансона – выпячивание нижнего века при взгляде вниз и разрывы боуеновой мембраны. В этой ситуации часто наступает острый гидропс, при котором разрыв десцеметовой мембраны позволяет воде проникать в строму, вызывая отек роговицы и ее рубцевание [29].

Быстрый метод диагностики Tick-test

В 2019 году был предложен дополнительный метод быстрой диагностики КК на щелевой лампе Tick-test, основанный на взаимном расположении рефлексов Пуркинье. Луч источника света направляется на глаз под углом 20–40° височно и назально на расстоянии около 30 см, что позволяет визуализировать три рефлекса Пуркинье (P1, P2, P4). В здоровых глазах отклонение P2 составляет 0,04 мм, а в кератоконических – более 0,2 мм. При визуальном соединении этих точек между собой (P1–P2–P4) формируется фигура в виде галочки (tick). Отклонение P2 в условиях «тикового

теста» можно объяснить наклоном задней поверхности роговицы назад [32].

Заключение

Стадии развития КК, их специфические признаки и диагностические критерии обобщены в различных систематических подходах, среди которых классификации Amsler в вариации Krumeich и «ABCD» М. Belin являются наиболее информативными. Адекватная диагностика КК особенно актуальна при выявлении ранних стадий заболевания на этапе первичного поликлинического звена. «Золотым стандартом» диагностики КК является Шаймпфлюг-визуализация с применением Pentacam Oculus в сочетании с прибором Corvis ST с последующей оценкой индексов CBI, BAD-D, TBI. Проведение ОКТ осуществляется в целях исследования карты толщины эпителия и пахиметрии для исключения скрытого истончения стромы. Биомикроскопическое исследование заключается в обнаружении характерных ранних или поздних признаков КК. Визометрия и авторефрактометрия позволяет определить ОЗ и оценить показатели кератометрии (крутого SimK и SimK астигматизма).

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

- Ермолюк Ф.О. Клинические проявления и диагностика кератоконуса. Лечение ятрогенного кератоконуса. *Справочник врача общей практики*. 2020;7:37–42. [Ermolyuk FO. Clinical manifestations and diagnosis of keratoconus. Treatment of iatrogenic keratoconus. *General Practitioner's Handbook*. 2020;7:37–42 (In Russ.)] doi: 10.33920/med-10-2007-05
- Бурджа Н.Т. Новейшие сведения о клиническом лечении кератоконуса. *Точка зрения. Восток–Запад*. 2020;4:90–1. [Burcu NT. Updates on Clinical Management of Keratoconus. *Point of view. East–West*. 2020;4:90–1 (In Russ.)] doi: 10.25276/2410-1257-2020-4-90-91
- Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Colar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;1–26. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
- Синицын М.В. Клинико-экспериментальная оценка эффективности интрастромальной имплантации колец MYORING по оптимизированной технологии в реабилитации пациентов с кератоконусом. *Российская офтальмология онлайн*. 2017;17–20. [Sinicyn MV. Kliniko-eksperimentalnaya ocenka effektivnosti intrastromalnoy implantacii kolec MYORING po optimizirovannoy tehnologii v reabilitacii pacientov s keratoconusom. *Rossiyskaya oftalmologiya onlain*. 2017:17–20 (In Russ.)] URL: <https://oai:eyepress.ru:article23737>
- Подтынных Е.В., Басинская Л.А., Комаровских Е.Н. Современные представления об этиопатогенезе и методах диагностики кератоконуса (обзор литературы). *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015;12(187):188–96. [Podtynnyh EV, Basinskaya LA, Komarovskikh EN. Sovremennye predstavleniya ob etiopatogeneze i metodah diagnostiki keratoconusa (obzor literatury). *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;12(187):188–96 (In Russ.)]
- Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). *Эктазии роговицы*. Изд-во: Офтальмология, 2011;12–3. [Bikbov MM, Bikbova GM. Ectazii rogovicy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lechenie). *Ectazii rogovicy*. Izd-vo: Ophthalmologiya, 2011;12–3 (In Russ.)]
- Абугова Т.Д. Клиническая классификация первичного кератоконуса. *Современная оптометрия*. 2010; 5:17–20. [Abugova TD. Klinicheskaya klassifikatsiya pervichnogo keratoconusa. *Sovremennaya optometriya*. 2010;5:17–20 (In Russ.)]
- Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Сахнов С.Н., Комарова О.Ю., Яркин Д.А., Малышев И.С. Десятилетний опыт применения оригинального алгоритма хирургического лечения пациентов с начальными стадиями кератоконуса. *Офтальмохирургия*. 2021;3:28–39. [Izmaylova SB, Malyugin BE, Sahnov SN, Komarova OYu, Yarkin DA, Malyshev IS. Desyatiletний опыт primeneniya originalnogo algoritma hirurghicheskogo lecheniya patsiyentov s nachalnymi stadiyami keratoconusa. *Ophthalmologiya*. 2021;3:28–39 (In Russ.)]
- Терещенко А.В., Демьянченко С.К., Тимофеев М.А. Кератоконус (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):293–97. [Tereshchenko AV, Demyanchenko SK, Timofeev MA. Keratoconus (obzor). *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. 2020;16(1):293–7. (In Russ.)]
- Zhang M, Zhang F, Lia Yu, Songa Ya, Wanga Zh. Early Diagnosis of Keratoconus in Chinese Myopic Eyes by Combining Corvis ST with Pentacam. *Current Eye Research*. 2020;45(2):118–23. doi: 10.1080/02713683.2019.1658787
- Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2016;2–6. doi: 10.1055/s-0042-100626
- Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020;68(12):2831–34. doi: 10.4103/ijo.1JO_2078_20
- Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus. *Journal of Optometry*. 2020;13(4):269–75. doi: 10.1016/j.optom.2019.11.001
- Солодкова Е.Г., Фокин В.П., Борискина Л.Н., Балалин С.В. Современные возможности диагностики и лечения кератоконуса. *Российская офтальмология онлайн*. 2021;14–23. [Solodkova EG, Fokin VP, Boriskina LN, Balalin SV. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya keratoconusa. *Rossiyskaya oftalmologiya onlain*. 2021:14–23. (In Russ.)] URL: <https://oai:eyepress.ru:article45660>
- Alio JL, Pinero DP, Aleson A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutierrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J. Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(3):552–68. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.046
- Mimouni M, Najjar R, Rabina G, Vainer I, Kaiserman I. Visual acuity in patients with keratoconus: a comparison with matched regular myopic astigmatism. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257:313–19. doi: 10.1007/s00417-018-4188-1
- Prakash G, Srivastava Dh, Choudhuri S, Thirumalai SM, Baccero R. Differences in central and non-central keratoconus, and their effect on the objective screening thresholds for keratoconus. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(2):118–29.
- Raul M. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratometry, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2018;66(3):360–66. doi: 10.4103/ijo.IJO_850_17
- Ghemame M, Charpentier P, Mouriaux F. Corneal topography in clinical practice. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2019;42(10):439–51. doi: 10.1016/j.jfo.2019.09.001
- Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbacher A. Staging of keratoconus indices regarding tomogra-

- phy, topography and biomechanical measurements. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(4):733–38. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.014
21. Shi Ye. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus. *Dovepress*. 2016;(8):13–21. doi: 10.2147/OPTO.S63486
 22. Heidari Z, Mohammadpour M, Hashemi H, Jafarzadehpour E, Moghaddasi A, Yaseri M, Fotouhi A. Early diagnosis of subclinical keratoconus by wavefront parameters using Scheimpflug, Placido and Hartmann–Shack based devices. *International Ophthalmology*. 2020;40:1659–71. doi: 10.1007/s10792-020-01334-3
 23. Kataria P, Padmanabhan P, Gopalakrishnan A, Padmanaban V, Mahadik S, Ambrosio Jr R. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2019;45(3):328–26. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.10.030
 24. Vinciguerra R, Ambrósio Jr R, Roberts CJ, Azzolini C, Vinciguerra P. Biomechanical Characterization of Subclinical Keratoconus Without Topographic or Tomographic Abnormalities. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(6):399–407. doi: 10.3928/1081597X-20170213-01
 25. Mirzajani A, Aghataheri S, Ghoreishi M, Jafarzadepour E, Mohammadinia M. Evaluation of corneal higher order aberrations in normal topographic patterns. *Journal of Current Ophthalmology*. 2016;28(2):75–80. doi: 10.1016/j.joco.2016.03.001
 26. Kaşıkci M, Eroğul Ö, Eroğul LE, Gobeka HH. Corneal Aberrations in Keratoconus: A Pentacam Scheimpflug Imaging Study Keratokonus. *Journal Of Contemporary Medicine*. 2021;11(2):134–38. doi: 10.16899/jcm.846006
 27. Yip H, Chan E. Optical coherence tomography imaging in keratoconus. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019;102(3):218–23. doi: 10.1111/cxo.12874
 28. Martínez-Abad A, Pinero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2017;43(9):1213–27. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.021
 29. Feldman BH, Plumb. AAO RC, Kozak A, Sheth Sh, Bunya VY, Rose L, Ortiz-Morales G, Karakus S, Asbell PA. Keratoconus. *Eye Wiki*. 2021. URL: <https://eyewiki.org/Keratoconus>
 30. Al-Mahrouqi H, Oraba SB, Al-Habsi Sh, Mundemkattil N, Babu J, Panchatcharam SM, Al-Saidi R, Al-Raisi A, Retinoscopy as a Screening Tool for Keratoconus. *Cornea. The Journal of cornea and external disease*. 2019;38(4):442–5. doi: 10.1097/ICO.0000000000001843
 31. Дронов М.М., Голышев И.В. Методы диагностики кератоконуса у сотрудников МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2014;2:13–8. [Dronov MM, Golyshev IV. Metody diagnostiki keratokonusa u sotrudnikov EMERCOM of Russia. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2014;2:13–8. (In Russ.)]
 32. Gellrich MM. The tick sign – a new and simple test to diagnose keratoconus at the slit lamp. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(4):666–7. doi: 10.1111/aos.13975

УДК 37.088+616-053.89

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-19-23



Особенности условий труда и состояния здоровья работников педагогического профиля пожилого возраста (обзор литературы)

Е.Б. Анищенко, Л.В. Транковская, А.А. Важенина, Г.А. Тарасенко, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В статье представлены результаты научных исследований условий труда, организации трудового процесса, состояния здоровья, психоэмоционального состояния, работоспособности, возрастного состава работников педагогического профиля по данным научной литературы. Во всем мире регистрируется демографическое старение населения, которое прежде всего связано с увеличением продолжительности жизни и низкой рождаемостью. Авторы исследований констатируют неуклонный рост числа лиц пожилого возраста, осуществляющих трудовую деятельность в образовательных организациях различного уровня образования. Условия труда педагогических работников по результатам гигиенических оценок отнесены к вредному классу условий труда. К ведущим факторам, влияющим на здоровье, работоспособность и профессиональное долголетие педагогов, причислены интеллектуальные нагрузки, нагрузка на голосовой аппарат, эмоциональные нагрузки, режим работы. Ускоренный ритм жизни, увеличение объема поступающей информации, повсеместная цифровизация и роботизация, переход ряда компонентов образовательного процесса в online-режим создают дополнительную психологическую нагрузку на преподавателей, особенно пожилого возраста, и являются источниками стрессов и невротизации. Однако научно доказано, что осуществление профессиональной деятельности интеллектуального характера пожилыми людьми положительно влияет на сохранение их когнитивных функций, получение материальных благ за выполняемую работу повышает качество жизни. Изложенное определяет актуальность изучения гигиены труда работников педагогического профиля пожилого возраста с целью разработки комплекса мероприятий, направленных на сохранение их здоровья, качества жизни и профессионального долголетия.

Ключевые слова: педагогические работники, пожилой возраст, условия труда, здоровье, профилактика

Поступила в редакцию 26.04.22. Получена после доработки 17.05.22. Принята к печати 30.05.22

Для цитирования: Анищенко Е.Б., Транковская Л.В., Важенина А.А., Тарасенко Г.А., Ковальчук В.К. Особенности условий труда и состояния здоровья работников педагогического профиля пожилого возраста (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:19–23. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-19-23

Для корреспонденции: Анищенко Елена Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-0152-284X; тел.: +7 (924) 235-33-04; e-mail: e-b-1979@mail.ru

Working conditions and health status of elderly teaching staff (a review)

E.B. Anishchenko, L.V. Trankovskaya, A.A. Vazhenina, G.A. Tarasenko, V.K. Kovalchuk

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

This article reviews literature data on the working conditions, labor organization, health and psycho-emotional status, performance, and age composition of teaching staff. Population ageing is a global trend, primarily associated with increased life expectancy and decreased fertility rates. The reviewed publications note a steady increase in the number of elderly people employed in educational institutions of various levels. According to hygienic assessments, the working conditions of teaching staff can be distinguished as potentially harmful. High working, mental, emotional, and voice loads were found to be the key factors affecting teachers' health, performance, and professional longevity. The accelerating pace of life, growing volumes of circulating information, spreading digitalization and robotization, adoption of online educational technologies – all these phenomena impose an additional psychological burden on teachers, elderly people in particular, becoming a source of distress and neuroticism. At the same time, the involvement of elderly people in intellectually stimulating professional activities and the respective adequate payment were shown to have a positive effect on the preservation of their cognitive functions and overall quality of life. These findings determine the relevance of investigating the occupational hygiene of elderly teaching staff in order to develop measures aimed at preserving their health, quality of life, and professional longevity.

Keywords: teaching staff, old age, working conditions, health, preventive care

Received 26 April 2022. Revised 17 May 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Anishchenko E.B., Trankovskaya L.V., Vazhenina A.A., Tarasenko G.A., Kovalchuk V.K. Working conditions and health status of elderly teaching staff (a review). *Pacific Medical Journal*. 2022;3:19–23. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-19-23

Corresponding author: Elena B. Anishchenko, PhD, assistant prof., assistant prof. of the department of hygiene, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0152-284X; phone: +7 (924) 235-33-04; e-mail: e-b-1979@mail.ru

Согласно экспертным оценкам, в связи с большей продолжительностью жизни и низкой рождаемостью населения в мире к 2025 году прогнозируется увеличение доли лиц пожилого возраста в составе рабочей силы в два раза по сравнению с количеством

молодых работников (<25 лет) [1]. С повышением Правительством РФ пенсионного возраста все больше внимания уделяется тому, как можно поддерживать работоспособность пожилых работников. Известно, что процесс старения человека

неразрывно связан с общим ухудшением физического здоровья, умственных способностей, а также с повышенной восприимчивостью к травмам, инфекционным и хроническим заболеваниям. Поэтому поддержание физического и психического здоровья работников пожилого возраста является приоритетным. Многочисленные исследования показали, что низкие показатели здоровья связаны с потерей производительности труда, снижением работоспособности, более частым отсутствием по болезни и ранним выходом на пенсию [2].

Работа учителей имеет фундаментальную социальную ценность, поскольку образование позволяет обеспечить экономический рост, а также техническое и научное развитие в обществе. Физическое и психическое здоровье любого работника может стать одним из определяющих факторов трудоспособности. Последние научные публикации определяют профессиональное здоровье и благоприятное психоэмоциональное состояние как важнейший аспект эффективной профессиональной деятельности педагога [1].

Существует множество негативных факторов, способствующих возникновению беспокойства у работников педагогического профиля относительно качества их трудовой жизни на рабочем месте [3]. Современная реформа образования предъявляет высокие требования к личностным качествам и профессиональному росту педагогов. Но качество обучения зависит не только от степени профессионализма педагога, но и от его внутреннего состояния – физического и психического здоровья, которое, в свою очередь, во многом зависит от условий труда, которые нередко обуславливают формирование хронического профессионального стресса и выгорания [3,4].

Старение работающего населения – частое явление в современном обществе, где имеется тенденция к увеличению количества людей предпенсионного и пенсионного возраста. Старение населения имеет важные последствия для рынка труда. Старшее поколение испытывает социальные проблемы наравне с молодежью, а необходимость закрепиться на своем рабочем месте оказывает негативное влияние на трудовую активность большей части наиболее молодых работников, лишая их возможности удовлетворения мотивационных ожиданий, карьерного роста [1, 4].

Согласно данным научного исследования, которое проводилось Институтом педагогического образования Российской академии наук, было выявлено старение педагогического состава образовательных организаций, практически во всех категориях педагогов велика доля работников предпенсионного и пенсионного возраста. Средний возраст учителей общеобразовательных школ составляет около 45–50 лет, преподаватели в возрасте от 50 до 69 лет составляют 56% от количества всех педагогов в профессиональных училищах, лицеях и колледжах [3].

Организация экономического сотрудничества и развития в ежегодном докладе «Краткий обзор образования» в 2020 году представила отчет о возрастном распределении педагогического состава в ряде стран.

Практически во всех странах отмечено преобладание педагогических работников старшего возраста на всех уровнях образования (общее, профессиональное, дополнительное) [5].

В 2018 г. А.А. Федоров и соавторы в аналитическом докладе представил тенденции распределения педагогов Российской Федерации по возрастному составу: во всех регионах молодые специалисты (35–35 лет) надолго не задерживаются в учреждениях образования, в связи с чем наблюдается дефицит педагогов средней возрастной группы (35–50 лет), а количество педагогических работников старшего возраста (50 лет и старше) оказалось значительно выше требуемых значений. Анализ данных позволил авторам сформулировать гипотезу о несовершенстве возрастных структур региональных педагогических сообществ, так как возрастная гетерогенность трудового коллектива способствует наибольшей продуктивности, работоспособности, ведению инновационной деятельности, развитию эффективности и скорости принятия решений [6].

Московской городской организацией Профессионального союза работников народного образования и науки Российской Федерации выявлено, что недельная фактическая рабочая нагрузка учителя составляет 70,5 часа и почти в два раза превышает установленный для этой категории работников режим рабочего времени. Один рабочий день согласно полученным расчетам длится более 11 часов [7]. Исследования, проведенные учеными Бюро статистики труда Министерства труда США также обнаружили несоответствие часовой нагрузки учителей в возрасте 50 лет и старше, которые работали значительно больше, чем учителя 30-летнего возраста (на 6,7 часа в неделю) и 20-летнего возраста (на 5,1 часа больше в неделю) [8].

Исследования в области социально-трудовых отношений выявили широкую распространенность вторичной занятости среди научно-педагогических работников. Опрос, проведенный Высшей школой экономики, показал, что более половины преподавателей, занятых на основной работе на полную ставку имеют еще и дополнительную работу, также в сфере образования. Респонденты указали, что основными причинами их вторичной занятости являются: улучшение материального положения, более полная реализация профессиональных интересов, ощущение востребованности со стороны общества [9].

Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 определено создание современной и безопасной цифровой образовательной среды, обеспечивающей высокое качество и доступность образования всех видов и уровней [10]. Пандемия COVID-19 в 2020 году ускорила переход образовательного процесса в online. Внедрение федеральных проектов «Цифровая образовательная среда» и «Молодые профессионалы» все больше приводят к тому, что современные преподаватели больше не являются единственным источником информации, обучающиеся могут изучать дисциплины не только в учебном заведении, но и на различных online-платформах [11]. Переход

в цифровую среду требует дополнительной профессиональной подготовки, систематического повышения квалификации работников педагогического профиля, увеличения общего объема трудозатрат, изменения принципов преподавания. Все вышесказанное не могло не отразиться на условиях труда педагогов, что подтверждено научными исследованиями последних лет. Наиболее уязвимой группой при переходе на новый формат образования оказались лица старшего возраста. Исследователи отмечают, что навыки цифровых компетенций педагогов зависят от стажа работы и возраста. Чем больше стаж работы и чем выше возраст педагогов, тем больше трудностей возникает у них при выполнении заданий, связанных с использованием цифровых технологий [12, 13].

Особенности профессии педагога обусловлены наличием высокого уровня нервно-эмоционального напряжения, гиподинамией, повышенной нагрузкой на зрительный, слуховой анализаторы и голосовой аппарат. Работа в государственных учреждениях образования характеризуется высоким уровнем контроля со стороны руководства, наличием сверхурочной работы, высокой продолжительностью рабочего дня. В педагогическом коллективе присутствует особый психологический климат, а в работе педагога – принудительный характер общения в результате большого количества контактов в течение рабочего дня, дефицит внимания и отсутствие эмоциональной разрядки. Условия труда педагога, имеющие принципиальное значение, включают не только техническое оснащение труда и организационные условия, но и социологические, политические и культурные составляющие. Гигиеническая оценка условий труда педагогов по данным научной литературы показывает, что температура, относительная влажность воздуха, искусственная освещенность более чем в 20% помещений образовательных учреждений не соответствуют гигиеническим нормативам. Напряженность трудового процесса, проведенная в соответствии с Р 2.2.2006-05, соответствует вредному классу 1-й степени (3.1) [14–16].

Напряженный график работы педагога даже при благоприятных условиях и гигиенических факторах рабочей среды может оказать неблагоприятное воздействие на организм, и прежде всего на центральную нервную систему. Ежедневное осуществление многовариантного взаимодействия, разрешения конфликтов и противоречий, а также выполнение профессиональных функций обуславливают значительную эмоциональную нагрузку. Статистика показывает, что 60% учителей регулярно испытывают психологический дискомфорт во время работы, а 85% – находятся в постоянном стрессовом состоянии [1]. Следует иметь в виду, что высокий уровень нервно-психического стресса для педагога является фактором, ежедневно влияющим на его организм в течение всего учебного года и на протяжении всей его работы. Так, по результатам проведенного А.В. Новиковой и соавторами исследования, авторы сделали выводы о высокой нервно-эмоциональной нагрузке на педагогов, оказывающей влияние на центральную нервную,

сердечно-сосудистую, пищеварительную системы. Особое место в профессиональной и профессионально обусловленной патологии занимают функциональные изменения, связанные с интенсивной нагрузкой на голосовой аппарат и гиподинамией. При этом достоверно установлено, что по мере увеличения возраста педагогов увеличивается процент жалоб на указанные нарушения состояния здоровья [2].

Общесоматическое обследование педагогов позволило Е.В. Катамановой и соавторам выявить структуру их заболеваемости – на первом месте заболевания костно-мышечной системы (в основном за счет вертеброневрологической патологии и остеохондроза позвоночника), на втором – артериальная гипертензия, на третьем – заболевания органов зрения и желудочно-кишечного тракта. Частота встречаемости артериальной гипертензии у педагогов со стажем более 20 лет оказалась значимо чаще, что согласуется с исследованиями других ученых [14].

Изучение содержания работы, функционального и психоэмоционального состояния профессорско-преподавательского состава вузов позволило Е.И. Salomova и соавторам определить, что показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы в течение рабочей смены не выходили за рамки физиологических колебаний, однако значительно повышался уровень систолического давления у педагогов с большим стажем работы (20 лет и более). Исследование работоспособности профессорско-преподавательского состава вузов позволило установить, что чем меньше стаж работы, тем больше снижается ее качество к концу рабочего дня. Наиболее уязвимой возрастной группой с высоким и средним уровнем эмоционального истощения являются педагоги в возрасте 41–50 лет. По мнению авторов, опыт работы в университете практически не влияет на уровень показателей эмоционального истощения. Преподавание считается одним из самых стрессовых видов деятельности. В высшем образовании профессия преподавателя имеет некоторые особенности, так как педагоги вузов занимаются академической деятельностью, которая предполагает помимо преподавательской, административной и отчетной работы участие в конгрессах, исследованиях и проектах по распространению знаний, а также необходимость публикации научных работ [17].

В исследовании В.К. Таланцевой и соавторов доказано, что учителя школ сталкиваются с множеством проблем со здоровьем, связанных с профессией, в том числе с нервно-эмоциональным истощением, нарушением концентрации, сна, раздражительностью, головными болями, болью в горле и изменением голоса. Воздействие этих трудностей может напрямую повлиять на качество обучения и, в свою очередь, на успеваемость учащихся. При этом, по мнению авторов, состояние здоровья педагогов системы начального и основного общего образования несколько ниже, чем у преподавателей вуза. Также отмечено, что у педагогов, работающих в системе начального и основного общего образования, наблюдается более высокий уровень эмоционального выгорания, чем у их

коллег, работающих в вузах. Основными причинами ухода на пенсию, в 50% случаев, являются психические и психосоматические заболевания. В целом состояние профессионального здоровья педагогов находится на низком уровне, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [2–4, 11, 18, 19].

Изучение психоэмоционального состояния преподавателей начальных, средних школ, вузов, проведенное учеными стран Евросоюза, показало, что среди работников этой профессиональной группы выявлено много пострадавших от стресса, тревоги и депрессии. У педагогов средних школ симптомы стресса и тревоги, обусловленные напряженностью трудового процесса и взаимоотношениями с обучающимися, обнаруживались чаще, чем у тех, кто работает в начальных школах. Однако другие переменные, такие как заработная плата, отношения с коллегами, руководством, дополнительная нагрузка на работе, также явились важными факторами в развитии психосоматической патологии. Среди профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений ведущее место в формировании профессионального стресса занимали: обязательная научная деятельность, административная нагрузка, совмещение работы с личной жизнью, взаимодействие с руководством. Профессиональный стресс может иметь последствия для здоровья учителей и, как следствие, приводит к увеличению случаев временной нетрудоспособности по болезни, прогулов, плохой производительности труда. Как показало недавнее исследование, проведенное De la Fuente, очень важно сохранять психическое здоровье учителей, потому что поведение педагога во многом определяет эмоциональное благополучие и приверженность учеников к обучению. Работы ученых разных стран свидетельствуют о том, что резкие изменения условий трудовой деятельности за последние три года, нестабильность работы, глобальный экономический спад, усугубленные пандемией COVID-19, роботизация, цифровизация, быстрый темп внедрения инноваций, увеличение потока получаемой информации неизбежно приводят к психоэмоциональному истощению и профессиональному выгоранию педагогических работников и в особенности лиц пожилого возраста [20–25].

Современная тенденция изменения рабочей среды и трудового процесса работников педагогического профиля появилась в 2020 году, в период вынужденного перехода на дистанционное обучение. В последнее время резко возросла учебная нагрузка педагогов на фоне увеличения общего объема трудозатрат при подготовке образовательного контента, появилась потребность в овладении новыми компетенциями в цифровой среде, в связи с этим изменился баланс между рабочим и личным временем. В связи с переходом в online увеличилось число используемых электронных средств коммуникации, экранного времени работы, что привело к увеличению нагрузки на зрительный анализатор и опорно-двигательный аппарат [24, 25].

Таким образом, демографические прогнозы во всем мире показывают положительную динамику

демографического старения населения. Дефицит рабочей силы наблюдается во всех отраслях народного хозяйства. Во многих странах наблюдаются тенденции повышения уровня занятости среди лиц пожилого возраста, повысился официальный пенсионный возраст. В настоящее время пожилые работники стали более востребованными на рынках труда. Научно доказано, что интеллектуальная профессиональная деятельность способствует сохранению когнитивных функций стареющего организма. Негативные изменения интеллектуально-мнестического характера могут быть компенсированы опытом, чувством повышенной ответственности, способностью работать независимо и большей привязанностью к своей работе, которую обычно имеют пожилые люди.

Преподавание считается благородной профессией, однако как зарубежные, так и российские ученые считают, что преподавательская деятельность является одной из самых стрессовых. В современном цифровом мире стремительный переход на online-обучение создает дополнительную нагрузку на пожилых преподавателей, изменяет привычное качество образовательного процесса, ломает устоявшиеся стереотипы, что может привести к изменению как психического, так и физического состояния здоровья пожилых работников.

Изложенное выше свидетельствует о том, что чрезвычайно актуальным является изучение факторов, прямо или косвенно влияющих на работоспособность, профессиональное долголетие лиц пожилого возраста (60+). Необходимо подчеркнуть важность проведения научных исследований в области гигиены труда работников педагогического профиля пожилого возраста с целью разработки комплекса мероприятий для сохранения их здоровья и улучшения качества жизни.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АЕБ, ТЛВ, КВК

Сбор и обработка данных – АЕБ, ТГА

Написание текста – АЕБ, ВАА

Редактирование – АЕБ, ТЛВ, КВК

Литература / References

1. Бухтияров И.В., Рубцов М.Ю. Профессиональное выгорание, его проявления и критерии оценки. Аналитический обзор. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014;2(9):106–111. [Bukhtiyarov IV, Rubtsov MU. Professional burnout, its manifestations, and evaluation criteria. Market overview. Bulletin of Pirogov national medical & surgical center. 2014;2(9):106–111 (In Russ.)]
2. Новикова А.В., Панова Н.А., Пичугина Н.Н. Оценка самочувствия и психоэмоционального состояния учителей общеобразовательных учреждений. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015;5(12). [Novikova AV, Panova NA, Pichugina NN. Assessment of well-being and psycho-emotional state of teachers of educational institutions. Bulletin

- of Medical Internet Conferences. 2015;5(12) (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-samochuvstviya-i-sihoemotsionalnogo-sostoyaniya-uchiteley-obscheobrazovatelnyh-uchrezhdeniy/viewer> (Accessed March 21, 2022).
3. Волкова Т.И., Таланцева В.К., Алтынова Н.В. Состояние здоровья и уровень профессионального выгорания у работников педагогической сферы. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;66(4):49–52. [Volkova TI, Talantseva VK, Altynova NV. Health condition and level of professional burning out at pedagogical workers. *Problems of modern pedagogical education*. 2020;66(4):49–52 (In Russ.)]
 4. Ворошилова И.И., Сидоренко М. А. Медико-демографические особенности старения населения Сахалинской области. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;2(44):78–82. [Voroshilova II, Sidorenko MA. Medico-demographic features of ageing of Sakhalin oblast population. *Pacific Medical Journal*. 2011;2(44):78–82 (In Russ.)]
 5. Ежегодный отчет ОЭСР «Краткий обзор образования». 2020. [OECD Annual Report Education at a Glance. 2020 (In Russ.)]. URL: <https://data.oecd.org/teachers/teachers-by-age.htm> (Accessed March 21, 2022).
 6. Федоров А.А., Соловьев М.Ю., Илалтдинова Е.Ю., Кондратьев Г.В., Фролова С.В. Возрастная структура педагогического сообщества: анализ и прогноз развития: аналитический доклад. Н. Новгород: Мининский университет, 2018. [Fedorov AA, Solov'ev MJu, Ilaltdinova EJu, Kondrat'ev GV, Frolova SV. Age structure of the pedagogical community: analysis and development forecast: analytical report. Nizhny Novgorod: Minin University; 2018 (In Russ.)]
 7. Публичный доклад Комитета Московской городской организации Общероссийского Профсоюза образования. 2021. [Public report of the Committee of the Moscow city organization of the All-Russian Trade Union of Education. 2021 (In Russ.)]. URL: https://mgoprof.ru/?page_id=5151 (Accessed March 21, 2022).
 8. Bureau of Labor Statistics, U.S. Department of Labor, The Economics Daily, Older teachers work more hours than younger teachers. URL: <https://www.bls.gov/opub/ted/2008/apr/wk3/art05.htm> (Accessed January 05, 2022).
 9. Орлова Н.Н. Специфика социально-трудовых отношений научно-педагогических работников и мотивации их труда. *Среднерусский вестник общественных наук*. 2019;14(1):250–261. [Orlova NN. Specificity of social and labor relations of scientific and pedagogical workers and motivation of their work. *Central Russian journal of social sciences*. 2019;14(1):250–261 (In Russ.)] doi: 10.22394/2071-2367-2019-14-1-250-261
 10. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018, No. 204 (In Russ.)]
 11. Головина С.Ю., Щербак О.В. Изменение условий труда педагогических работников высшей школы: правовые аспекты. *Перспективы науки и образования*. 2021;4(52):547–565. [Golovina SYu, Shcherbakova OV. Modification of working conditions of teaching staff of higher education institutions: legal aspects. *Perspectives of Science & Education*. 2021;4(52):547–565 (In Russ.)] doi: 10.32744/pse.2021.4.36
 12. Larionova VA, Semenova TV, Murzakhanova EM, Daineko LV. Economic aspects of the forced transition to distance learning, or What price did universities pay for distance learning. *Issues of Education*. 2021;1:138–157. doi: 10.17323/1814-9545-2021-1-138-157
 13. Milushkina OYu, Eremin AL, Popov VI, Skoblina NA, Markelova SV, Sokolova NV, Tatarinchik AA. Hygienic assessment and optimization of working conditions for teachers during the period of distance learning. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2020;7:424–434. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-7-424-434
 14. Катаманова Е.В., Ефимова Н.В., Сливнищина Н.В., Белова Л.Ю. Условия труда и состояние здоровья у педагогов. Пилотное исследование. *Гигиена и санитария*. 2020;99(10):1100–1105. [Katamanova EV, Efimova NV, Slivnicyna NV, Belova LJ. Working conditions and health status in teachers. Pilot research. *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(10):1100–1105 (In Russ.)] doi: 10.47470/0016-9900-2020-99-10-1100-1105
 15. Попов В.И., Скоблина Н.А., Жуков О.Ф., Луканова О.В., Шепелева О.М. Характеристика условий труда учителей при дистанционном обучении в аспекте развития эмоционального выгорания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(10):690–694. [Popov VI, Skoblina NA, Zhukov OF, Lukanova OV, Shepeleva OM. Characteristics of the working conditions of teachers in distance learning in the aspect of the development of emotional burnout. *Russian journal of occupational health and industrial ecology*. 2021;61(10):690–694. (In Russ.)] doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-10-690-694
 16. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005. Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора, сентябрь 2005;3(21). [Guidance on the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Guideline R 2.2.2006-05. Approved Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from July 29, 2005. Bulletin of regulatory and methodological documents of the State Sanitary and Epidemiological Surveillance, September 2005;3(21) (In Russ.)]
 17. Salomova FI, Sharipova SA, Toshmatova GO, Yarmukhamedova NF, Mirsagatova MR, Akhmadaliev NO. Psychoemotional state of the universities' teaching staff in Uzbekistan. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2020;14(4):7984–7994. doi: 10.37506/ijfimt.v14i4.12906
 18. Таланцева В.К., Алтынова Н.В., Волкова Т.И. Сравнительный анализ показателей профессионального здоровья педагогов различных систем образования. *Проблемы современного педагогического образования*. 2021;70(3):200–203. [Talentseva VK, Altynova NV, Volkova TI. Comparative analysis of occupational health indicators of teachers of various educational systems. *Problems of modern pedagogical education*. 2021;70(3):200–203 (In Russ.)]
 19. Кузьма Т.И. Профессиональное выгорание педагога вуза. *Молодой ученый*. 2015;20(100):533–535. [Kuzma TI. Professional burnout of a university teacher. *Young Scientist*. 2015;20(100):533–535 (In Russ.)]
 20. Abdullah AS, Ismail SN. A Structural Equation Model Describes Factors Contributing Teachers' Job Stress in Primary Schools. *International Journal of Instruction*. 2019;12:1251–1262. doi: 10.29333/iji.2019.12180a
 21. Arias WL, Huamani JC, Ceballos KD. Síndrome de Burnout en profesores de escuela y universidad: un análisis psicométrico y comparativo en la ciudad de Arequipa. *Propósitos y Representaciones*. 2019;7(3):72–91. doi: 10.20511/pyr2019.v7n3.390
 22. De la Fuente J. Effects of Self-Regulation vs. External Regulation on the Factors and Symptoms of Academic Stress in Undergraduate Students. *Frontiers in Psychology*. 2020;11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01773
 23. Ozamiz-Etxebarria N. The Psychological State of Teachers During the COVID-19 Crisis: The Challenge of Returning to Face-to-Face Teaching. *Front Psychol*. 2021 Jan 12;11:620718. doi: 10.3389/fpsyg.2020.620718. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.01773> (Accessed March 21, 2022).
 24. Aunión JA, Romero JM. Educación: cómo reparar los destrozos. *Madrid: El País*. 2020. URL: <https://elpais.com/ideas/2020-09-05/educacion-como-reparar-los-destrozos.html> (Accessed March 21, 2022).
 25. Типичная вышка. Бюллетень Центра внутреннего мониторинга. ВШЭ. 2017;3(32). [Typical tower. Bulletin of the Center for Internal Monitoring. High School of Economics. 2017;3(32) (In Russ.)]. URL: <https://www.hse.ru/data/2017/08/18/1174190664.pdf> (Accessed March 21, 2022)

УДК 616.9

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31



Механизм передачи паразита как инструмент эволюции и критерий систематики инфекционных болезней

С.Л. Колпаков

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В обзоре рассматриваются принципы построения эпидемиологических классификаций инфекционных болезней. Дается обоснование того, что принципам систематики соответствует сочетание морфологического, «форма и симметрия» паразитов, и функционального, механизм передачи возбудителя, или «функция и энергия», подходов. Обсуждается положение о том, что механизм передачи возбудителя является эволюционным инструментом, реализуемым в эпидемическом процессе. Механизмы передачи классифицируются на: обеспечивающие воспроизводство (наследственный, вертикальный и контактный), обеспечивающие метаболические процессы (некрофагальный, водно-почвенный, плотоядный для инфекций животных и растений) и трансмиссивный (для животных и человека), фекально-оральный и аэрозольный. В качестве примера обосновывается гипотетическая модель эволюции вирусов на основе их механизмов передачи.

Ключевые слова: механизм передачи, классификация, инфекционные болезни, эпидемический процесс

Поступила в редакцию 20.02.22. Получена после доработки 22.02.22. Принята к печати 27.02.22

Для цитирования: Колпаков С.Л. Механизм передачи паразита как инструмент эволюции и критерий систематики инфекционных болезней. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:24–31. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31

Для корреспонденции: Колпаков Сергей Леонидович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-9495-6190; тел.: +7 (914) 071-11-61; e-mail: kolpakovsl@mail.ru

The mechanism of parasite transmission as a tool of evolution and a criterion for a taxonomy of infectious disease

S.L. Kolpakov

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

This review discusses the principles of constructing epidemiological classifications of infectious diseases. A rationale is provided that taxonomy principles correspond to a combination of morphological and functional approaches. The former covers the shape and symmetry of parasites, while the latter is based on pathogen transmission mechanisms or the 'function-and-energy' approach. The idea that pathogen transmission mechanisms are an evolutionary tool implemented in the epidemic process is discussed. Transmission mechanisms are classified into those ensuring reproduction – hereditary, vertical, and contact, those supporting metabolic processes – necrophage, water-soil, and carnivorous for animal and plant infections, as well as those enabling transmission (for animals and humans) – fecal-oral and aerosol. As an example, a hypothetical model of the evolution of viruses based on their transmission mechanisms is substantiated.

Keywords: transmission mechanism, classification, infectious diseases, epidemic process

Received 20 February 2022. Revised 22 February 2022. Accepted 27 February 2022

For citation: Kolpakov S.L. The mechanism of parasite transmission as a tool of evolution and a criterion for a taxonomy of infectious disease. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:24–31. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-24-31

Corresponding author: Sergey L. Kolpakov, PhD, assistant prof. of Dept. of epidemiology and military epidemiology, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-9495-6190; phone: +7(914) 071-11-61; e-mail: kolpakovsl@mail.ru

Учение Л.В. Громашевского о механизмах передачи является базисом науки об эпидемическом процессе [1, 2]. Оно гармонизирует ее, создает целостность и законченность теоретических построений, выводит познание на новый уровень. Механизмы передачи отличаются от входных ворот и способов передачи, сформулированных ранее К. Сталлибрасом [3], согласно которому «семя» (возбудитель) проникает в «почву» (восприимчивый организм) через слизистые либо полости рта, глотки и дыхательных путей,

либо пищеварительного тракта. Внешним путем, через кожу: трансмиссивным, раневым или через неповрежденные покровы.

У Л.В. Громашевского все иначе. Человек обладает четырьмя анатомо-физиологическими системами органов, обеспечивающими обмен микроорганизмами между индивидуумами через внешнюю среду. Поэтому можно выделить четыре типа механизма передачи, которые определяются органами пищеварения; дыхательными органами; кровью; наружными покровами

[1]. Современный вид названия механизмов передачи получили только у В.Д. Белякова. Это фекально-оральный, аэрозольный, трансмиссивный и контактный механизмы передачи [4].

Первые эпидемиологические классификации инфекционных болезней по механизмам передачи были обоснованы и представлены в учебной и справочной литературе. Все они, начиная с классификации Л.В. Громашевского (1941 г.), включая классификацию Б.Л. Черкасского и самые последние из опубликованных классификаций, вызывали и вызывают много вопросов по дефинициям отдельных инфекций [1, 4, 5]. У эпидемиологов не сформировалось единого понимания.

Целью настоящей публикации являются рассмотрение понятия механизм передачи; анализ принципов классификации инфекционных болезней по видам; разработка модели эпидемиологической классификации инфекций, соответствующей требованиям систематики.

Анализ источников показывает, что классификации совершенствовались двумя путями. Первый – введением дополнительных оснований (морфология, экология, филогенез, патогенность). Второй – расширением списка механизмов передачи.

В 1952 году И.И. Елкин ввел дополнительно в классификацию Л.В. Громашевского экологический подход, деление на антропонозы и зоонозы. Последний вариант этой классификации опубликован в 1979 году [6]. При этом четыре вида механизмов передачи даже не названы. Критическое рассмотрение его работ показывает, что механизмы передачи используются им только для группировки инфекций по однотипным путям передачи, как сформулировал А.Б. Белов, по входным воротам [7].

Под внешней схожестью представления материала в учебной и справочной литературе скрыты принципиальные, фундаментальные разногласия отечественных ученых. Для Л.В. Громашевского эпидемический процесс явление космического масштаба. Это возникновение жизни, в том числе и паразитизма, и биологическая эволюция. Механизмы передачи в этом играют роль движущих сил. А для И.И. Елкина эпидемиология – это наука об инфекционных болезнях и объективных закономерностях распространения их возбудителей. Точку зрения Л.В. Громашевского на эпидемиологию как «науку об эпидемическом процессе» он считал не точной и ошибочной [6].

Проблема заключается в понимании самого эпидемического процесса и механизмов передачи как инструмента эволюции, реализуемой в межвидовых отношениях. При этом эпидемиологи-теоретики были сторонниками самых разных концепций эволюции. Так, В.Б. Беляков придерживался положений номогенеза (ортогенеза, автоэволюции) [8].

Знаковым событием в эпидемиологии стал выход учебника В.Д. Белякова и Р.Х. Яфаева в 1989 году [4]. Многие считают, что он построен на новой

концептуальной основе [7, 9]. Это так. В то же время в нем авторы возродили эпидемиологию как науку об эпидемическом процессе. Поскольку в 70-е годы XX века И.И. Елкин, а позднее его ученики сумели укрепить точку зрения, что эпидемиология – это наука о распространении инфекционных болезней [6].

Интуитивно осознав произошедшие перемены, В.Д. Беляков поставил вопрос о нетождественности учения об эпидемическом процессе с учением об инфекционных и паразитарных болезнях. Как не тождественна медицина с гигиеной и эпидемиологией [10]. С одной стороны, учение об инфекционных и паразитарных болезнях включает распространение возбудителей, то есть их эпидемиологию. С другой стороны, паразитология – часть учения об эпидемическом процессе [4].

Сейчас можно сказать, что учение об эпидемическом процессе стало предвестником системного подхода на глобальном уровне в пространственном (космическом) и во временном аспекте, затрагивающем возникновение жизни и ее эволюцию. Это точно сформулировал А.Б. Белов: теория эпидемического процесса «базируется на методологии познания закономерностей возникновения и эволюции жизни на планете во всем многообразии ее форм» [7].

В.Д. Беляков совершенствовал классификацию инфекционных болезней сразу по двум направлениям: увеличил количество оснований для выделения токсинов и дифференцировал механизмы передачи. В учебнике появились четыре новых механизма передачи. Первым выделен вертикальный механизм передачи, базирующийся на биологическом воспроизводстве. В рецензии В.В. Шкарин указал, что этот механизм играет дополнительную роль и эволюционным механизмом передачи не является [9]. Потребуется долгий путь, чтобы осмыслить разную роль вертикального и контактного механизмов передачи, разделить их.

Для зоонозов и сапронозов В.Д. Беляков обосновал три механизма передачи, по принципу участия членистоногих: облигатно-трансмиссивный, факультативно-трансмиссивный и нетрансмиссивный [4]. Это вызвало возражения, так как нарушало логическую целостность теоретического построения Л.В. Громашевского [9]. Предложенный нами подход будет базироваться на доработке типов механизмов передачи по В.Д. Белякову.

Параллельно с увеличением количества механизмов передачи В.Д. Беляков применил в классификации инфекций морфологический и филогенетический принципы. Деление на вирусные, микоплазменные, риккетсиозные, бактериальные, спирохетальные инфекции, а также микозы, протозоозы, гельминтозы и инфестации. Далее был использован экологический подход: деление на антропонозы, зоонозы и сапронозы [4].

Прошло более 30 лет от первого и единственного издания учебника В.Д. Белякова. И стало очевидно, что его следует признать самым удачным из опубликованных работ в нашей стране по эпидемиологии, отразившим все тренды [7]. Комплексные эпидемиологические

[illegible]

выделила гемоконтактный механизм передачи [14]. А Е.П. Ковалева предложила искусственный механизм передачи [15]. Это окончательно запутало ситуацию. Поэтому первое десятилетие XXI века стало временем ее обсуждения. Оформились две точки зрения [7]. Первая: ревизия теории механизмов передачи и основывающейся на ее положениях систематики инфекций не нужна. Ее придерживались ученики и последователи И.И. Елкина. Среди них наиболее скрупулезное обоснование характерных для инфекций типов механизма передачи и путей передачи сделал В.И. Сергеев [16].

Следует согласиться с мнением А.Б. Белова, что В.И. Сергеев, как ранее Б.Л. Черкасский и И.И. Елкин, не видел разницы между этими понятиями. Критерием систематики возбудителей выбирали путь их проникновения в организм восприимчивого. Подтверждается это выделением в классификации В.И. Сергеева четырех категорий инфекций при семи типах механизма передачи. Количество должно быть одинаковым.

Вторая точка зрения – классификация инфекций нуждается в пересмотре [7]. А.Б. Белов пишет, что обозначение одним и тем же термином и механизма (общее), и пути передачи (частное) – неизбежно приводит к путанице. Это ошибочное суждение, поскольку здесь нет дилеммы «общее – частное». Противоречие имеет иной характер. Механизм передачи – это инструмент эволюции, реализуемый через анатомо-функциональные системы органов. Поэтому нельзя ставить вопрос как у В.И. Сергеева: нужно ли придумывать механизмы передачи [16]. Они объективно существуют, их открывают. В систематике за каждым из них стоит таксономический ранг.

Объективно существующие в мире межвидовых отношений механизмы передачи паразитов можно поделить на две большие группы (табл.). В первую войдут механизмы передачи, определяющие воспроизводство, сохранение, эволюцию, размножение и умножение популяций. Это наследственный, вертикальный и контактный механизмы передачи. Во вторую группу входят механизмы передачи, связанные с метаболическими функциями организма. Первые три мы предлагаем назвать некрофагальным, водно-почвенным и плотоядным вместо названий В.Д. Белякова, предложенных для зоонозов и сапронозов. Завершают последовательность трансмиссивный, фекально-оральный и аэрозольный механизмы передачи. Также можно говорить о возможном появлении третьей группы. Это искусственный механизм передачи и аналогичные ему, связанные с познавательной и преобразующей мир деятельностью человека.

Первая группа механизмов передачи определяет возникновение, воспроизводство и умножение популяций. А.Б. Белов считает, что под вертикальным механизмом передачи, скорее всего, кроется еще и более древний [7]. Мы утверждаем, что вертикальный – второй по древности механизм передачи после

наследственных болезней, являющихся результатом появления организмов, наследственно воспроизводимых, передачи биологической информации и ее реализации. Следует сказать, что вопрос о наследственном механизме передачи был поднят А.Б. Беловым, это его приоритет [17]. Однако существование эндогенных вирусных элементов и их функции уже стали предметом обсуждения [18, 19]. Более того, установлено, что около 8% ДНК человека относятся к внедренной ДНК реликтовых вирусов [20, 21].

Вертикальный механизм передачи в эволюции патологии является проявлением суборганизации на уровне соматических клеток. Его имеют вирусы, инициирующие возникновение опухолей и некоторых болезней психической сферы [22–24]. Это передача вектора из поколения в поколение. Данный механизм базируется на биологическом воспроизводстве (родитель – потомок – родитель...). Эпидемиология онковирусов с вертикальным механизмом передачи была хорошо описана еще Л.А. Зильбером [25]. Вертикальный механизм передачи следует отличать от вертикального инфицирования, известного с середины XX века и даже ранее [7].

Контактный механизм передачи связан с функцией размножения, деторождения, воспитания. У Л.В. Громашевского он был на 4-й позиции, а должен быть на 1-й. Не следует сводить контактный механизм передачи к обоснованию основной локализации. Это тупиковый подход. К примеру, В.И. Сергеев [16] пишет, что по В.Д. Белякову, «сальмонеллез – это не кишечная инфекция, что общепринято, а зооноз с факультативно-трансмиссивным механизмом передачи среди животных». Однако по анатомо-функциональному признаку в эпизоотическом процессе сальмонеллез – контактная инфекция (половой контакт: петух – курица – петух...). Пути заражения человека: пищевой, аспирационный, бытовой. При госпитальном сальмонеллезе – искусственные пути заражения.

У Л.В. Громашевского в последовательности механизмов передачи была заложена гносеологическая ошибка. Контактный механизм передачи должен быть первым. Все остальные – метаболические механизмы передачи. Последовательность этих механизмов передачи должен открывать факультативно-трансмиссивный. Он основа для всей последующей эволюции. Реализуется при употреблении в пищу плоти умерших организмов, падали. Поэтому для отражения его сущности мы предлагаем название **некрофагальный** механизм передачи. Для человека и растений он не характерен.

При участии некрофагального механизма передачи формируется почва, с органикой, животными, растениями и микроорганизмами. Появление почвы есть фундаментальный этап всей дальнейшей эволюции жизни. С участием низшей биоты и растений реализуются межвидовые отношения с участием **водно-почвенного** механизма передачи. Он характерен для паразитов растений (фитоозы) и животных

(сапрофиты, сапронозы, зоонозы). Почвенно-водный механизм передачи частично соответствует в классификации В.Д. Белякова нетрансмиссивному и факультативно-трансмиссивному механизмам передачи.

После появления растительноядных животных формируется **плотоядный** механизм передачи хищников, не характерный для человека в настоящее время. Хищничеству эволюционно близок вид паразитизма, когда потребляется сырая плоть неубитых животных. На его основе формируется трансмиссивный механизм передачи. Для микроорганизмов он значительно эффективнее плотоядного механизма, поскольку способен вовлечь в паразитарные системы большое количество видов животных и человека.

Завершают цикл биологической эволюции фекально-оральный и аэрозольный механизмы передачи. Аэрозольный механизм передачи характерен только человеку. Поскольку у него органы дыхания выполняют одновременно с дыхательной еще речевую и коммуникативную функции. Но в биологическом плане органы дыхания выполняют метаболическую функцию. Фекально-оральный механизм передачи также преимущественно характерен человеку. У диких животных только вода является типичным фактором передачи. Пища – с долей условности у синантропных, сельскохозяйственных и домашних животных.

Использование в систематике «смешанного» механизма передачи [7] неприемлемо. Это компромисс для решения практических задач, но не тренд науки.

В качестве примера эпидемиологической систематики рассмотрим морфологический класс – царство вирусы (рисунок). Матрицу для систематики мы разработали на основе принципов, использованных в классификации вирусов по Балтимору, по типу геномной ДНК [26]. Однако вместо репликации взяли признак

наличия или отсутствия оболочки. Сложные варианты репликации (с одновременным участием ДНК и РНК) считали маркером позднего формирования таксономической единицы. Основным функциональным элементом – механизмы передачи. Последовательность механизмов передачи определяет базисный цикл эволюции.

Аксиоматически считаем, что две нити ДНК являются первоосновой формирования организмов (симметрия). Поэтому одна нить ДНК вирусов рассматривается как второстепенная ветвь эволюции, регресс. Одна нить РНК вирусов является производной от ДНК, базисное направление эволюции. Две нити РНК вирусов – редкое направление эволюции. Отсутствие оболочки вирусов – исходное состояние; наличие оболочки – результат эволюции (рис.).

Наследственный механизм передачи – это сфера появления жизни (организмов) и эволюция. Это ДНК-векторы. Вертикальная передача есть исключительно у ДНК вирусов (прионов) и это, вероятно, второй по времени появления механизм передачи. Он очень архаичен и одновременно актуален, поскольку характерен для вирусов, которые рассматриваются как причина целого ряда соматических, ранее считавшихся неинфекционными, болезней.

Контактный механизм передачи характерен для большинства ДНК вирусов. Это магистральное направление эволюции – без ДНК жизни как явления нет. Мы считаем, что первоначально появились патогенные для человека вирусы, содержащие две нити ДНК, без оболочки. Патогенные вирусы семейства *Adenoviridae* и *Papillomaviridae* являются представителями этой группы.

Большинство патогенных для человека ДНК вирусов приобрели оболочку. Это представители семейства

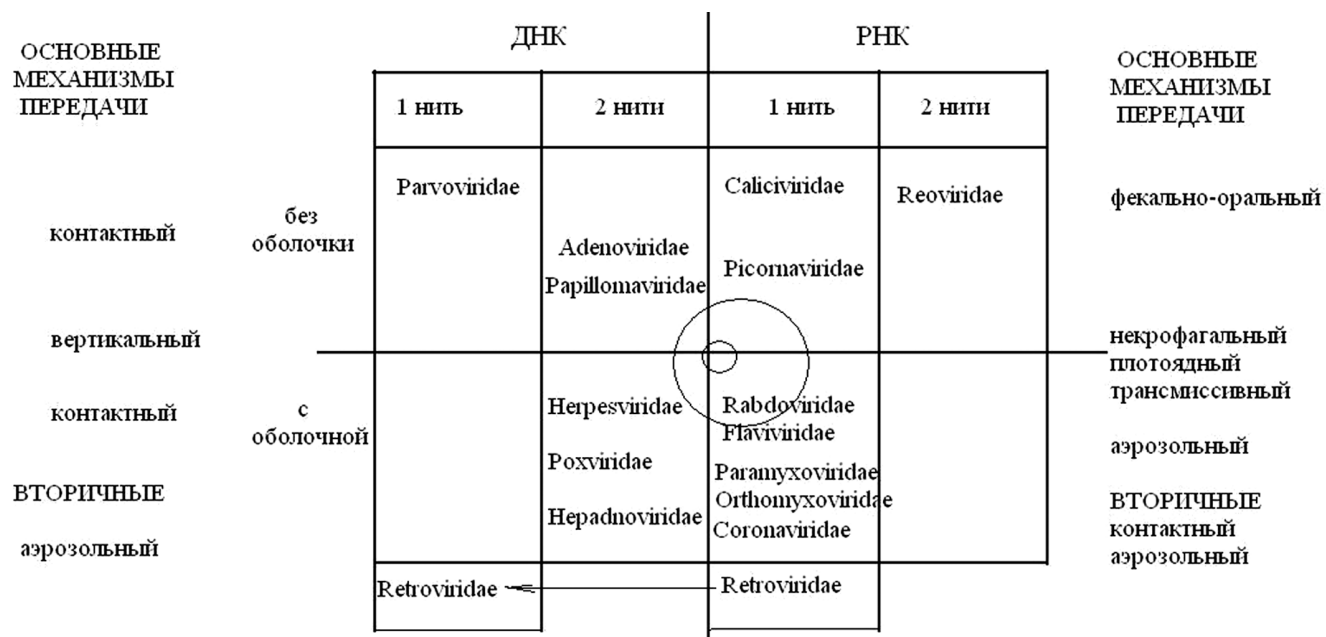


Рис. Гипотетическая модель сопряженной эволюции вирусов человека и животных по морфологии и механизмам передачи.

Poxviridae (натуральная оспа) и *Herpesviridae* (ветряная оспа). Данные возбудителя и соответственно инфекции следует рассматривать как контактные. Распространение через воздух в этом контексте следует понимать как путь передачи (воздушно-капельный, аспирационный и т.п.). Неслучайно, что при исследовании заболеваемости натуральной оспой [27] и ветряной оспой [28] источники инфекции устанавливаются необычно часто (для инфекции органов дыхания). Ведущий контактный путь передачи дополняет бытовой путь, через предметы обихода.

Потерю одной нити ДНК у представителей семейства *Parvoviridae* можно рассматривать как регресс в эволюционном процессе. При репликации образуется интермедиат – двуцепочечная ДНК. Более удачен пример с обратной транскрипцией, через РНК, у представителей семейства *Retroviridae* (ВИЧ-инфекция). Можно сказать, и с обратной для РНК вируса эпидемиологией. Инфекция имеет типичную для ДНК вирусов эпидемиологию с контактным механизмом передачи. Отнесение возбудителя ВИЧ-инфекции к РНК вирусам следует рассматривать как условное. И самый удачный пример поздней эволюции ДНК вирусов – это представители семейства *Hepadnoviridae*. Имеют два ее признака: оболочку и репликацию через одноцепочечную РНК. Как следствие, помимо типичного контактного пути вирус гепатита В распространяется искусственными путями.

Все РНК вирусы человека исходно имеют метаболические механизмы передачи. Самые архаичные по строению (одна нить РНК, без оболочки) представители семейств *Picornaviridae* и *Caliciviridae*. Имеют фекально-оральный механизм передачи, эволюционно молодой. А при изменении тропности возможна его трансформация в аэрозольный механизм передачи. Архаичные механизмы передачи, некрофагальный и плотоядный, у РНК вирусов с одной нитью и без оболочки, вероятно, сохранился только у животных. Водно-почвенный механизм характерен для РНК вирусов растений. Может трансформироваться в контактный механизм передачи растений. Для человека они не являются актуальными.

Трансмиссивный механизм передачи потребовал более сложных факторов патогенности и определил формирование группы РНК вирусов, имеющих оболочку. Это представители семейства *Flaviviridae* (клещевой весенне-летний энцефалит).

Типичный аэрозольный механизм передачи формируется и формирует РНК вирусы, содержащие оболочку, семейства *Paramyxoviridae* (парогрипп, паротит, корь). Они преимущественно антропонозы. И самые молодые патогенные для человека вирусы – представители семейства *Orthomyxoviridae* (грипп А, В С) и *Coronaviridae* (COVID-19). Их следует рассматривать как зооантропонозы, находящиеся в стадии перехода в антропонозы.

Нетипичным направлением эволюции РНК вирусов человека является приобретение второй нити.

Это представители семейства *Reoviridae*. Оболочки они не имеют и распространяются фекально-оральным механизмом передачи. Самой актуальной является ротавирусная инфекция.

Механизм передачи микроорганизмов служит инструментом как макро-, так и микроэволюции. Определяет формирование как крупных таксономических рангов, так и видообразование. Изменение базисного механизма передачи позволяет занять новую экологическую нишу (зооноз – антропоноз), расширить (дети – взрослые) или изменить ее временной охват (лето – круглый год) [29]. Примером неудачной смены механизма передачи с контактного на аэрозольный стала натуральная оспа. С появлением вида *Homo Sapiens* зоонозная инфекция начала трансформацию в антропонозную. Далее был переход от болезни сельских жителей к болезни городов. Сформировался инфекционно-иммунологический механизм как при антропонозе, с гуморальным иммунитетом у человека и мишенями для него у микроба. Но изменение тропности возбудителя с кожных покровов на слизистую органов дыхания, необходимое для аэрозольного механизма передачи, завершиться не успело. Инфекция была ликвидирована.

Другой вариант микроэволюции: смена трансмиссивного механизма передачи у РНК вирусов на контактный механизм передачи. Это вирусный гепатит С. Зоонозная инфекция приобретает новую экологическую нишу, антропонозную. Ярко выраженная сезонность меняется на круглогодичное распространение. Еще пример: у хищных животных на основе плотоядного механизма передачи формируется контактный. Это бешенство. Среди ряда хищных, плотоядных животных возбудитель распространяется половым контактом и болезнь не является летальной.

Мы рассмотрели один морфологический ранг – вирусные инфекции. Для всех других групп следует осуществить аналогично дефиницию возбудителей и инфекций по механизмам передачи. В межвидовых отношениях, в интеграционных и ассоциативных взаимоотношениях в эпидемическом процессе [30], они сформировали группы, пригодные для систематики. Точное установление механизма передачи и вида инфекции по нему не менее значимо для профилактики, ее стратегии, чем знание путей распространения в конкретной ситуации.

Заключение

В анатомо-функциональном обосновании механизмов передачи Л.В. Громашевский отдал приоритет основной локализации и тропности возбудителя. Следующий шаг логично приводил к изучению гостальности и экологии патогенных микроорганизмов. Его сделали другие исследователи. Пищевые предпочтения возбудителя сблизили эпидемиологическую классификацию с клинической, которая универсальной не является. При включении в классификацию только самых актуальных инфекций, на тот период,

она имела практическую значимость. Но при дефиниции всех инфекционных болезней по обоснованным механизмам передачи стало очевидным отсутствие универсальности. При обосновании механизмов передачи упор следовало делать на реализации функции хозяина паразита.

Эпидемиологическая систематика не может использовать малоспецифичный признак – локализацию возбудителя. Основную роль в эпидемическом процессе играют функции хозяина, дающие паразиту энергию для распространения и доминирования. Это механизмы передачи. Возможность воспользоваться в межвидовых отношениях функций организма хозяина определяется морфологией паразита. Поэтому естественная, универсальная эпидемиологическая классификация инфекционных болезней должна строиться на морфологии и механизмах передачи возбудителей. Именно такая классификация обоснована выше.

Систематика предполагает рассмотрение каждого возбудителя и отнесение его к соответствующему таксону. Это кропотливая работа. Однако по мере ее выполнения будут установлены закономерности для каждой морфологической группы, как показано выше, для вирусных инфекций. Это облегчает систематику и дает критерий истинности, что позволит уточнить последовательность морфологических рангов в предложенной нами классификации. Экологические и биолого-экологические классификации патогенных микроорганизмов займут место служебных при обучении и в практической работе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Громашевский Л.В. *Общая эпидемиология. Руководство для врачей и студентов санитарно-гигиенических факультетов*. М.: Медицина, 1965. [Gromashevskij LV. *Obshchaya epidemiologiya. Rukovodstvo dlya vrachejstudentov sanitarnogigienicheskix fakultetov*. Moscow: Medicine; 1965 (In Russ.)]
2. Громашевский Л.В. *Теоретические вопросы эпидемиологии: Избранные труды. В 3 т. Т. 2*. Киев: Здоров'я; 1987. [Gromashevskij LV. *Teoreticheskie voprosy epidemiologii: Izbrannye trudy. V 3 t. T. 2*. Kiev: Zdorov'ya; 1987 (In Russ.)]
3. Сталлибрасс К. *Основы эпидемиологии*. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936. [Stallibrass K. *Osnovy epidemiologii*. Moscow – Leningrad: Gosudarstvennoe izdatelstvo biologicheskoy i medicinskoj literatury; 1936 (In Russ.)]
4. *Эпидемиология: учебник*. Под ред. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. М.: Медицина, 1989. [Belyakov VD, Yafaev RK, editors. *Epidemiology. Textbook*. Moscow: Medicine; 1989 (In Russ.)]
5. *Частная эпидемиология: Руководство для врачей*. Под ред. Черкасский Б.Л. М., 1994. [Cherkasskij BL, editor. *Chastnaya epidemiologiya: Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow; 1994 (In Russ.)]
6. *Эпидемиология*. Под ред. Елкин И.И. М.: Медицина, 1979. [Elkin II, editor. *Epidemiologiya*. Moscow: Medicine; 1979 (In Russ.)]
7. Белов А.Б. К вопросу о классификации инфекционных болезней человека по механизмам передачи их возбудителей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; 70(3): 8–16. [Belov AB. Some Aspects of Classification of Human Infectious Diseases According to the Mechanisms of Pathogen Transmission. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013; 70(3): 8–16 (In Russ.)]
8. Клиорин А.И. В.Д. Беляков и концепция номогенеза (ортотенеза, автоэволюции). *Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее*. Под ред. Огаркова П.И., Иванникова Ю.Г. СПб., 2008; 11–15. [Kliorin AI, Belyakov VD. i konceptiya nomogeneza (ortogeneza, avtoevolyucii). In: Ogarkov PI, Ivannikov YuG editors. *Dostizheniya otechestvennoj epidemiologii v XX veke. Vzglyad v budushhee*. SPb.; 2008; 11–15 (In Russ.)]
9. Шкарин В.В., Давыдова Н.А., Никифоров В.А., Жданов Е.Е. Рецензии и критика. *Журн. микробиол.* 1992; 4: 73–75. [Shkarin VV, Davydova NA, Nikiforov VA, Zhdanov EE. *Recenzii i kritika. Zhurn. Mikrobiol.* 1992; 4: 73–75 (In Russ.)]
10. Беляков В.Д. Эволюция структуры медицинской науки и ее отражение в системе медицинского образования: Актовая речь. М.; 1989. [Belyakov VD. *Evoluciya struktury medicinskoj nauki i ee otrazhenie v sisteme medicinskogo obrazovaniya: Aktovaya rech*. Moscow; 1989 (In Russ.)]
11. Лима-де-Фариа А. *Эволюция без отбора. Автоэволюция формы и функции*. М.: Мир, 1991. [Lima-de-Faria A. *Evoluciya bez otbora. Avtoevolyuciya formy i funkcii*. Moscow: Mir; 1991 (In Russ.)]
12. Белов А.Б. Инновационный подход к решению теоретических вопросов эколого-эпидемиологической концепции сапронозов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 1(98): 87–94. [Belov AB. Innovative Approach to Solving Theoretical Issues of the Ecological and Epidemiological Concept of Sapronoses. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 1(98): 87–94 (In Russ.)]
13. Гегель Г.В.Ф. *Наука логики*. М.: АСТ, 2019. [Gegel GVF. *Nauka logiki*. Moscow: AST; 2019 (In Russ.)]
14. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.А., Нечаев В.В., Крыга Л.Н. Теоретические основы эпидемиологии вирусного гепатита В. *Журн. микробиол.* 1998; 4: 25–29. [Shlyaxtenko LI, Mukomolov SA, Nechaev VV, Kryga LN. *Teoreticheskie osnovy epidemiologii virusnogo gepatita V. Zhurn. mikrobiol.* 1998; 4: 25–29 (In Russ.)]
15. Ковалева Е.П. О механизмах передачи инфекции в свете новых данных. *Журн. микробиол.* 1995; 1: 103–106. [Kovaleva EP. *O mexanizmax peredachi infekcii v svete novyx dannyx. Zhurn. mikrobiol.* 1995; 1: 103–106 (In Russ.)]
16. Сергеев В.И. Механизмы передачи возбудителей и эколого-эпидемиологическая классификация инфекционных и паразитарных болезней человека (точка зрения). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 2: 4–9. [Sergevin VI. Mechanisms of Transmission and Environmental Epidemiological Classification of Infectious and Parasitic Diseases of Humans (Viewpoint). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 2: 4–9 (In Russ.)]
17. Белов А.Б. Теория механизма передачи возбудителей-паразитов человека и вопросы систематизации инфекционных болезней. *Медицина в Кузбассе*. 2013; 2(12): 3–9. [Belov AB. The theory of mechanism of human parasites transmission and the issues of infectious diseases systematization. *Medicine in Kuzbass*. 2013; 2(12): 3–9 (In Russ.)]
18. Boeke JD, Stoye JP. Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements. In: Hughes S, Varmus H. eds. *Retroviruses*. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview; 1997; 343–435.
19. Jern P, Coffin JM. Effects of retroviruses on host genome function. *Annu Rev Genet.* 2008; 42:709–732.
20. McPherson JD, et al. International Human Genome Mapping Consortium. A physical map of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822):934–941.

21. Wildschutte JH, Williams ZH, Montesion M, Subramanian RP, Kidd JM, John MC. Discovery of unfixed endogenous retrovirus insertions in diverse human populations. *PNAS* April 19, 2016; 113(16): E2326–E2334; <https://doi.org/10.1073/pnas.1602336113> (Accessed Dec 6, 2022).
22. Прокудина Е.Н., Прокудин В.Н. Возможная роль вирусных инфекций в психических заболеваниях человека (гипотезы и факты). *Журн. микробиол.* 2002; 1: 47–49. [Prokudina EN, Prokudin VN. Vozmozhnaya rol virusnykh infekcij v psicheskix zabolevaniyax cheloveka (gipotezy i fakty). *Zhurn. mikrobiol.* 2002; 1: 47–49 (In Russ.)]
23. Ряпис Л.А., Брико Н.И., Покровский В.И. Вертикальная передача возбудителей болезней человека и ее соотношение с классическими типами механизма передачи. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2000; 4: 46–49. [Ryapis LA, Briko NI, Pokrovskij VI. Vertikalnaya peredacha возбуdivitelej boleznej cheloveka i ee sootnoshenie s klassicheskimi tipami mekhanizma peredachi. *Epidimiology and infectious diseases.* 2000; 4: 46–49 (In Russ.)]
24. Медунцын Н.В. Прионные болезни и проблемы безопасности биологических препаратов. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2005; 4: 4–6. [Medunicyn NV. Prionnye bolezni i problemy bezopasnosti biologicheskix preparatov. *Epidimiology and infectious diseases.* 2005; 4: 4–6 (In Russ.)]
25. Зильбер Л.А. Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей. М.: Наука, 1968. [Zilber LA. *Viruso-geneticheskaya teoriya vozniknoveniya opuxolej.* Moscow: Nauka; 1968 (In Russ.)]
26. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 1971; 35(3): 235–241. PMID 4329869.
27. Серенко А.Ф. Заносные вспышки натуральной оспы. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. [Serenko AF. *Zanosnye vspyshki naturalnoj ospy.* Moscow: Gosudarstvennoe izdatelstvo medicinskoj literatury, 1962 (In Russ.)]
28. Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Тихонов Н.Ю., Симакова А.И., Иванис В.А., Хомичук Т.Ф. Клинические и эпидемиологические закономерности ветряной оспы у взрослых в Приморском крае. *Журнал инфектологии.* 2019; 11(3): 32–37. [Kolpakov SL, Popov AF, Tihonov NYu, Simakova AI, Ivanis VA, Homichuk TF. Clinical and epidemiological patterns of chickenpox in adults in the Primorsky territory. *Journal of Infectology.* 2019; 11(3): 32–37 (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-32-37
29. Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Симакова А.И. Диагностика острых респираторных вирусных инфекций: клинические и эпидемиологические закономерности. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2019; 2(24): 61–68. [Kolpakov SL, Popov AF, Simakova AI. Diagnosis of acute respiratory viral infections: clinical and epidemiological regularities. *Epidimiology and infectious diseases.* 2019; 2(24): 61–68 (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9529-2019-24-2-61-68
30. Яковлев А.А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2006; 3: 10–15. [Jakovlev AA. The concept integrate-competitive development of epidemic process. *Pacific Medical Journal.* 2006; 3: 10–15 (In Russ.)]

УДК 617.735-007.281:617.731-007.23

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-32-35



Роль нейропептидов в развитии нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии

М.П. Ручкин^{1,2}, Е.В. Маркелова¹, Г.А. Федяшев^{1,2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель исследования – определить сывороточный уровень белка S100b, мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и выявить характер взаимосвязей с нейродегенеративными изменениями сетчатки. **Материалы и методы.** Основную группу составили 80 пациентов с подтвержденным диагнозом сахарный диабет 2-го типа, контрольная группа включала 30 практически здоровых добровольцев. Всем исследуемым проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) на аппарате RTVue-100 (Optovue, США) и микропериметрия на аппарате MAIA (CenterVue, Италия). Уровень белка S100b, BDNF и NGF в сыворотке крови определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** В основной группе уровень белка S100b был достоверно ($p = 0,001$) выше и составил 56,86 (31,12–104,02) пг/мл в сравнении с контрольной группой 45,19 (37,27–51,79) пг/мл. Анализ уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) наоборот показал достоверное ($p = 0,02$) его снижение у представителей основной группы 27,38 (25,15–29,12) пг/мл (в контрольной группе 30,19 (27,38–32,14) пг/мл). Уровень фактора роста нервов (NGF) в основной группе был значимо ($p = 0,02$) выше 7,53 (5,63–10,54) пг/мл (в контрольной группе 5,96 (4,77–8,13) пг/мл). **Заключение.** В исследовании выявлен дисбаланс сывороточного уровня исследуемых нейробелков у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки. Выявленные изменения требуют дальнейшего комплексного изучения с целью определения возможности их использования в качестве дополнительных критериев прогнозирования развития нейродегенерации сетчатки у данной категории пациентов.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, нейродегенерация, белок S100b, мозговой нейротрофический фактор, фактор роста нервов

Поступила в редакцию 29.04.22. Получена после доработки 08.04.22. Принята к печати 06.06.22

Для цитирования: Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А. Роль нейропептидов в развитии нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:32–35. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-32-35

Для корреспонденции: Ручкин Михаил Петрович – заочный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), заведующий диагностическим отделением Приморского центра микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100Е); ORCID: 0000-0002-8966-3120; тел.: +7 (423) 203-03-03; e-mail: michaelr-n@mail.ru

Role of neuroproteins in retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy

M.P. Ruchkin^{1,2}, E.V. Markelova¹, G.A. Fedyashev^{1,2}¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the serum levels of S100b protein, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and nerve growth factor (NGF) in patients with type 2 diabetes mellitus, as well as to establish a correlation between the studied parameters and retinal neurodegeneration. **Methods.** In total, 80 patients with confirmed type 2 diabetes (experimental group) and 30 healthy volunteers (control group) were included in the study. All patients were examined using an RTVue-100 optic coherence tomography scanner (Optovue, USA) and a MAIA micropertimeter (CenterVue, Italy). The serum levels of S100b, BDNF, and NGF were determined by a sandwich-type solid-phase enzyme immunoassay using reagents produced by R&D Diagnostics Inc. (USA). **Results.** The serum level of S100b protein was found to be significantly ($p = 0.001$) higher in the experimental group, comprising 56.86 (31.12–104.02) pg/ml, compared to that in the control group of 45.19 (37.27–51.79) pg/ml. Conversely, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) showed a significant ($p = 0.02$) decrease to the level of 27.38 (25.15–29.12) pg/ml in the experimental group compared to the level of 30.19 (27.38–32.14) pg/ml in the control group. The serum level of nerve growth factor (NGF) in the experimental group was found to be 7.53 (5.63–10.54) pg/ml, thereby exceeding significantly ($p = 0.02$) the level of 5.96 (4.77–8.13) pg/ml in the control group. **Conclusions.** The results obtained indicate an imbalance in the serum levels of the studied neuroproteins in patients with type 2 diabetes mellitus and retinal neurodegeneration signs. The identified variations require further research in order to determine the feasibility of their use as additional criteria for predicting the development of retinal neurodegeneration in such patients.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetes mellitus, neurodegeneration, S100b protein, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor

Received 26 April 2022. Revised 17 May 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A. Role of neuroproteins in retinal neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:32–35. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-32-35

Corresponding author: Mikhail P. Ruchkin, MD, PhD-student Department of normal and pathological physiology, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002.), head of diagnostic department, Primorskii Center of Microsurgery of Eye (100e, Borisenko Str., Vladivostok, 690088, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-8966-3120; phone: +7 (423) 203-03-03; e-mail: michaelr-n@mail.ru

Диабетическая ретинопатия (ДР) – сосудистое и нейродегенеративное заболевание, является одним из основных осложнений сахарного диабета (СД), повышает риск развития слепоты и слабоумия в несколько раз [1]. Нейрональные изменения, снижающие функциональную активность сетчатки, начинаются до клинических проявлений ДР и могут быть выявлены при помощи спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) [2]. Изменения метаболизма, вызванные СД, нарушают гомеостаз во всех тканях организма, в том числе и в структурах глаза [3]. Основными клетками, обеспечивающими нормальное функционирование и жизнедеятельность нейронов сетчатки, являются клетки Мюллера и микроглия, которые в физиологических условиях выделяют различные цитокины, факторы роста и нейробелки. Хроническая гипергликемия вызывает дисбаланс этих молекул, что индуцирует процессы нейродегенерации сетчатки [4].

Нейроспецифические белки – это группа веществ, которые выделяются преимущественно в нервной ткани и регулируют процессы жизнедеятельности нейронов [5]. Многочисленные исследования показывают, что нейротрофические факторы (НТФ) играют важную роль в защите нервной ткани при различных повреждениях. Механизм гибели нейронов зависит не только от выработки нейротоксических веществ, но и от дефицита нейротрофической поддержки [6]. Недостаток синтеза НТФ способствует гибели нервных клеток в результате некроза и запускает процессы апоптоза. Этот факт определяет актуальность изучения роли данных белков в нейродегенеративных процессах в сетчатке.

Цель исследования – определить сывороточный уровень белка S100b, мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и выявить характер взаимосвязей с нейродегенеративными изменениями сетчатки.

Материалы и методы

В основную группу исследования были включены 80 пациентов с верифицированным у эндокринолога СД 2-го типа, которые после первичного осмотра были разделены на две подгруппы: подгруппа I включала 40 пациентов без клинических признаков ДР, подгруппа II включала 40 пациентов с признаками, характерными для непролиферативной ДР. Распределение по полу и возрасту в основной группе: женщин 57,5% ($n = 46$), мужчин 42,5% ($n = 34$), средний возраст 60,8 года. Во всех случаях проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с участниками основной группы. Все лица,

участвующие в исследовании, давали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» от 16.12.2019 протокол № 4.

Для определения морфофункциональных признаков нейродегенерации сетчатки всем участникам исследования проводили ОКТ (аппарат RTVue-100, США) и компьютерную микропериметрию (аппарат MAIA, Италия).

Уровень белка S100b, BDNF и NGF в сыворотке крови определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Полученные параметры выражали в пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q_{25}; Q_{75}$). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна – Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В основной группе уровень сывороточной концентрации белка S100b был достоверно ($p = 0,001$) выше и составил 56,86 (31,12–104,02) пг/мл в сравнении с контрольной группой 45,19 (37,27–51,79) пг/мл. Анализ уровня BDNF наоборот показал достоверное ($p = 0,02$) его снижение у представителей основной группы 27,38 (25,15–29,12) пг/мл (в контрольной группе 30,19 (27,38–32,14) пг/мл). Уровень NGF в основной группе был значимо ($p = 0,02$) выше 7,53 (5,63–10,54) пг/мл (в контрольной группе 5,96 (4,77–8,13) пг/мл).

При анализе ОКТ существенная ($p = 0,0001$) разница между группами была выявлена в объеме фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки. У пациентов с СД 2-го типа этот показатель составил 1,42 (0,44–2,56)%, в контрольной группе 0,09 (0,01–0,24)%. Функциональное состояние сетчатки у пациентов основной группы отличалось ($p = 0,005$) снижением средней светочувствительности до 25,52 (24,92–27,2) дБ (в контрольной группе 27,5 (27–28,2) дБ).

При сравнении между собой результатов подгруппы I и подгруппы II мы не обнаружили достоверных различий в инструментальных и лабораторных показателях. Анализ взаимосвязей этих показателей демонстрирует положительную корреляцию между объемом фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки и сывороточным уровнем белка S100b ($r = 0,442$, $p = 0,003$). Также положительно коррелировали между собой уровни белка S100b и NGF ($r = 0,371$, $p = 0,016$).

Обсуждение полученных данных

В настоящей работе показан высокий уровень белка S100b у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, который коррелировал с объемом фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки. Данный факт может указывать на высокую роль этого нейропептида в патогенезе нейродегенерации сетчатки. В других исследованиях также обнаружены высокие уровни S100b в сыворотке крови и в стекловидном теле у пациентов с диабетической ретинопатией, однако авторы не проводили взаимосвязи с морфофункциональными параметрами [7]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о роли S100b в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [8]. В низких концентрациях белок действует как нейропротектор и повышает выживаемость нейронов и глии [5]. При сахарном диабете хроническая гипергликемия ведет к повышенной экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликозилирования на клеточной поверхности. Это явление приводит к излишней активации микроглии, провоцирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и активацию апоптоза нейронов [8].

НТФ – секретируемые ростовые факторы, регулируют процессы дифференцировки нейронов и их выживание, активируют рост аксонов и формирование синапсов. Все НТФ синтезируются в виде предшественников, которые в последующем под действием протеаз (плазмин, фурин, матриксные металлопротеиназы) конвертируются в зрелые формы [6]. Влияние НТФ на нервные клетки реализуется через тирозинкиназные рецепторы и рецептор p75NTR [9]. Взаимодействуя с первым типом рецепторов, НТФ повышают выживаемость, стимулируют рост и дифференцировку нейронов. При активации p75NTR возникает сигнал для запуска апоптоза. Зрелые формы НТФ обладают большей аффинностью к Trk-рецепторам, в то время как их предшественники, напротив, обладают большим сродством к p75-рецептору [9].

В 1995 г. Н. Hammes и соавт. [10] обнаружили, что у крыс с индуцированным диабетом экзогенное введение NGF предотвращает раннюю гибель ганглиозных нейронов, активацию мюллеровских клеток и развитие капиллярной гипоперфузии. Однако в последующих исследованиях было показано парадоксальное увеличение уровня NGF в сыворотке пациентов с СД 1-го типа, а также в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ДР. Повышенные уровни NGF имели положительную корреляцию со стадией ДР и тяжестью СД [11]. В нашем исследовании мы выявили повышенный уровень NGF, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на гиперпродукцию белка S100b. У данных пациентов также выявляется снижение активности матриксной металлопротеиназы-7, которая участвует в формировании зрелых форм NGF [12]. Нарушение баланса proNGF/NGF в этой ситуации может провоцировать апоптоз нейронов [9].

Следует отметить, что при сравнении между собой результатов у пациентов без клинических проявлений ДР и пациентов с признаками, характерными для не-пролиферативной ДР, мы не обнаружили достоверных различий в инструментальных и лабораторных показателях. Можно полагать, что процесс нейродегенерации сетчатки запускается до клинических проявлений ДР и на начальных этапах не зависит от сосудистых изменений. Вероятно, микрососудистые нарушения оказывают негативное влияние на нейроны сетчатки в более поздних стадиях ДР по мере нарастания капиллярной гипоперфузии.

В настоящем исследовании установлено снижение сывороточного уровня BDNF у пациентов с СД 2-го типа. Данные литературы по значению нейротрофина в патогенезе ДР довольно противоречивы. Так, X. Liu и соавт. [13] выявили высокий уровень BDNF в сыворотке крови у больных с ДР в сравнении с пациентами без СД [13]. В других исследованиях показаны низкие уровни BDNF в сыворотке крови и во влаге передней камеры у пациентов с ДР, которые коррелировали с тяжестью ДР [14]. Нейропротективные эффекты BDNF при интравитреальном введении у крыс с индуцированным СД дозозависимы и не достигаются при низких концентрациях из-за ограниченного количества Trk-рецепторов в нейронах сетчатки. При этом однократное введение BDNF повышает выживаемость ганглиозных клеток. Этот эффект продолжается всего несколько недель. Его можно пролонгировать при повторных инъекциях, но при этом повышается риск воспаления, катаракты и ишемии сетчатки [15].

Заключение

В исследовании установлен дисбаланс в сывороточном уровне S100b, BDNF и NGF у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки. Выявленные изменения требуют дальнейшего комплексного изучения с целью определения возможности их использования в качестве дополнительных критериев прогнозирования развития нейродегенерации сетчатки у данной категории пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический Архив*. 2019;91(10):4–13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskij Arhiv*. 2019;91(10):4–13. In Russ.] doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
2. Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабе-

- том 2 типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:62–4. [Ruchkin MP, Kuvshinova ER, Fedyashev GA, Markelova EV. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:62–4. In Russ.] doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64
3. Berbudi A, Rahmadika A, Tjahjadi N. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Current diabetes reviews*. 2019;16(5):442–9. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
 4. Grigsby J, Cardona S, Pouw C. The role of microglia in diabetic retinopathy. *Journal of ophthalmology*. 2014.2014:705783. doi: 10.1155/2014/705783
 5. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (дата обращения: 01.06.2021). [Markelova EV, Zenina AA, Kadyrov RV. Neuropeptides as markers of brain damage. *Modern problems of science and education*. 2018;5. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (Accessed 01 June 2021). In Russ.]
 6. Padmakumar S, Taha M, Kadakia E. Delivery of neurotrophic factors in treatment of age-related chronic neurodegenerative diseases. *Expert opinion on drug delivery*. 2020;17(3):323–40. doi: 10.1155/2014/705783
 7. Asadova V, Gul Z, Buyukuysal R, Yalcinbayir O. Assessment of neuron-specific enolase, S100B and malondialdehyde levels in serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*. 2020;1:227–34. doi: 10.1007/s10792-019-01175-9
 8. Altmann C, Schmidt H. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):110. doi: 10.3390/ijms19010110
 9. Mohamed R, El-Remassy A. Imbalance of the nerve growth factor and its precursor: implication in diabetic retinopathy. *Journal of clinical & experimental ophthalmology*. 2015;06(05):1000483. doi: 10.4172/2155-9570.1000483
 10. Hammes H, Federoff H, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Molecular Medicine*. 1995;1(5):527–34.
 11. Boss J, Singh P, Pandya H. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2017;5(12):5594–603. doi: 10.1167/iovs.17-21973
 12. Ручкин М.П., Еремеева Л.В., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А. Роль дисбаланса системы матричных металлопротеиназ в индукции нейродегенерации сетчатки при диабетической ретинопатии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;1. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31427> (дата обращения: 01.02.2022) [Ruchkin MP, Eremeeva LV, Markelova EV, Fedyashev GA. The role of imbalance in matrix metalloproteinases system in induction of neurodegeneration of retina in diabetic retinopathy. *Modern problems of science and education*. 2022;1 URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31427> (Accessed 01 February 2022) In Russ.] doi: 10.17513/spno.31427
 13. Liu X, Li Y, Liu Y, Luo Y, Wang D, Annex BH, Goldschmidt-Clermont PJ. Endothelial progenitor cells (EPCs) mobilized and activated by neurotrophic factors may contribute to pathologic neovascularization in diabetic retinopathy. *American Journal of Pathology*. 2010;176(1):504–15. doi: 10.2353/ajpath.2010.081152
 14. Taslipinar Uzel AG, Ugurlu N, Toklu Y. Relationship between stages of diabetic retinopathy and levels of brain-derived neurotrophic factor in aqueous humor and serum. *Retina*. 2020;40(1):121–25. doi: 10.1097/IAE.0000000000002355
 15. Seki M, Nawa H, Fukuchi T, Abe H, Takei N. BDNF is up-regulated by postnatal development and visual experience: quantitative and immunohistochemical analyses of BDNF in the rat retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Sciences*. 2003;44(7):3211–8. doi: 10.1167/iovs.02-1089

УДК 617.736 007.23:612.015.6

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-36-41



Применение биологически активных веществ из морских гидробионтов в лечении возрастной макулярной дегенерации

С.П. Крыжановский¹, Я.Ф. Пестрякова², Л.Н. Богданович¹, С.О. Устюгова³¹ Медицинское объединение, Владивосток, Россия;² Глазной центр, Владивосток, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценка эффективности применения продуктов из морских гидробионтов в лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД). **Материалы и методы:** обследованы 90 пациентов с ВМД различной стадии. Пациенты из группы контроля ($n = 30$) получали витаминно-минеральный комплекс, содержащий каротиноиды лютеин и зеаксантин (Ретинорм). Пациенты второй группы получали продукт «Вытяжка из морского гребешка», третья группа пациентов ($n = 30$) – «Экстракт из асцидии масляный» в комплексе с базисной терапией. Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее оптическую когерентную томографию макулы и компьютерную периметрию. Обследование проводилось до и через две недели после окончания приема препаратов. **Результаты.** После курса лечения в группе пациентов, получавших продукт «Вытяжка из морского гребешка», значительно увеличивались показатели остроты зрения. У пациентов, получавших «Экстракт из асцидии масляный», после курса лечения отмечалось улучшение светочувствительности, уменьшение дефектов поля зрения. **Заключение.** Включение продуктов из морских гидробионтов в комплекс базисной терапии пациентов с ВМД патогенетически обосновано, обеспечивает стабилизацию и улучшение зрительных функций, световой чувствительности сетчатки. **Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, зрительные функции, медикаментозная коррекция, каротиноиды, вытяжка из морского гребешка, экстракт асцидии масляный

Поступила в редакцию 30.04.22. Получена после доработки 06.06.22. Принята к печати 06.07.22

Для цитирования: Крыжановский С.П., Пестрякова Я.Ф., Богданович Л.Н., Устюгова С.О. Применение биологически активных веществ из морских гидробионтов в лечении возрастной макулярной дегенерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:36–41. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-36-41

Для корреспонденции: Пестрякова Яна Феликсовна – канд. мед. наук, главный врач Глазного центра (690106, г. Владивосток, Партизанский пр., 44); ORCID: 0000-0003-0150-0915; тел.: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

Application of biologically active substances from marine hydrobionts in the treatment of age-related macular degeneration

S.P. Kryzhanovskiy¹, Ya.F. Pestryakova², L.N. Bogdanovich¹, S.O. Ustyugova³¹ Medical association FEB RAS, Vladivostok, Russia; ² Eye Center, Vladivostok, Russia; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of products obtained from marine aquatic organisms in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). **Methods.** In total, 90 patients diagnosed with AMD of various stages were examined. The control group (30 people) received a vitamin-mineral complex containing carotenoids – lutein and zeaxanthin (Retinorm). The 2nd group of patients (30 people) received the Scallop Extract product. The 3rd group of patients (30 people) received the Ascidia Oil Extract in combination with the basic therapy. All patients underwent a comprehensive ophthalmological examination, including optical coherence tomography of the macula and perimetry. The examination was carried out prior to and two weeks after treatment completion. **Results.** The experimental group of patients receiving Scallop Extract showed a significant increase in visual acuity indicators after treatment completion. For comparison, the experimental groups of patients receiving Ascidia Oil Extract demonstrated improved photosensitivity indicators and reduced visual field defects. **Conclusions.** Addition of marine hydrobiont-based products to the basic AMD therapy is pathogenetically justified due to its positive effects on the maintenance and improvement of visual functions, as well as the light sensitivity of the retina.

Keywords: age-related macular degeneration, visual functions, drug correction, carotenoids, scallop extract, ascidia oil extract

Received 30 April 2022. Revised 6 June 2022. Accepted 6 July 2022

For citation: Kryzhanovskiy S.P., Pestryakova Ya.F., Bogdanovich L.N., Ustyugova S.O. Application of biologically active substances from marine hydrobionts in the treatment of age-related macular degeneration. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:36–41. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-36-41

Corresponding author: Yana F. Pestryakova, PhD, Chief of Eye Center (44, Partizansky Ave., Vladivostok, 690106, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0150-0915; phone: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническая дистрофическая патология, при которой первично поражаются хориокапилляры, мембрана Бруха, пигментный эпителий сетчатки и фоторецепторы [1]. В экономически развитых странах ВМД является наиболее распространенной причиной потери центрального зрения среди взрослого населения и находится на третьем месте после катаракты и глаукомы среди заболеваний, приводящих к слепоте [2, 3].

ВМД характеризуется двусторонним поражением органов зрения, центральной локализацией процесса, многолетним медленным течением и неуклонным прогрессированием. Степень тяжести зависит от формы ВМД и близости процесса к центральной ямке сетчатки. В последние годы наблюдается рост заболеваемости в молодом возрасте, что приводит к инвалидизации трудоспособного населения [1].

К факторам риска ВМД относят возраст, генетическую предрасположенность, табакокурение, а также дефицит микроэлементов и антиоксидантов – витаминов С и Е, цинка, каротиноидов лютеина и зеаксантина [4–6]. У пациентов с ВМД обнаруживается значительное снижение концентрации специфических ретинальных каротиноидов в макуле (макулярных пигментов лютеина и зеаксантина). Добавление каротиноидов в рацион питания значительно увеличивает их уровень в сыворотке крови и ткани сетчатки [7, 8] и в значительной степени снижает риск развития заболевания [9, 10].

На Дальнем Востоке в качестве источника каротиноидов широкое распространение получила асцидия пурпурная *Halocynthiaaaurantium* в составе биологически активной пищевой добавки «Экстракт асцидии масляный». В экстрактах асцидий содержится значительное количество каротиноидов (астаксантин, галоцинтиаксантин, фукоксантин, зеаксантин и др.) с выраженной антиоксидантной активностью. Установлено, что антиоксидантный эффект астаксантина значительно более высокий, чем у витамина Е и β -каротина. Помимо витаминов, фосфолипидов, каротиноидов, полиненасыщенных жирных кислот ключевыми факторами для поддержания гомеостаза сетчатки являются аминокислоты [11, 12].

Высокое содержание свободных аминокислот, в том числе незаменимых, обнаружено в тканях двустворчатых моллюсков. Гидролизаты из двустворчатых моллюсков используются в качестве биологически активных добавок и в составе пищевых продуктов. К ним относится продукт «Вытяжка из морского гребешка», содержащий не менее 60% свободных аминокислот, а также гистидинсодержащих дипептидов – карнозина, анзерина, гомокарнозина, дополненных природными минералами в легкоусвояемой форме (калий, магний, железо, цинк, медь и др.). Проведенные ранее исследования подтверждают способность продукта стимулировать антиоксидантную защиту, факторы неспецифической резистентности организма, процессы регенерации, модулировать влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета [13, 14].

Цель работы состояла в оценке эффективности применения продуктов из морских гидробионтов в лечении ВМД.

Материалы и методы

Проведено контролируемое проспективное открытое клиническое исследование на базе ФГБУЗ «МО ДВО РАН» совместно с клиникой ООО «Глазной центр» (г. Владивосток).

В исследовании участвовали 90 пациентов с ВМД в возрасте 46–83 лет (средний возраст $69,5 \pm 9,5$), которых рандомизированным способом разделяли на три группы.

Пациенты 1-й контрольной группы ($n = 30$) принимали Ретинорм¹ по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 1 месяца.

Пациенты 2-й группы ($n = 30$) принимали продукт «Вытяжка морского гребешка»² по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в комплексе с базисной терапией. Продолжительность приема – 15 дней.

Пациенты 3-й группы ($n = 30$) принимали продукт «Экстракт из асцидии масляный»³ по 1 чайной ложке (5 г) 2 раза в день во время приема пищи в комплексе с базисной терапией. Продолжительность приема – 15 дней.

В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями и декомпенсацией хронических заболеваний, требующих интенсивной терапии. Из исследования исключались случаи, при которых обнаруживались изменения лабораторных показателей до приема препаратов, свидетельствующих о тяжелых нарушениях функций крови, печени, почек.

Исследование выполнено в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации: «Этические

¹ Свидетельство о государственной регистрации СоГР № RU.77.99.88.003.E.005644.12.18 от 18.12.2018) в суточной норме потребления содержит 500 мг витамина С, 150 мг витамина Е, 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 25 мг цинка и 2 мг меди.

² Продукт «Вытяжка морского гребешка» производства ООО «ФармОушен Лаб.», г. Партизанск Приморского края (СТО 74981775-003-2012) – комплекс свободных аминокислот, низкомолекулярных белков и пептидов; преобладающими аминокислотами являются таурин, глицин, аланин, серин, аргинин, глутаминовая и аспарагиновая. Соответствует требованиям полной безопасности для здоровья. Форма выпуска продукта – флаконы из темного стекла 30 капсул по 0,4 г.

³ Продукт «Экстракт из асцидии масляный», произведен ООО «Гидробионт ДВ» 690001, Россия, Приморский край, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17, тел. 89143376313, включает пять основных компонентов: астаксантин, аллоксантин, бета-каротин, гидроксизиненон и галоцинтиаксантин, соответствует требованиям полной безопасности для здоровья (ГОСТ 31904-2012). Форма выпуска продукта – флаконы из темного пластика 100 мл.

принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP. До включения в работу у всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено на заседании комиссии по биоэтике МО ДВО РАН (протокол № 27 от 18.06.2020).

Клиническое состояние пациентов оценивалось по данным врачебного контроля, результатам лабораторных исследований, протоколам оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной периметрии (КП).

Забор венозной крови проводили в равных условиях (утром, натощак, в количестве 12–15 мл). Исследования выполнялись дважды: до начала лечения и через две недели после его окончания. Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты крови (глюкоза, общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины) выполняли унифицированными методами по прилагаемым инструкциям к наборам фирм Bioson, Analyticon, DiaSys, Human (Германия), Biohit (Финляндия), «Вектор-Бест», «БиоХимМак» (Россия). Аппаратура и оборудование: гематологический анализатор Mindray BC-3000 Plus (Китай), биохимический анализатор Biochemanalyzer (США), анализатор мочи Uriscanpro (Корея).

Для стандартизации постановки клинического диагноза и оценки эффективности терапии использовали специально подготовленную карту офтальмологического обследования пациентов. До и после курса лечения проводили проверку остроты зрения при помощи таблиц Головина – Сивцева для дали без коррекции и с коррекцией, биомикроскопию на щелевой лампе Shin-Nippon (Япония), авторефрактометрию

на авторефрактометре Grand Seiko, Huvitz (Южная Корея), тонометрию пневмотонометром Huvitz (Южная Корея), офтальмоскопию глазного дна в условиях миопии с помощью щелевой лампы и бесконтактных линз для обратной офтальмоскопии 90 и 60 D. ОКТ сетчатки проводили с помощью когерентного томографа Optopol (Польша). Использовали стандартный протокол Macula Cube512x128.D. Слезопродукция оценивалась с помощью Теста Ширмера. КП границ поля зрения и светочувствительности сетчатки проводили на анализаторе контрастной чувствительности Octopus 600 Haag-Streit (Швейцария).

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ Statistica 6.1. Проверку нормальности распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для параметров с ненормальным распределением применялись методы нормирования программы Statistica 6.1. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения (M), стандартного квадратичного отклонения (σ). Усредненные или расчетные числовые показатели в работе приведены со стандартным отклонением ($\pm\sigma$). Для межгрупповых сравнений был использован T -критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального – U -критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости критериев был принят на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех обследуемых пациентов диагностирована ВМД (100%). В сочетании с ВМД были обнаружены катаракта, миопия, гиперметропия, эпиретинальная мембрана, подозрение на глаукому, атрофия зрительного нерва и помутнение роговицы. Среди сопутствующих заболеваний регистрировали гипертоническую

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ВМД

Диагноз	1-я группа ($n = 30$) абс. (%)	2-я группа ($n = 30$) абс. (%)	3-я группа ($n = 30$) абс. (%)
Возрастная макулярная дегенерация	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Сопутствующий диагноз:			
Катаракта	23 (76)	24 (80)	27 (90)
Гиперметропия	12 (40)	9 (30)	14 (47)
Миопия	9 (30)	10 (35)	14 (47)
Подозрение на глаукому	1 (3)	2 (7)	0
Эпиретинальная мембрана	1 (3)	3 (10)	1 (3)
Ишемическая болезнь сердца	10 (35)	5 (16)	8 (27)
Гипертоническая болезнь	23 (76)	20 (66)	21 (70)
Атеросклероз	2 (7)	2 (7)	3 (10)
Дисциркуляторная энцефалопатия	9 (30)	5 (17)	6 (20)
Гиперхолестеринемия	12 (40)	12 (40)	15 (50)
Сахарный диабет	5 (17)	5 (17)	3 (10)

болезнь, ишемическую болезнь сердца, дисциркуляторную энцефалопатию, сахарный диабет 2-го типа, хроническую сердечную недостаточность, диабетическую ретинопатию, геморрагические диатезы, хронический гастрит (табл. 1).

По сопутствующей общесоматической и глазной патологии исследуемые группы были сопоставимы. Средний возраст пациентов в группах и средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов в группах значимо не различался. В группах преобладали пациенты с избыточным весом и ожирением 1-й степени (66,6%). Нормальная масса тела отмечена у 7,3% обследуемых пациентов.

У 97% пациентов на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Средние показатели систолического и диастолического артериального давления у пациентов всех групп значимо не различались между группами и находились в пределах референсных значений.

Показатели гемограммы пациентов в группах до начала исследований в основном находились в границах референсных значений и не различались между группами, что свидетельствовало об однородности групп по гематологическим показателям. Существенных отклонений показателей гемоглобина, эритроцитов, общего количества лейкоцитов после лечения выявлено не было.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови пациентов варьировал от нормальных значений 3,2 ммоль/л до 7,6 ммоль/л, средние значения в группах до начала исследования находились в пределах 4,96–5,81 ммоль/л, то есть имела тенденция к повышению. После лечения значимых изменений не наблюдалось.

Показатели, характеризующие функциональное состояние гепатобилиарной системы пациентов 2-й и 3-й групп, также находились в границах референсных значений и значимо не отличались от средних значений группы активного контроля. После лечения значимых изменений показателей не наблюдалось.

Показатели содержания глюкозы в сыворотке крови пациентов находились в интервале от 4,3 до 11,3 ммоль/л, средние значения ($X \pm m$) показателя в целой выборке составили $6,15 \pm 0,44$ ммоль/л, в группе 1 – активного контроля $6,28 \pm 0,82$ ммоль/л, в опытной

группе 1 – $6,19 \pm 0,72$ ммоль/л, в опытной группе 2 – $6,3 \pm 2,3$ ммоль/л, значимо не отличаясь между собой. Повышенные уровни глюкозы регистрировались у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Показатели, характеризующие функцию почек, также находились в границах референсных значений и значимо не отличались между группами до и после лечения.

Основными критериями состояния глазного дна пациентов служило наличие кровоизлияний, твердых экссудатов, друз, ишемических «мягких» экссудативных очагов, новообразованных сосудов, признаков отслойки пигментного и нейроэпителия. Степень выраженности изменений глазного дна у пациентов активной контрольной и основных групп перед началом лечения по этим параметрам принципиально не различалась.

Основными критериями эффективности лечения являлись клиническая картина очага, состояние зрительных функций, изменение толщины сетчатки макулярной области по данным ОКТ.

Как показали парные сравнения, средняя острота зрения пациентов контрольной группы после 30 дней стандартного курса лечения значимо не изменилась ($p > 0,05$) (табл. 2). Наибольший эффект был зарегистрирован в группе пациентов, получавших продукт «Вытяжка из морского гребешка» в комплексе с базовой терапией. В этой группе после окончания приема продукта улучшение зрения наблюдалось у 87,5% пациентов и варьировало от 0,1 до 0,34 ед., средние значения показателя остроты зрения значимо увеличивались с $0,56 \pm 0,36$ до $0,65 \pm 0,3$ ед. ($p < 0,05$). Стоит отметить, что улучшение остроты зрения наиболее показательно происходило в глазах пациентов с изначально низкой остротой зрения. У пациентов, получавших продукт «Экстракт асцидии масляный» средние значения показателя остроты зрения не изменялись, свидетельствуя тем не менее о стабилизации зрительных функций (табл. 2).

При измерении толщины сетчатки в центральной зоне макулы по окончании лечения изменений, свидетельствующих об отрицательной динамике не получено ($p < 0,5$), что объясняется с одной стороны коротким сроком наблюдения, в течение которого

Таблица 2

Характеристики групп наблюдения до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Исследуемые группы		Острота зрения	Толщина сетчатки в фовеа, $\mu\text{м}$
		$M \pm \delta$	$M \pm \delta$
1-я группа ($n = 30$)	До лечения	$0,73 \pm 0,27$	$242,4 \pm 33,5$
	После лечения	$0,69 \pm 0,29$	$230,9 \pm 20,8$
2-я группа ($n = 30$)	До лечения	$0,56 \pm 0,36$	$247 \pm 76,2$
	После лечения	$0,65 \pm 0,32^*$	$223,3 \pm 49,0$
3-я группа ($n = 30$)	До лечения	$0,62 \pm 0,41$	$238,6 \pm 64,8$
	После лечения	$0,61 \pm 0,38$	$235,3 \pm 56,9$

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

прогрессирование ВМД, как правило не происходит, с другой стороны – возможным стабилизирующим влиянием на морфологию сетчатки проводимой терапией как в основной, так и в контрольной группах. Средние значения толщины сетчатки у пациентов всех обследуемых групп значимо не отличались от таковых до начала терапии (табл. 2). Вместе с тем у части пациентов опытных групп, принимавших продукт «Вытяжка морского гребешка», была отмечена положительная динамика, сопровождающаяся уменьшением макулярного отека.

Наиболее информативным в определении динамики изменений является показатель светочувствительности, характеризующий среднее отклонение (MD) – общую разницу между нормальной чувствительностью, с учетом возраста и чувствительностью сетчатки у конкретного пациента. В нашем исследовании у пациентов во всех исследуемых группах отмечалось исходное снижение светочувствительности сетчатки. Средние значения показателя MD – средний дефект – индекс, отражающий среднюю потерю светочувствительности пациента, в первой группе составили $7,6 \pm 2,42$ во второй – $5,6 \pm 1,5$, в третьей – $6,9 \pm 3,8$. После курса лечения в группе контроля значимых изменений не наблюдалось. В опытной группе пациентов, получавших «Экстракт из асцидии масляный» в комплексе с базовой терапией отмечалось значимое улучшение светочувствительности (уменьшение MD, $p \leq 0,05$).

Индекс sLV, характеризующий наличие и величину локального дефекта поля зрения, до начала лечения у пациентов во всех группах выходил за рамки референсных значений, при этом в контрольной группе после лечения значимых изменений не зарегистрировано, в группе получавших «Экстракт асцидии масляный» в комплексе с базовой терапией отмечалось уменьшение дефектов поля зрения после курса лечения ($p \leq 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Общий принцип лечения мультифакторных заболеваний заключается в коррекции патогенетических факторов. Механизмы, лежащие в основе ВМД, являются сложными и многофакторными и включают генетическую восприимчивость, связанную со старением дисфункцию нормального гомеостаза сетчатки, нарушение липидного обмена, иммунную активацию и прогрессирование хронического воспаления, окислительный стресс и дисфункцию внеклеточного матрикса [6].

В течение многих лет при ВМД назначались антиоксиданты исходя из теоретических представлений о том, что под воздействием фотохимически активного синего цвета в сетчатке накапливаются свободные радикалы и возникает оксидативный стресс, оказывающий разрушительное действие на структуры глазного дна. В соответствии с этим предполагалось, что назначение

антиоксидантов (витамины С и Е, бета-каротин, минералы цинк, селен и марганец) может оказывать защитное действие на сетчатку [7, 8]. Позднее появились сообщения о том, что диета, богатая антиоксидантами, предупреждает развитие признаков ранней ВМД, однако роль пищевых антиоксидантов в первичной профилактике возрастных изменений сетчатки длительное время оставалась неясной.

Настоящее исследование предпринято для изучения клинико-функциональной значимости применения каротиноидов туники асцидии пурпурной *Halocynthiaaaurantium* в составе продукта «Экстракт из асцидии масляный», и комплекса пептидов и аминокислот продукта «Вытяжка из морского гребешка». Сравнительный анализ результатов показал, что включение продуктов в комплекс базисной терапии пациентов со сниженной остротой зрения, дистрофическими нарушениями сетчатки патогенетически обосновано, обеспечивает стабилизацию и улучшение зрительных функций, световой чувствительности сетчатки. Этот эффект может быть связан с биологической активностью каротиноидов и аминокислот. Мы полагаем, что для достижения устойчивого положительного результата необходимы повторные курсы терапии исследуемым продуктом при продолжающейся активности процесса и прогрессировании заболевания (до 2–3 раз с интервалами между курсами 15 дней). Подобной стратегии придерживаются и другие авторы, исследующие действие таурина, омега-3 жирных кислот, цинка, антиоксидантов, лютеина и показавшие, что пациентам с ВМД требуется как минимум 6-месячный прием добавок для получения положительного результата, такого как изменение остроты и других параметров зрения [15].

Заключение

Реабилитация и профилактика на основе применения продуктов «Вытяжки из морского гребешка» и «Экстракт из асцидии масляный» в комплексе терапевтических мер может быть рекомендована пациентам со сниженной остротой зрения и дистрофическими нарушениями сетчатки глаза для коррекции (стабилизации) офтальмологических показателей и улучшения качества жизни пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации (номер государственной регистрации АААА-20-12012290006-8).

Литература / References

1. Оганезова Ж.Г. Возрастная макулярная дегенерация: новое средство для профилактики и лечения. *Клиническая офтальмология*. 2013;14(3):130–5. [Oganезova JG. A new drug for treatment and prophylaxis of age-related macular degeneration. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2013;14(3):130–5 (In Russ.)]

2. Wang D, Jiang Y, He M, Scheetz J, Wang W. Disparities in the Global Burden of Age-Related Macular Degeneration: An Analysis of Trends from 1990 to 2015. *Curr Eye Res.* 2019;44(6):657
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145
4. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol.* 2015;59(2):74–7. doi: 10.1080/02713683.2019.1576907
5. Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А. Молекулярно-генетические основы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2013;129(2):81–5. [Boiko EV, Churashov SV, Kamilova TA. Molecular genetic basis of age-related macular degeneration. *Vestnik Oftalmologii.* 2013;129(2):81–5. (In Russ.)]
6. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Вестник ОГУ.* 2014;(12):325–330. [Fedotova TS, Khokkanen VM, Trofimova SV. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. *Vestn OGU.* 2014;(12):325–330. (In Russ.)]
7. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005–15. doi: 10.1001/jama.2013.4997
8. Huang YM, Dou HL, Huang FF, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Effect of supplemental lutein and zeaxanthin on serum, macular pigmentation, and visual performance in patients with early age-related macular degeneration. *Biomed Res Int.* 2015;2015:564738. doi: 10.1155/2015/564738
9. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Klaver CC. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(6):758–66. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.141
10. Vavvas DG, Small KW, Awh CC, Zanke BW, Tibshirani RJ, Kustra R. CFH and ARMS2 genetic risk determines progression to neovascular age-related macular degeneration after antioxidant and zinc supplementation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jan 23;115(4):E696–E704. doi: 10.1073/pnas.1718059115
11. Osborn MP, Park Y, Parks MB, et al. Metabolome-wide association study of neovascular age-related macular degeneration. *PloS One.* 2013; 8: e72737.
12. Chao de la Barca JM, Rondet-Courbis B, Ferré M, et al. A plasma metabolomic profiling of exudative age-related macular degeneration showing carnosisine and mitochondrial deficiencies. *J Clin Med.* 2020;9(3):631.
13. Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е., Лесникова Л.Н. Применение биологически активных веществ морских гидробионтов как гепато- и мембранопротекторов. Дальневосточные моря России. М.: Наука, 2007. С. 658–670. [Kushnerova NF, Fomenko SE, Lesnikova LN. Application of the biologically active substances from sea hydrobionts as hepato- and membrane-protectors. Far eastern seas of Russia. Moscow: Nauka, 2007. P. 658–670 (In Russ.)]
14. Шутикова А.Л., Запорожец Т.С., Эпштейн Л.М., Гарник Г.М. Влияние бад «Моллюскам» на показатели клеточного и гуморального иммунитета у лиц пожилого возраста. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2006;3:48–50. [Shutikova AL, Zaporozhets TS, Epshtem LM, Garmk GM. The influence of biologically active additive to the food «Molluskam» on parameters cell and humoral immunity of the persons of elderly age. *Far Eastern Medical Journal.* 2006;3:48–50 (In Russ.)]
15. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии сухой формы ВМД с применением препарата Ретиналамин по динамике остроты зрения // *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017;4:219–26. [Erichiev VP, Petrov SYu, Volzhanin AV. Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity // *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2017;4:219–26. (In Russ.)]

УДК 617.735:617.723-02:[618.3-06+618.5-06]

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-42-46



Сосудистая ретиальная патология у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией

Е.Л. Сорокин^{1,3}, О.В. Коленко^{1,2}, А.А. Филь¹¹ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Хабаровск, Россия;² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия;³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель. Изучить частоту и структуру сосудистой ретиальной патологии у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Методом сплошной выборки было исследована 231 история болезней женщин с различными вариантами течения беременности. В первую основную группу включены женщины ($n = 47$), у которых диагностирована преэклампсия на фоне хронической АГ. Вторую основную группу составили пациентки ($n = 48$) с преэклампсией в период беременности. В первую группу сравнения включены женщины, у которых беременность сопровождалась наличием гестационной АГ. Вторая группа сравнения представлена женщинами с отеками с протеинурией во время беременности, но без АГ. Контрольную группу представляли женщины ($n = 50$) с физиологической беременностью. Период после родов составлял от 6 до 12 лет. **Результаты.** Развитие сосудистой ретиальной патологии за период, прошедший после родов, произошло у 28 женщин общей совокупности (12%). В структуре сосудистой ретиальной патологии преобладали окклюзии ретиальных вен (19 женщин, 19 глаз). У 8 пациенток (8 глаз) была выявлена пролиферативная ретинопатия. В одном случае сформировалась окклюзия центральной артерии сетчатки. **Заключение.** Частота сосудистой ретиальной патологии в 1-й и 2-й основной группе составила 21 и 25% соответственно, что оказалось статистически значимо выше показателей контрольной группы, 1-й и 2-й группы сравнения (4, 4, 6% соответственно, $p < 0,01$). Более высокая, статистически значимая частота формирования сосудистой ретиальной патологии в 1-й и 2-й основной группе объективно свидетельствовала о приоритетной роли преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической АГ в формировании сосудистой ретиальной патологии.

Ключевые слова: сосудистая ретиальная патология, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция

Поступила в редакцию 25.03.21. Получена после доработки 11.10.21. Принята к печати 12.12.21

Для цитирования: Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Филь А.А. Сосудистая ретиальная патология у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-42-46

Для корреспонденции: Коленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, директор Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), заведующий кафедрой офтальмологии Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0001-7501-5571; тел: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Vascular retinal pathology in women with preeclampsia and its combination with chronic arterial hypertension

E.L. Sorokin^{1,3}, O.V. Kolenko^{1,2}, A.A. Fil¹¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia;² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia; ³ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Aim. To investigate the incidence and structure of vascular retinal pathologies in women with preeclampsia and its combination with chronic arterial hypertension (AH). **Methods.** A total of 231 medical records of women with different pregnancy histories were studied by consecutive sampling. The first experimental group comprised women ($n = 47$) diagnosed with preeclampsia combined with chronic AH. The second experimental group comprised women ($n = 48$) with preeclampsia developed during pregnancy. The first comparison group included women with pregnancy-associated gestational AH. The second comparison group included women with edema and proteinuria during pregnancy but without AH. The control group consisted of women ($n = 50$) with normal pregnancy histories. The postpartum period ranged from 6 to 12 years. **Results.** The development of vascular retinal pathologies during the postpartum period occurred in 28 women in the general sample (12%). Retinal vein occlusions predominated in the structure of vascular retinal pathology (19 women, 19 eyes). Proliferative retinopathy was detected in 8 patients (8 eyes). In one case, a central retinal artery occlusion developed. **Conclusions.** The incidence of vascular retinal pathologies in the 1st and 2nd experimental groups comprised 21% and 25% respectively, which was statistically significantly higher than that in the control, 1st and 2nd comparison groups (4%, 4%, and 6% respectively, $p < 0.01$). The revealed significantly higher incidence of vascular retinal pathology in both experimental groups indicates the domineering role of preeclampsia and AH-associated pre-eclampsia in the development of vascular retinal pathologies.

Keywords: vascular retinal pathology, preeclampsia, gestational arterial hypertension, endothelial dysfunction

Received 25 March 2021. Revised 11 October 2021. Accepted 12 December 2021

For citation: Sorokin E.L., Kolenko O.V., Fil A.A. Vascular retinal pathology in women with preeclampsia and its combination with chronic arterial hypertension. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-42-46

Corresponding author: Oleg V. Kolenko, M.D., Director of the Khabarovsk branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211, Tikhookeanskaya Str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), associate professor of the ophthalmology chair at the Postgraduate Institute for Public Health Workers (9, Krasnodarskaya Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7501-5571; phone: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Одним из существенных факторов риска формирования сосудистой ретиальной патологии и острых сосудистых катастроф у женщин является ранее перенесенная беременность, осложненная преэклампсией. Ее частота в общей популяции беременных достигает 10% [1, 2].

Полиорганные расстройства, формирующиеся при преэклампсии, развиваются вследствие системной эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая проявляется ангиоспазмом на фоне чрезмерной выработки эндотелина-1, ведет к снижению тканевой перфузии и гипоксии. Патологические проявления ЭД после перенесенной преэклампсии сохраняются в течение многих лет, представляют основную причину развития сосудистой ретиальной патологии [3–6].

В ходе масштабного когортного исследования (более 1 млн женщин, родивших в медицинских учреждениях Канады в период с 1989 по 2013 год) выяснилось, что перенесенная преэклампсия является фактором риска материнской патологии сетчатки в отдаленные сроки постродового периода [7]. Однако вопрос о значении хронической артериальной гипертензии (АГ) в формировании сосудистой ретиальной патологии в отдаленном постродовом периоде остается невыясненным.

Цель настоящей работы состояла в изучении структуры сосудистой ретиальной патологии у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической АГ.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки была отобрана 231 история болезни женщин с различными вариантами течения беременности. Использовались данные архивного материала – истории болезни пациенток КГБУЗ «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края за период с 2006 по 2012 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Перед выполнением исследования у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Критериями исключения явились наличие системной эндокринной, аутоиммунной, ревматической патологии до беременности, вредные привычки.

Ретроспективно, используя информацию, имеющуюся в историях болезни, с использованием МКБ-10 были сформированы следующие группы пациенток.

Две основные группы включали женщин, перенесших преэклампсию. В первую основную группу (Код МКБ-10 – O11) включены женщины ($n = 47$), у которых

диагностирована преэклампсия на фоне хронической АГ. Критерии включения: повышенные значения артериального давления (АД) до беременности, наличие значимой протеинурии (более 0,3 г/л). В период беременности их возраст варьировал от 20 до 41 года (в среднем $29 \pm 6,2$ года). При этом у 33 женщин это была первая беременность, у 14 – повторная. Сроки после родов варьировали от 6 до 11 лет. Уровень АД во время беременности составлял от 145/95 до 200/110 мм рт. ст. Уровень суточной протеинурии не превышал 0,8–2,3 г/л. Родоразрешение через естественные родовые пути проводилось у 37 женщин, операция кесарева сечения была проведена 10 женщинам.

Вторую основную группу составили женщины ($n = 48$) с преэклампсией (МКБ-10 – O14), которая возникла на 20–27-й неделе беременности. Возраст женщин в период беременности варьировал от 21 года до 34 лет (в среднем 28 ± 4 года). Первая беременность наблюдалась у 35 женщин, повторная – у 13. Уровень АД в период беременности варьировал 145/95–200/115 мм рт. ст. Показатели общего белка в суточной моче – от 1,2 до 5,4 г/л. Умеренная степень преэклампсии имела место у 32 женщин, ее тяжелая степень – у 16.

В первую группу сравнения были включены женщины, у которых беременность сопровождалась наличием гестационной АГ (МКБ-10 – O13). Критерии включения: наличие повышенных значений АД после 20-й недели беременности. В данную группу вошли 50 женщин, возраст которых в период беременности варьировал от 18 до 38 лет (в среднем $28 \pm 5,3$ года). Из них 30 первородящих и 20 женщин с повторной беременностью. Уровень АД находился в пределах 140/80–160/100 мм рт. ст.

Вторая группа сравнения была представлена женщинами, у которых беременность сопровождалась отеками с протеинурией, но без АГ (МКБ-10 – O12.2). Критерии включения: отеки нижних конечностей, появляющиеся во второй половине дня, уровень АД – не более 120/80 мм рт. ст., показатель общего белка в суточной моче – 0,3–0,5 г/л. Возраст женщин данной группы в период беременности варьировал от 19 до 39 лет (в среднем $29 \pm 6,2$ года). Из их числа 25 были первородящими, у 11 беременность была повторной.

В контрольную группу ($n = 50$) включены женщины с физиологической беременностью (МКБ-10 – Z34). Критерии включения: физиологическое течение беременности, отсутствие подъема АД, протеинурии, отеков. Возраст женщин в период беременности варьировал от 18 до 37 лет (в среднем $28,5 \pm 5,8$ года). У 29 женщин беременность была первой, у 21 – повторной. У всех женщин данной группы родоразрешение проводили через естественные родовые пути.

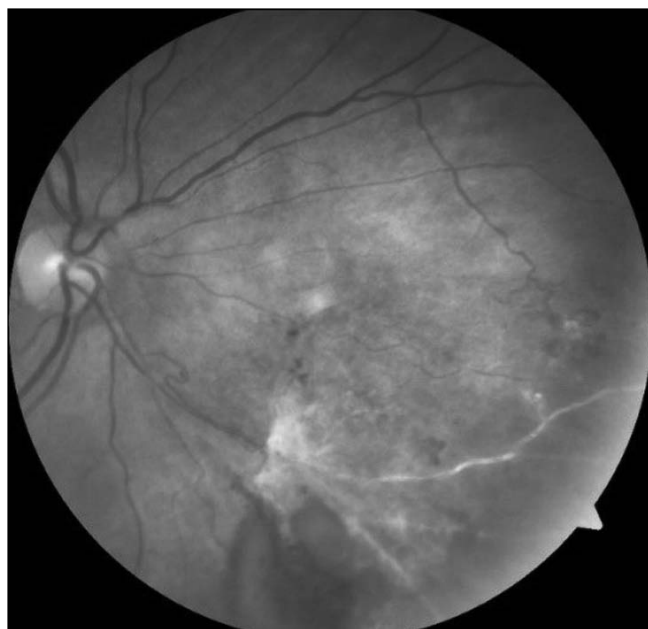


Рис. 1. Фотография глазного дна правого глаза пациентки К. Окклюзия нижневисочной ветви ЦВС, осложненная пролиферативной ретинопатией. Облитерация нижневисочной ветви ЦВС, по ее ходу – массивный глиоз, ретиальная неоваскуляризация, преретинальные геморрагии.

Сроки после родов составляли от 6 до 12 лет. На момент проведения данного исследования возраст женщин общей совокупности варьировал от 28 до 51 года, составив в среднем $39 \pm 6,2$ года.

Спустя указанные сроки пациентки всех групп были приглашены для выполнения офтальмологического осмотра. Он включал стандартное офтальмологическое обследование с целью возможного выявления сосудистой ретиальной патологии. При необходимости выполнялись дополнительные методы исследования – оптическая когерентная томография (ОКТ) с помощью прибора CIRRUS HD OCT, Carl Zeiss, Германия и ОКТ в режиме ангиографии (ангио-ОКТ) с помощью RTVue XR Avanti, Optovue, США.

Статистическая обработка показателей между группами выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение. Сравнение

групп выполнялось с использованием точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости равен 0,01.

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 1. Развитие сосудистой ретиальной патологии за период, прошедший после родов, произошло у 28 женщин общей совокупности (12%). Их возраст на момент осмотра варьировал от 29 до 46 лет.

В структуре сосудистой ретиальной патологии преобладали окклюзии ретиальных вен (19 женщин, 19 глаз). У 15 человек они были представлены поражением височных ветвей центральной вены сетчатки с диффузным макулярным отеком. Офтальмоскопически выявлялась различная степень выраженности геморрагических явлений, «ватообразные» фокусы по ходу пораженной сосудистой ветви. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) определялся фокальный или диффузный макулярный отек с увеличением объема макулы до 10,8–11,2 мм³. В 10 случаях выявлены признаки, указывающие на наличие ишемического типа окклюзии. По данным ангио-ОКТ определялись обширные зоны ретиальной неперфузии.

У 8 пациенток (8 глаз) была выявлена пролиферативная ретинопатия, проявлявшаяся у 4 пациенток рецидивирующими гемофтальмами на фоне исходно высокой остроты зрения (0,6–0,8). Офтальмоскопически в данных глазах были выявлены зоны ретиальной неоваскуляризации, локализовавшиеся в области экватора. Они сочетались с участками глиоза и зонами локальной тракционной отслойки сетчатки (рис. 1). Приведем клинический пример.

Пациентка В., 47 лет. В анамнезе перенесенная преэклампсия 8 лет назад. Пациентка отмечает, что спустя указанный срок после родов внезапно произошло выраженное снижение зрения на левом глазу. Было выявлено наличие окклюзии верхне-височной ветви центральной артерии сетчатки (ЦАС) левого глаза. Зрительные функции левого глаза резко снизились и остались на прежнем низком уровне (максимальная корригированная острота зрения – 0,005 н/к).

Таблица 1

Сравнительная характеристика частоты и нозологической структуры сосудистой ретиальной патологии в исследуемых группах, возникшей после беременности и родов

Виды сосудистой глазной патологии	Группы, абс. (%)					Всего (n = 231)
	Контроль (n = 50)	1-я сравнения (n = 50)	2-я сравнения (n = 36)	1-я основная (n = 47)	2-я основная (n = 48)	
Окклюзии ветви центральной вены сетчатки	2	2	2	6	7	19
Окклюзии ветви центральной вены сетчатки, осложненные пролиферативной ретинопатией	-	-	-	3	5	8
Окклюзия центральной артерии сетчатки	-	-	-	1	-	1
Всего	2 (4)*	2 (4)*	2 (6)*	10 (21)	12 (25)	28 (12)

Примечание: * Статистически значимые отличия от 1-й и 2-й основных групп ($p < 0,05$).

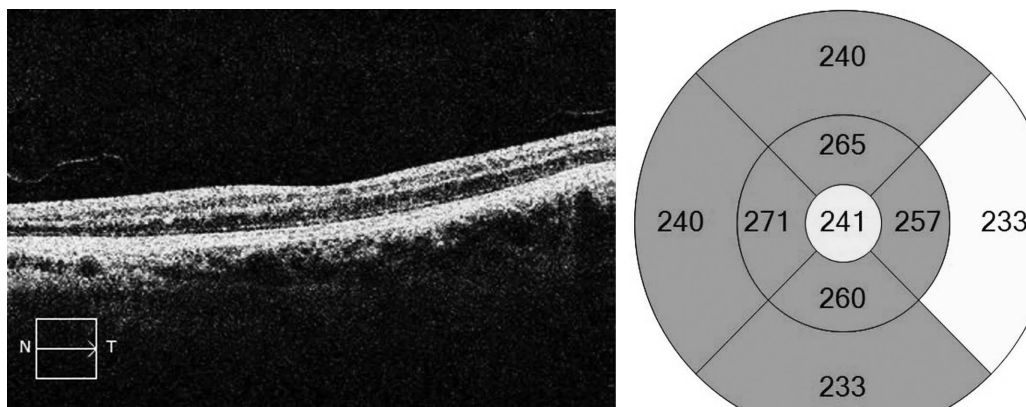


Рис. 2. Оптическая когерентная томография макулярной области левого глаза пациентки Л.
Дезорганизация сетчатки в макулярной области с потерей структурности слоев.

Офтальмоскопически в зоне фовеа и по ходу пораженной ветви ЦАС определялся ишемический отек. На ОКТ визуализировалась зона дезорганизации сетчатки с потерей структурности слоев (ишемический некроз) (рис. 2).

Формирование сосудистой ретиальной патологии у 19 из 28 женщин общей совокупности произошло в возрасте старше 38–40 лет (68%). При сравнительном анализе частоты сосудистой ретиальной патологии в 1-й и 2-й основной группе оказалось, что в них она максимально высокая – 21% (10 женщин) и 25% (12 женщин) соответственно. В 1-й основной группе она была представлена шестью окклюзиями ретиальных вен, тремя случаями пролиферативной ретинопатии и одним случаем окклюзии ЦАС.

Во 2-й основной группе у 7 женщин диагностирована окклюзия ретиальных вен (7 глаз), у 5 – обнаружена пролиферативная ретинопатия (5 глаз).

Выявлена статистически значимая разница частоты формирования сосудистой ретиальной патологии в 1-й и 2-й основной группе относительно 1-й и 2-й группы сравнения и контроля (21%, 25% и 4%, 6%, 4% соответственно, $p < 0,05$).

Сроки формирования сосудистой ретиальной патологии после перенесенной беременности и родов в общей совокупности исследуемых групп варьировали от 3 до 11 лет, составив в среднем $7,4 \pm 2,2$ года. У 4 женщин они не превышали 5 лет, у 12 – от 5 до 8 лет, у 12 – свыше 8 лет (табл. 2).

В группах с преэклампсией на фоне хронической АГ и преэклампсией (1-я и 2-я основная группа) наиболее

часто сосудистая ретиальная патология развивалась в сроки от 5 лет и более после родов (18 пациенток, 64%).

Особенности клинического течения сосудистой ретиальной патологии зависят от сроков ее формирования в постродовом периоде. В частности, окклюзии ретиальных вен, развившиеся в сроки до 5 лет после перенесенной осложненной беременности (4 пациентки), имели благоприятный прогноз с сохранением капиллярной перфузии сетчатки по данным ангио-ОКТ. У 15 женщин ретиальные окклюзии выявлены в поздние сроки (свыше 5 лет после родов) и сопровождалась обширными зонами капиллярной дисфункции и расширением аваскулярной зоны. В этот период отмечались случаи пролиферативной ретинопатии, которая сопровождалась частыми рецидивами гемофтальмов. Так, в трех глазах произошло два случая рецидива гемофтальма, в двух глазах – от 3 и более рецидивов гемофтальма. Они имели частичный характер и рассасывались самостоятельно в течение 1–1,5 месяца.

Обсуждение полученных данных

Преэклампсия и ее сочетание с хронической АГ являются значимым фактором риска формирования сосудистой ретиальной патологии в отдаленном постродовом периоде [8–13]. Эти состояния связаны с формирующейся ЭД, которая запускает каскад патологических иммунобиохимических процессов. Морфологические изменения эндотелиальной выстилки сосудов ведут к хроническим реологическим нарушениям. Все это создает риск развития сосудистых

Таблица 2

Сравнительная частота и сроки формирования сосудистой ретиальной патологии после беременности в исследуемых группах

Сроки после беременности	Группы, абс. (%)					Всего (n = 231)
	Контроль (n = 50)	1-я сравнения (n = 50)	2-я сравнения (n = 36)	1-я основная (n = 47)	2-я основная (n = 48)	
До 5 лет	-	-	-	2	2	4
5–8 лет	-	-	2	4	6	12
Свыше 8 лет	2	2	-	4	4	12
Итого	2	2	2	10	12	28

заболеваний в различных органах, в том числе и в ретинальных сосудах [14, 15]. Преэклампсия и ее сочетание с хронической АГ являются факторами, инициирующими системное поражение сосудистого русла, в первую очередь на микроциркуляторном уровне. Однако длительное субклиническое течение генерализованной васкулопатии после родоразрешения может привести к манифестации острой и хронической сосудистой патологии, в том числе глаза, в отдаленном постродовом периоде [3].

Заключение

Частота сосудистой ретинальной патологии в 1-й и 2-й основной группе составила 21 и 25% соответственно, что оказалось статистически значимо выше показателей контрольной группы, 1-й и 2-й группы сравнения (4, 4, 6% соответственно, $p < 0,01$). Более высокая, статистически значимая частота формирования сосудистой ретинальной патологии в 1-й и 2-й основной группе объективно свидетельствовала о приоритетной роли преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической АГ в формировании сосудистой ретинальной патологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КОВ, СЕЛ

Сбор и обработка материала – КОВ, ФАА

Статистическая обработка – ФАА

Написание текста – КОВ, СЕЛ, ФАА

Редактирование – СЕЛ

Литература / References

1. Саркисова Е.И., Орлов А.В. Способы прогнозирования тяжелых форм преэклампсии на ранних сроках беременности. *Медицинский вестник юга России*. 2013;(4):21–5. [Sarkisova EI, Orlov AV. Methods to predict severe forms of preeclampsia during early pregnancy. *Medical herald of the South of Russia*. 2013;(4):21–5. (In Russ.)].
2. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta anaesthesiologica Belgica*. 2014;65(4):137–49.
3. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):599–603. [Sergeeva ON, Chesnokova NP, Ponomukalina EV, Rogozhina IE, Glukhova TN. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):599–603. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1448
4. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Шуршалина А.В., Холлин А.М. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология*. 2008;(5):3–7. [Sukhikh GT, Vikhlyayeva YeM, Vanko LV, Khodzhaeva ZS, Shurshalina AV, Kholin AM. Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology. *Obstetrics and gynecology*. 2008;(5):3–7. (In Russ.)]
5. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, Swiet MDe, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*. 2001;285(12):1607–12. doi: 10.1001/jama.285.12.1607
6. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer I. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension: Journal of the American Heart Association*. 2003;42(1):39–42. doi: 10.1161/01.HYP.00000074428.11168.EE
7. Auger N, Fraser WD, Paradis G, Healy-Profits J, Hsieh A, Rheume MA. Preeclampsia and long-term risk of maternal retinal disorders. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):42–9. doi: 10.1097/aog.0000000000001758
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):396–407. doi: 10.1097/AOG.0b013e318249ff06
9. Вдовиченко Ю.П., Мочалова Л.Н. Влияние осложнений беременности на изменения органа зрения. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013;(5):67–71. [Vdovichenko YP, Mochalova LN. Influence of complications of pregnancy on changes of an organ of vision. *Reproductive Health Eastern Europe*. 2013;(5):67–71. (In Russ.)]
10. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В., Чижова Г.В., Филь А.А., Пашенцев Я.Е. Предикторы формирования сосудистой ретинальной патологии у женщин после преэклампсии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;19(4):189–94. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Pomytkina NV, Chizhova GV, Fil AA, Pashentsev YaE. Predictors of the development of retinal vascular diseases in women after preeclampsia. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2019;19(4):189–94. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-189-194
11. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Чижова Г.В., Филь А.А., Помыткина Н.В., Пашенцев Я.Е. Состояние показателя ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде. *Офтальмохирургия*. 2019;(3):63–71. [Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev NS, Chizhova GV, Fil AA, Pomytkina NV, Pashentsev YaE. The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;(3):63–71. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2019-3-63-71
12. Charlton F, Tooher J, Rye K-A, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(3):203–12. doi: 10.1016/j.hlc.2013.10.087
13. Drost JT, van der Schouw YT, Ottervanger JP, van Eyck J, de Boer M-J, Maas AHEM. Electrocardiographic parameters in women ten years post early preeclampsia. *Maturitas*. 2012;73(2):148–51. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.06.006
14. Волкова Е.В., Рунихина Н.К., Винокурова И.Н. Преэклампсия как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011;1:25–30. [Volkova EV, Runikhina NK, Vinokurova IN. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular diseases in women. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011;1:25–30. (In Russ.)]
15. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холлин А.М. Преэклампсия в акушерском анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска. *Терапевтический архив*. 2009;81(10):5–9. [Sukhikh GT, Vikhlyayeva EM, Kholin AM. The obstetric history of preeclampsia as a further maternal cardiovascular risk factor. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009;81(10):5–9. (In Russ.)]

УДК 617.713-002.6+617.723-002+617.736

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-47-53



Оптимизация кортикостероидной терапии при синдромальных увеитах, осложненных макулярным отеком

Л.П. Еманова¹, О.В. Коленко^{1,2}, Л.П. Данилова^{1,2}, Д.А. Поваляева¹, Н.С. Жайворонок¹, Т.И. Гохуа¹¹ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Хабаровск, Россия;² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Цель. Разработать медицинскую технологию топической кортикостероидной (КС) терапии при синдромальных увеитах, осложненных макулярным отеком (МО), включающую субтенозовую инфузию КС в комбинации с последующим интравитреальным введением имплантата «Озурдекс». **Материалы и методы.** 32 пациента с хроническим рецидивирующим синдромальным увеитом, осложненным МО. На основе результатов обследования установлена зависимость увеита от системных заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит и др.). Пациенты разделены на две группы в зависимости от лечения после завершения субтенозовой инфузии дексаметазона: первая – 17 пациентов, которым произвели имплантацию «Озурдекса»; вторая – 15 пациентов, которые продолжали только инстилляцию дексаметазона. Офтальмологическое обследование включало специальные методы: оптическую когерентную томографию и микропериметрию. Маркерами активности воспалительной реакции в глазу являлись: суммарный клинический индекс воспаления и содержание С-реактивного белка (СРБ) в слезной жидкости (СЖ). Все исследования осуществляли до лечения, через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после окончания КС-терапии. Контролем стали функционально-морфологические и лабораторные показатели 10 соматически здоровых человек. **Результаты.** Основные межгрупповые отличия были диагностированы спустя месяц от начала лечения. У пациентов первой группы исчезли клинические симптомы увеального воспаления, содержание СРБ в СЖ нормализовалось ($5,3 \pm 0,07$ мг/мл) и достоверно не отличалось от контроля, зафиксировали наибольший прирост функциональных показателей по сравнению с исходными: максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) – на 0,59, световая чувствительность (СЧ) – на 5,8 дБ. У пациентов второй группы отдельные клинические симптомы увеального воспаления еще сохранялись. Только через три месяца от начала лечения у пациентов второй группы был получен оптимальный функционально-морфологический результат, оказавшийся ниже, чем в первой группе, и при более отдаленных сроках наблюдения (6–12 мес.) не показал устойчивой стабильности. **Заключение.** Разработанный оптимизированный метод КС-терапии при синдромальных увеитах, осложненных МО, показал высокую клиническую эффективность: сокращение в три раза сроков купирования клинических симптомов увеального воспаления, увеличение в 1,25 раза частоты полной резорбции МО с восстановлением нормальной клеточной топографии сетчатки в макуле, возрастание в 2,2 раза степени прироста МКОЗ и в 2,35 раза СЧ.

Ключевые слова: синдромальный увеит, макулярный отек, кортикостероидная терапия, дексаметазон, «Озурдекс»

Поступила в редакцию 06.04.22. Получена после доработки 16.04.22. Принята к печати 05.05.22

Для цитирования: Еманова Л.П., Коленко О.В., Данилова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С., Гохуа Т.И. Оптимизация кортикостероидной терапии при синдромальных увеитах, осложненных макулярным отеком. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:47–53. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-47-53

Для корреспонденции: Еманова Людмила Петровна – врач-офтальмолог отделения комплексно-реабилитационного лечения Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0002-1813-4213; тел: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Optimization of corticosteroid therapy for uveitis complicated with macular edema

L.P. Emanova¹, O.V. Kolenko^{1,2}, L.P. Danilova^{1,2}, D.A. Povalyaeva¹, N.S. Zhayvoronok¹, T.I. Gokhua¹¹ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; ² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Aim. To develop a therapeutic strategy for uveitis complicated with macular edema (ME) based on topical corticosteroids (CS), including sub-Tenon's administration of CS with subsequent intravitreal injection an Ozurdex implant. **Methods.** The examination of 32 patients with chronic recurrent uveitis complicated with ME revealed a correlation between uveitis and the presence of systemic diseases (ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, etc.). The patients were divided into two groups depending on the selected treatment after completion of the sub-Tenon's administration of dexamethasone: 1st group – 17 patients with Ozurdex intravitreal implants; 2nd group – 15 patients receiving only dexamethasone instillations. Ophthalmological examination was carried out using optical coherence tomography and microperimetry. The markers of eye inflammation included the total clinical inflammation index and C-reactive protein (CRP) levels in lacrimal fluid (LF). The patients were examined prior to treatment as well as 10 days, 1, 3, 6, and 12 months after the completion of CS therapy. The control comprised functional-morphological and laboratory parameters of 10 healthy people. **Results.** The main intragroup differences were observed one month after the onset of treatment. Patients in the 1st group demonstrated the disappearance of clinical symptoms of uveal inflammation, with the CRP level in LF returning to normal (5.3 ± 0.07 mg/ml) values and differing insignificantly from the control. In these patients, the largest increase in functional parameters compared to the baseline was recorded, with the best

corrected visual acuity (BCVA) and eye illumination sensitivity growing by 0.59 and 5.8 dB, respectively. Patients in the 2nd group demonstrated the persistence of some clinical symptoms of uveal inflammation. In these patients, optimal functional and morphological results were achieved three months after the onset of treatment. These results were not only inferior to those obtained in the 1st group, but also proved unstable over longer follow-up periods (6–12 months). **Conclusions.** The developed optimized approach of CS therapy for uveitis complicated with ME confirmed its high clinical efficacy: a 3-fold reduction in the duration of uveal inflammation symptoms, a 1.25-fold increase in the frequency of complete ME resorption with the restoration of normal retinal topography in the macula, as well as a 2.2- and 2.35-fold increase in BCVA and eye illumination sensitivity, respectively.

Keywords: uveitis, macular edema, corticosteroid therapy, dexamethasone, Ozurdex

Received 06 April 2022. Revised 16 April 2022. Accepted 5 May 2022

For citation: Emanova L.P., Kolenko O.V., Danilova L.P., Povalyaeva D.A., Zhayvoronok N.S., Gokhua T.I. Optimization of corticosteroid therapy for uveitis complicated with macular edema. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:47–53. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-47-53

Corresponding author: Lyudmila P. Emanova, ophthalmologist of the Complex Rehabilitation Treatment Department of the Khabarovsk branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211, Tikhookeanskaya Str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1813-4213; phone: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

В структуре глазной патологии воспалительные заболевания сосудистого тракта (увеиты) занимают 15–75% [1, 2]. В последнее десятилетие частота увеитов неуклонно растет и показатель заболеваемости достигает 50–100 случаев на 100 тыс. населения [3, 4]. В структуре причин слепоты и слепоты увеиты составляют 25–30% [5], дебют которых в основном наблюдается в возрасте 30 лет [2, 5]. Заболевание характеризуется хроническим течением и частыми рецидивами.

В патогенезе синдромальных увеитов основная роль отводится нарушениям в процессах иммунной регуляции с активацией аутоиммунных реакций при участии S-антигена сетчатки, а также путем избыточного формирования патологических иммунных комплексов и торможения процессов их элиминации [2, 6].

Синдромальные увеиты в соответствии с рекомендациями по стандартизации терминологии увеитов могут протекать по типу переднего, срединного и заднего увеита, имеют высокую склонность к распространению воспалительного процесса в сетчатку, стекловидное тело (СТ) и зрительный нерв, что увеличивает тяжесть заболевания и частоту его неблагоприятных зрительных исходов [7, 8]. При всех клинических вариантах течения синдромальных увеитов наиболее распространенной причиной снижения и потери зрения называют хронический макулярный отек (МО), частота которого достигает 30–40% [1, 4]. Отмечены возможности его возникновения на почве увеита даже на фоне полной ремиссии этиологически значимого аутоиммунного заболевания организма. Для МО характерны длительные сроки его резорбции с формированием микроструктурных нарушений макулы [8]. Выявление МО, связанного с синдромальным увеитом, служит показанием к назначению противовоспалительной терапии даже при отсутствии признаков воспалительной активности этиологического заболевания [4, 9].

Основным способом патогенетического лечения МО при синдромальных увеитах является системное и местное введение кортикостероидов (КС) [2, 6, 10]. Несмотря на многолетний клинический опыт их применения, остается актуальным вопрос о выборе оптимальных способов введения КС, адекватных схем и доз, длительности лечения, обеспечивающих

максимальный позитивный лечебный эффект и исключая появление побочных эффектов системного характера (повышения артериального давления, гипергликемии, гиперкоагуляции с наклонностью к внутрисосудистому тромбообразованию) и глазных осложнений (глаукомы, катаракты, помутнений СТ, атрофии зрительного нерва) [2, 4, 11].

Отдавая приоритет местной топической КС-терапии, с 2016 года в лечении МО при синдромальных увеитах постановлением Минздрава России был разрешен кортикостероидный имплантат «Озурдекс» для интравитреального введения (рег. № ЛП-001913), поддерживающий терапевтическую концентрацию КС внутри глаза в течение шести месяцев [10].

Для реализации у пациентов с синдромальным увеитом, осложненным МО, основных принципов КС-терапии – достижение быстрого и максимально пролонгированного противовоспалительного эффекта путем создания оптимальной терапевтической концентрации лекарственного препарата непосредственно в очаге поражения – возникла необходимость в разработке и клинической апробации новой медикаментозной технологии топической КС-терапии.

Цель работы – разработать медицинскую технологию топической КС-терапии при синдромальных увеитах, осложненных МО, включающую субтеноновую инфузию КС в комбинации с интравитреальным введением имплантата «Озурдекс».

Материалы и методы

В исследовании участвовали 32 пациента (20 женщин и 12 мужчин) с хроническим рецидивирующим синдромальным увеитом, осложненным МО, только одного глаза ($n = 24$) и реже – поочередным двусторонним поражением ($n = 8$). Рецидивы увеального воспалительного процесса возникали один-два раза в год у 13 пациентов и два-три раза в год у 19 пациентов. Возраст пациентов варьировал от 18 до 56 лет (в среднем $39,8 \pm 7,1$ года). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical

Research Involving Human Subjects, 2013) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Перед выполнением исследования у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Из анамнеза и на основе результатов ранее проведенного диагностического обследования выявлена зависимость увеита, осложненного МО, с системными заболеваниями вне стадии обострения. При этом анкилозирующий спондилоартрит установлен у 9 пациентов, ревматоидный артрит – у 12 пациентов, саркоидоз – у 4 пациентов, псориаз – у 4 пациентов, энтеропатический артрит – у 3 пациентов. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) и с помощью других лабораторных тестов были исключены сопутствующие субклинические триггерные инфекции: герпесвирусные, токсоплазмоз, сифилис, туберкулез, токсокароз.

При поступлении в стационар Хабаровского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России рецидив переднего увеита был диагностирован у 20 пациентов, клинически он характеризовался наличием слабо выраженной смешанной инъекции глазного яблока, отеком роговицы, мелкими преципитатами на эндотелии, наличием воспалительной клеточной взвеси в передней камере (ПК) и СТ (1+; 2+). Задний увеит имел место у 7 пациентов. При офтальмологическом обследовании были обнаружены 2–3 воспалительные фокуса в центральных отделах глазного дна, окруженные зоной перифокального отека и единичными геморрагиями в поверхностных слоях сетчатки, а также воспалительная клеточная взвесь в задних отделах СТ (1+; 2+). Срединный увеит с наличием воспалительных фокусов на периферии глазного дна и воспалительной клеточной взвеси в СТ (2+; 3+) был обнаружен у 5 пациентов.

Осложняющим фактором у всех пациентов явился МО. При офтальмобиомикроскопии его клинические симптомы характеризовались отсутствием фовеолярного рефлекса и сглаженностью фовеолярной области; образованием мелких складок сетчатки в парафовеолярной области, нарушениями тока крови в ретинальных капиллярах парамакулярной области.

Всем пациентам при поступлении в стационар через имплантированную в субтеноновое пространство инфузионную систему в первой половине дня вводили дексаметазон в разовой дозе 2 мг по схеме: в первые 4 дня – 4 раза (суточная доза 8 мг); в 5–7-й дни – 3 раза (суточная доза 6 мг); в 8–9-й дни – 2 раза (суточная доза 4 мг); в 10-й день – 1 раз (суточная доза 2 мг) [2, 6, 12]. Во второй половине дня КС-терапию дополняли введением через инфузионную систему 0,5 мл 1% раствора эмоксипина 2 раза в день, обладающего способностью ограничивать внутрисосудистые расстройства микроциркуляции и развитие ишемических повреждений сетчатки в макуле [2].

В зависимости от поставленной задачи и дальнейшей тактики лечения все пациенты были разделены на 2 группы.

В первую клиническую группу было включено 17 пациентов (7 мужчин, 10 женщин, средний возраст – $40,9 \pm 5,2$ года), которым на второй день после завершения инфузионной КС-терапии была произведена по стандартной технологии имплантация в СТ «Озурдекса», способного поддерживать внутриглазную терапевтическую концентрацию КС в течение 6 месяцев [2, 10]. Клинические формы увеита: передний увеит – 10 чел., задний увеит – 4 чел., срединный увеит – 3 чел.

Во вторую клиническую группу вошло 15 пациентов (5 мужчин, 10 женщин; средний возраст – $38,7 \pm 3,9$ года), которые после завершения субтеноновой инфузии дексаметазона продолжали инстилляцию в конъюнктивальный мешок его 0,1% раствора по убывающей схеме (первоначальный режим закапывания 4 раза в сутки ежедневно уменьшался на одно закапывание). Продолжительность инстилляций составляла один месяц. В группе были представлены пациенты с клиническими формами увеита: передний увеит – 10 чел., задний увеит – 3 чел., срединный увеит – 2 чел.

Обе группы наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям увеита и тяжести МО ($p > 0,05$).

Офтальмологическое обследование пациентов, помимо стандартных методов (визометрия, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову, офтальмоскопия бесконтактной линзой 90 дптр, ультразвуковое сканирование (В-скан Aviso), включало специальные методы: оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области на приборе Cirrus HD 5000, протокол Retinal Map (Carl Zeiss Meditec, Германия); микропериметрию на фундус-микропериметре MAIA (CenterVue, Италия).

В качестве критериев клинической эффективности лечения были взяты функциональные (максимальная скорректированная острота зрения – МКОЗ, световая чувствительность – СЧ) и морфологические показатели (центральная толщина фовеа – ЦТФ, мкм, по данным ОКТ). Маркерами активности воспалительной реакции в глазу являлись: суммарный клинический индекс воспаления (СКИВ) и содержание С-реактивного белка (СРБ) в слезной жидкости (СЖ), наиболее объективно отражающие активность внутриглазного воспалительного процесса, вызванного иммунопатологическими заболеваниями [2, 3, 6].

СКИВ рассчитывали в баллах на основании семи признаков: отек сетчатки в области воспалительного фокуса и в макуле, ретинальные геморрагии, преципитаты на эндотелии роговицы; воспалительная клеточная взвесь в ПК и СТ; отек диска зрительного нерва. Степень выраженности каждого клинического признака выражалась в баллах согласно оценкам: 0 – отсутствие признака; 1 – признак слабо выражен; 2 – умеренно выражен; 3 – резко выражен.

Содержание СРБ в СЖ определяли методом ИФА, используя наборы фирмы Monolind и Immunodiagnostic, представленные компанией «БиоХимМак» (Россия). Забор СЖ проводили в утренние часы с помощью микропипетки из нижнего конъюнктивного свода в количестве 0,5 мл.

Все исследования осуществляли до лечения, через 10 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после окончания КС-терапии.

Контролем являлись функционально-морфологические и лабораторные показатели, полученные при измерении СЧ, ЦТФ, СРБ в СЖ у 10 соматически здоровых человек (4 мужчины, 6 женщин; средний возраст – $37,9 \pm 3,7$ года) без глазной патологии.

Статистическую обработку проводили с применением приложения к программе Microsoft Office Excel и Statistica 10. Для анализа распределения данных в группах использовали тесты Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, показавшие его правильность ($p < 0,05$). Значимость различия средних величин оценивали с помощью методов вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента, статистически значимыми отличиями показателей считали при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

В процессе лечения КС в обеих группах обследования не было зарегистрировано соматических

и глазных осложнений. Сравнительная динамика функционально-морфологических показателей; интенсивность и сроки купирования воспалительной реакции, по данным СКИВ и содержания СРБ в СЖ при обоих способах лечения, представлены в табл. 1.

По результатам исследования установлено, что в обеих клинических группах наблюдения сразу после окончания инфузионной КС-терапии (10-е сутки от начала лечения) все изучаемые показатели достоверно не различались ($p > 0,05$).

Основные межгрупповые отличия были диагностированы только спустя месяц от начала лечения. При этом в данном периоде наблюдения у пациентов первой клинической группы, у которых сразу после окончания инфузионной КС-терапии производили интравитреальную имплантацию «Озурдекса» клинические симптомы увеального воспаления полностью исчезли, содержание СРБ в СЖ нормализовалось ($5,3 \pm 0,07$ мг/мл) и достоверно не отличалось от контроля ($4,99 \pm 0,71$ мг/мл, $p > 0,05$). Важно отметить, что к этому периоду наблюдения у данных пациентов был зафиксирован наибольший прирост функциональных показателей по сравнению с исходными: МКОЗ – на 0,59, СЧ – на 5,8 дБ; уменьшение ЦТФ на 220,0 мкм ($p < 0,05$).

В отличие от первой клинической группы, у пациентов второй клинической группы через месяц от начала лечения отдельные клинические симптомы увеального воспаления еще сохранялись, соответственно

Таблица 1

Сравнительная динамика функционально-морфологических результатов и интенсивности сроков купирования воспалительной реакции в группах пациентов при синдромальных увеитах, осложненных МО, при различных способах их лечения, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы наблюдения												Контроль, n = 10 чел.
	1-я клиническая группа, n = 17 чел.						2-я клиническая группа, n = 15 чел.						
	До лечения	Срок наблюдения											
		После лечения					До лечения	После лечения					
10 дн.		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	10 дн.		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.		
Воспалительная активность СКИВ, баллы	14,0 ± 0,9	2,8 ± 0,05	–	–	–	–	13,5 ± 0,7	2,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1 ¹	–	–		
СРБ в СЖ, мг/мл	35,4 ± 2,0	24,9 ± 3,1	5,3 ± 0,77	5,1 ± 0,5	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,23	34,5 ± 3,7	25,1 ± 2,2	12,9 ± 1,5 ¹	5,0 ± 0,9	4,98 ± 0,7	4,81 ± 0,5	4,99 ± 0,71
Функционально- морфологические:													
МКОЗ	0,18 ± 0,05	0,67 ± 0,1	0,77 ± 0,02	0,8 ± 0,1	0,78 ± 0,14	0,77 ± 0,16	0,22 ± 0,07	0,44 ± 0,09 ¹	0,53 ± 0,1 ¹	0,61 ± 0,09 ¹	0,55 ± 0,07 ¹	0,49 ± 0,1 ¹	0,98 ± 0,03
СЧ, дБ	11,3 ± 2,1	15,4 ± 2,5	17,1 ± 0,9	18,2 ± 0,5	18,0 ± 0,4	18,1 ± 2,0*	11,5 ± 1,9	15,0 ± 2,2	15,0 ± 1,9 ¹	16,1 ± 2,0	16,0 ± 1,5 ¹	14,4 ± 1,7 ¹	18,6 ± 2,4
ЦТФ, мкм	491,5 ± 12,2	325,6 ± 9,0	271,5 ± 7,7	261,0 ± 8,1	257,5 ± 10,0	252,1 ± 8,5	486 ± 11,2	327,5 ± 10,1	314,1 ± 11,3 ¹	292,7 ± 9,2	279,0 ± 11,5 ¹	235,7 ± 9,8 ¹	256,2 ± 10,1

Примечание: * – достоверность различий с контролем – $p < 0,05$; ¹ – достоверность межгрупповых различий – $p < 0,05$; СКИВ – суммарный клинический индекс воспаления; СРБ в СЖ – содержание С-реактивного белка в слезной жидкости; МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения; СЧ – световая чувствительность; ЦТФ – центральная толщина фovea.

Таблица 2

Динамика МО и морфологические особенности макулы по данным ОКТ в отдаленные сроки наблюдения при различных методах КС-терапии у пациентов с синдромальным увеитом

Показатели	1-я клиническая группа, n = 17 чел.		2-я клиническая группа, n = 15 чел.	
	6 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
Динамика МО				
Полный регресс	17 (100%)	17 (100%)	12 (80%)	12 (80%)
Неполный регресс	–	–	3 (20%)	3 (20%)
Морфологические нарушения в макуле				
Атрофия пигментного эпителия и истончение нейрозепителія	1 (5,9%)	1 (5,9%)	3 (20%)	3 (20%)
Эпиретинальный фиброз	–	–	3 (20%)	3 (20%)

СКИВ был равен $1,4 \pm 0,1$ балла на фоне повышенного содержания СРБ в СЖ ($12,9 \pm 1,5$ мг/мл). Прирост МКОЗ составил 0,31, СЧ – 3,5 дБ по сравнению с исходными данными, что соответственно в 1,9 и 1,65 раза меньше, чем у пациентов первой клинической группы ($p < 0,05$). По данным ОКТ, к этому периоду наблюдения у пациентов второй клинической группы, в сравнении с первой, оставалась достоверно большей ЦТФ ($p < 0,05$), вследствие диффузного пропотевания жидкости из капиллярного ложа сетчатки. Только через три месяца от начала лечения у пациентов второй клинической группы был получен оптимальный функционально-морфологический результат, который, однако, оказался ниже, чем в первой клинической группе и при более отдаленных сроках наблюдения (6–12 мес.) не показал устойчивой стабильности.

В связи с полученными данными, клинический интерес представило в сравнении проанализировать в обеих группах наблюдения динамику МО и морфологические особенности структуры изменений макулы в отдаленные сроки наблюдения (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что у всех пациентов первой клинической группы после комбинированной КС-терапии, включающей субтенонзовую инфузию дексаметазона и интравитреальную имплантацию «Озурдекса», в отдаленные сроки наблюдения (6–12 месяцев) имела место полная резорбция МО,

завершившаяся в подавляющем большинстве (96,8%) восстановлением топографически нормальной морфологической структуры макулы (рис. 1), и лишь в одном случае (5,9%) – очаговой атрофией пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки и истончением ее нейросенсорного слоя. У 80% пациентов второй клинической группы, получавших дексаметазон в виде субтенонзовой инфузии и затем инстилляции, наступила полная резорбция МО. Однако у 20% пациентов, несмотря на полную резорбцию МО, к завершающему этапу наблюдения диагностирована в макуле атрофия ПЭ и истончение нейрозепителія сетчатки. У оставшихся 20% пациентов из второй группы сохранялся кистозный макулярный отек с аккумуляцией внеклеточной интравитреальной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях с образованием эпиретинального фиброза, что потребовало эндовитреального вмешательства (рис. 2).

Обсуждение полученных данных

Значимым патогенетическим компонентом синдромальных увеитов является МО, лечение которого должно подавлять три ведущих триггера: длительные сроки его резорбции, формирование микроструктурных нарушений макулы, активизацию аутоиммунных реакций при участии S-антигена сетчатки [4, 13].

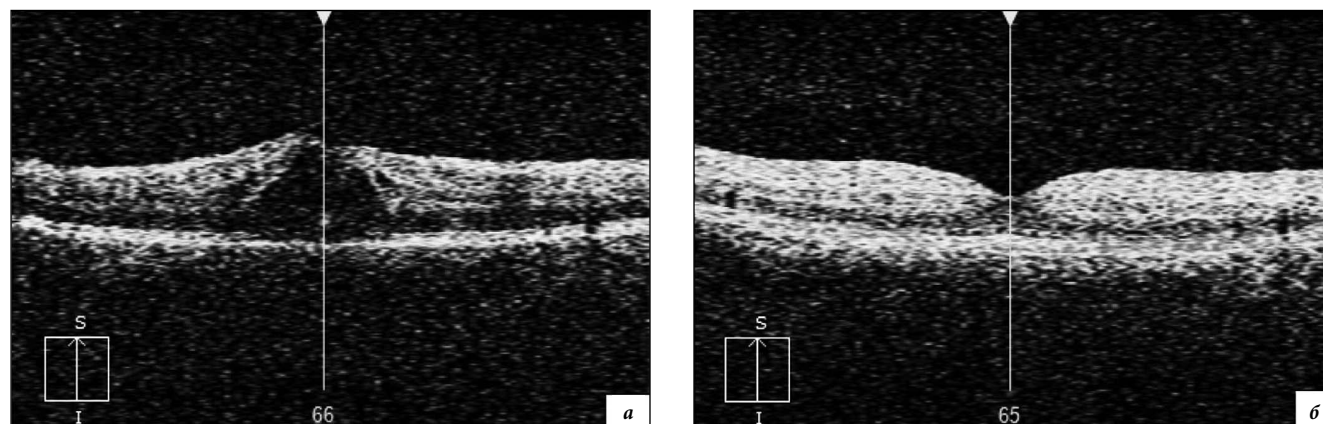


Рис. 1. Пример оптической когерентной томографии макулы пациента 1-й клинической группы (инфузионная КС-терапия + имплантат «Озурдекс»): а – до лечения, б – через 6 мес. после лечения.

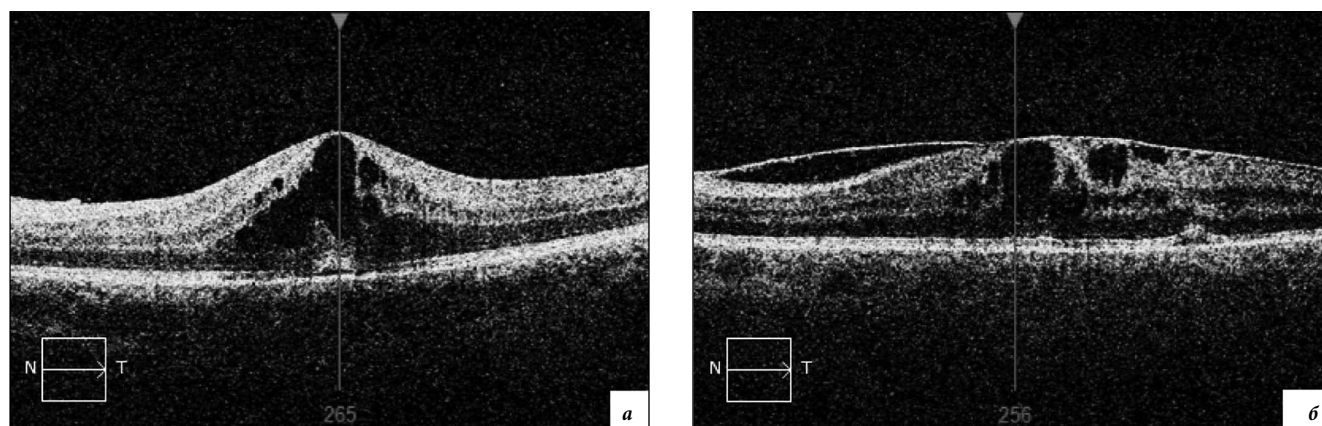


Рис. 2. Пример оптической когерентной томографии макулы пациента 2-й клинической группы (инфузионная КС терапия + инстилляций): а – до лечения, б – через 6 мес. после лечения.

Приоритет местной топической КС-терапии, доза препарата (0,7 мг) и длительность действия препарата в течение шести месяцев обеспечивают максимальный позитивный лечебный эффект и исключают появление побочных эффектов системного характера. Это оправдывает назначение интравитреального кортикостероидного имплантата «Озурдекс» при проведении терапии синдромальных увеитов, осложненных МО. Исследования показали, что купирование МО сопровождается повышением функциональной активности фоторецепторов, что приводит к повышению остроты зрения [10, 14, 15].

Результатом использования новой медицинской технологии КС-терапии с использованием имплантата «Озурдекс» при лечении пациентов с синдромальными увеитами в сравнении только с эпibuльбарным методом введения дексаметазона, явилось сокращение в три раза сроков купирования клинических симптомов увеального воспаления, увеличение в 1,25 раза частоты полной резорбции МО, увеличение в 2,2 раза прироста МКОЗ и в 2,35 раза СЧ ($p < 0,05$), что привело к максимально возможному улучшению качества зрительной реабилитации пациентов, что подтверждает данные научной литературы о высокой клинической эффективности интравитреального введения кортикостероидного имплантата «Озурдекс» в комплексном лечении синдромальных увеитов, осложненных МО [14, 15].

Выводы

1. Разработан и внедрен в клиническую практику при синдромальных увеитах, осложненных МО, оптимизированный метод КС-терапии, включающий последовательное проведение субтеноновой инфузии дексаметазона и после ее окончания интравитреальное введение имплантата «Озурдекс», показавший высокую клиническую эффективность.

2. Использование новой медицинской технологии КС-терапии у пациентов с синдромальным увеитом, осложненным МО, в сравнении только с эпibuльбарным методом введения дексаметазона, способствовало сокращению в три раза сроков купирования

клинических симптомов увеального воспаления, увеличению в 1,25 раза частоты полной резорбции МО с восстановлением нормальной клеточной топографии сетчатки в макуле, увеличению в 2,2 раза прироста МКОЗ и в 2,35 раза СЧ ($p < 0,05$).

3. Результаты проведенного исследования статистически подтверждена эффективность разработанной оптимизированной медицинской технологии КС-терапии синдромальных аутоиммунных увеитов, осложненных МО, для максимально возможного улучшения качества зрительной реабилитации пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕЛП, ДЛП, КОВ

Сбор и обработка материала – ЕЛП, ПДА, ЖНС, ГТИ

Статистическая обработка – ЕЛП, ПДА

Написание текста – ЕЛП, ДЛП

Редактирование – ДЛП, КОВ

Литература / References

1. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;(3):155–9. [Drozdova EA. The classification and epidemiology of uveitis. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2016;(3):155–9 (In Russ.)]
2. Панова И.Е., Дроздова Е.А., Авдеева О.Н. Увеиты. В кн.: *Офтальмология: национальное руководство*. Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 507–60. [Panova IE, Drozdova EA, Avdeyeva ON. Uveity. In: Aветисов SE, Egorova EA, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP, editors. *Oftal'mologiya: natsional'noye rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 507–60 (In Russ.)]
3. Амансахатов Ш.А., Ялкабова А.П. Ретроспективный анализ госпитальной заболеваемости увеитами. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;(2):116–20. [Aman-sakhatov ShA, Yalkabova AP. Retrospective analysis of hospital morbidity with uveitis. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;(2):116–20 (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2021-2-116-120

4. Панова И.Е., Дроздова Е.А. *Увеиты*. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. [Panova IE, Drozdova EA. *Uveity*. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2014 (In Russ.)]
5. Панова И.Е., Авдеева О.Н., Варнавская Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезного поражения органа зрения на современном этапе. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6917> (дата обращения: 06.04.2022). [Panova IE, Avdeeva ON, Varnavskaya NG. Clinical and epidemiological features of tuberculosis lesions of the organ of vision at present stage. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2012; 4 (In Russ.)] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6917> (Accessed Apr 06, 2022).
6. Еманова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С. Клинико-этиологические и гемостазиологические особенности изолированных васкулитов диска зрительного нерва. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):465–9. [Emanova LP, Egorov VV, Smoliakova GP, Danilova LP, Povalyaeva DA, Zhajvoronok NS. Clinical and etiological and hemostasiological features of isolated optic disk vasculitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(2):465–9 (In Russ.)]
7. Чудинова О.В., Хокканен В.М. Современные возможности диагностики хориоретинитов. *Офтальмология*. 2012;9(1):67–72. [Chudinova OV, Hokkanen VM. Current possibilities of chorioretinites diagnostics. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9(1):67–72 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2012-1-67-72
8. Сенченко Н.Я., Шуко А.Г., Малышев В.В. *Увеиты*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Senchenko NYa, Shchuko AG, Malyshv VV. *Uveity*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (In Russ.)]
9. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Мешкова Г.И., Гвоздюк Н.А. Состояние и функции макулы при периферических увеитах у детей и подростков. *Российский офтальмологический журнал*. 2009;2(1):21–7. [Neroev VV, Katargina LA, Denisova EV, Meshkova GI, Gvozdyuk NA. Macular status and functions in pediatric peripheral uveitis. *Russian Ophthalmological Journal*. 2009;2(1):21–7 (In Russ.)]
10. Данилова Л.П., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Еманова Л.П., Поваляева Д.А., Жайворонок Н.С. Клиническая эффективность применения Озурдекса в лечении макулярного отека при окклюзии ретинальных вен. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(2):119–22. [Danilova LP, Egorov VV, Smoliakova GP, Emanova LP, Povalyaeva DA, Zhaivoronok NS. Clinical efficacy of Ozurdex in treatment of macular edema in retinal vein occlusion. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;(2):119–22 (In Russ.)]
11. Кански Д. *Клиническая офтальмология: систематизированный подход*. Глава 14 «Увеиты», глава 16 «Сосудистые заболевания сетчатки». М.: Логосфера, 2012. [Kanski D. *Klinicheskaya oftalmologiya: sistematizirovannyy podkhod*. Glava 14 «Uveity», glava 16 «Sosudistyye zabolevaniya setchatki». Moscow: Logosfera; 2012 (In Russ.)]
12. Данилова Л.П., Смолякова Г.П., Еманова Л.П. *Способ комплексной терапии оптического неврита*. Патент РФ на изобретение; 2008: № 2320300; Бюл. 9. URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=9708&DocNumber=2320300&TypeFile=pdf (дата обращения: 06.04.2022). [Danilova LP, Smoliakova GP, Emanova LP. *Sposob kompleksnoy terapii opticheskogo nevrita*. Patent RF na izobreteniy; 2008: № 2320300, Bjul. 9 (In Russ.)] URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=9708&DocNumber=2320300&TypeFile=pdf (Accessed Apr 06, 2022).
13. Gritz DC, Schwaber EJ, Wong IG. Complications of uveitis: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(4):584–94. doi: 10.1080/09273948.2016.1247174
14. Massa H, Georgoudis P, Panos GD. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature. *Ther Deliv*. 2019;10(6):343–51. doi: 10.4155/tde-2019-0024
15. Shah KK, Majumder PD, Biswas J. Intravitreal therapeutic agents in noninfectious uveitic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(8):1060–73. doi: 10.4103/ijo.IJO_35_18

УДК 617.7-001/-003

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-54-57



Ретроспективное изучение нозологической структуры неотложных глазных состояний по результатам работы дежурных офтальмологов

Е.А. Абдуллин¹, О.В. Полещук¹, Е.А. Салкова¹, С.Н. Садовенко¹, М.Е. Богданец¹,
Е.В. Гиренок^{1,2}, М.С. Урбанова¹

¹ Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия;

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель исследования: провести ретроспективное изучение нозологической структуры неотложных глазных состояний по результатам работы дежурных врачей-офтальмологов за 2021 год. **Материалы и методы.** Нами было отобрано 400 человек, принятых в кабинете неотложной помощи ГБУЗ ККБ № 2. Данные обработаны с помощью MS Excel методами дескриптивной статистики, полученные результаты отображены с использованием диаграмм, а также в виде абсолютного числа и процента от общего числа случаев. **Результаты.** В среднем в течение года в кабинет неотложной помощи обращается более 10 тысяч человек с различными повреждениями глазного яблока и придаточного аппарата. Средний возраст пациентов – $37,4 \pm 10,7$ года. В основном это безработные или без официального места работы. Травмы преимущественно бытовые. Наиболее распространенный диагноз – «инородное тело роговицы» (53,5%). **Заключение.** Установлено основное повреждение глазной поверхности – инородные тела (64,75%), второе место занимает эрозия роговицы. Проникающие ранения составляют 2,5%, вместе с тем они являются причиной резкого снижения зрения вплоть до слепоты. На основе выявленной нозологической структуры необходимо планировать и проводить профилактические мероприятия.

Ключевые слова: травмы органа зрения, глазной травматизм, эпидемиология

Поступила в редакцию 01.04.2022. Получена после доработки 18.04.2022. Принята к печати 30.05.2022

Для цитирования: Абдуллин Е.А., Полещук О.В., Салкова Е.А., Садовенко С.Н., Богданец М.Е., Гиренок Е.В., Урбанова М.С. Ретроспективное изучение нозологической структуры неотложных глазных состояний по результатам работы дежурных офтальмологов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:54–57. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-54-57

Для корреспонденции: Гиренок Екатерина Витальевна – клинический ординатор кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-0001-7545; e-mail: katti.ru@mail.ru

Nosological structure of ophthalmic emergencies in on-call ophthalmologist visits: a retrospective study

Е.А. Abdullin¹, О.В. Poleshuk¹, Е.А. Salkova¹, С.Н. Sadovenko¹, М.Е. Bogdanec¹, Е.В. Girenok^{1,2},
М.С. Urbanova¹

¹ Regional Clinical Hospital №2, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objectives. A retrospective analysis of the nosological structure of ophthalmic emergencies based on on-call ophthalmologist reports in 2021. **Materials and methods.** A total of 400 people admitted to the emergency room of Territorial Clinical Hospital No. 2 were selected. Data were analysed with MS Excel using descriptive statistics; the results displayed in charts, as well as absolute numbers and the percentage of total cases. **Results.** On average, over 10,000 patients with various injuries of the eyeball and adnexa visit the emergency room every year. The patient mean age was 37.4 ± 10.7 years. Unemployed persons or those without formal employment predominated. The injuries were mostly domestic accident. The commonest diagnosis was corneal foreign body (53.5%). **Conclusions.** Foreign body was established as the main ocular surface injury (64.75%). Corneal erosions rank second after foreign bodies. Penetrating wounds account for 2.5% cases, comprising the cause of visual impairments as severe as blindness. Preventive measures should be planned and implemented based on the nosological structure identified.

Keywords: eye injuries, epidemiology

Received 01 April 2022. Revised 18 April 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Abdullin E.A., Poleshuk O.V., Salkova E.A., Sadovenko S.N., Bogdanec M.E., Girenok E.V., Urbanova M.S. Nosological structure of ophthalmic emergencies in on-call ophthalmologist visits: a retrospective study. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:54–57. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-54-57

Corresponding author: Ekaterina V. Girenok, Resident of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); e-mail: katti.ru@mail.ru.

Травматическое повреждение глаза является значимой медико-социальной проблемой, так как 80% травм приходится на трудоспособную социально активную часть населения [1–5]. Анализ состояния

проблемы показал, что на долю открытой травмы глаза (ОТГ) приходится 65,1% боевых повреждений органа зрения [6]. Открытая травма глазного яблока составляет 30,2% от всех травм, полученных

при автокатастрофах, и 24,1% – при спортивных играх у детей. При производственных травмах ОТГ в 52,6% случаев сопровождалась внедрением в глаз инородных тел [5, 6].

На территории Приморского края круглосуточная неотложная офтальмологическая помощь оказывается только в единственном лечебном учреждении – ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока. Всеми видами транспорта (в том числе скорой медицинской помощью, медициной катастроф) при ранениях, ожогах, тупых травмах (контузиях) глаза больные доставляются по вышеуказанному адресу. В дежурной службе заняты два врача-офтальмолога, которые одновременно работают в кабинете неотложной помощи и круглосуточном стационаре, взрослом офтальмологическом отделении (80 коек) и детском офтальмологическом отделении (30 коек). В среднем в течение года в неотложной помощи нуждаются более 10 тысяч пациентов. В вечернее и ночное время в обязанности дежурного врача входит оказание неотложной помощи и детям от 0 до 18 лет.

Цель исследования. Провести ретроспективное изучение нозологической структуры неотложных глазных состояний по результатам работы дежурных врачей-офтальмологов за 2021 год.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ характера травм по результатам работы кабинета неотложной офтальмологической помощи ГБУЗ «Краевая клиническая больница» № 2 г. Владивостока. Учитывали характер травмы (бытовая или производственная), диагноз, пол, возраст, место работы или его отсутствие. Нами было отобрано 400 человек. Агрегирование данных проводилось с помощью MS Excel методами дескриптивной статистики, полученные результаты отображены с использованием диаграмм, а также в виде абсолютного числа и процента от общего числа случаев.

Результаты исследования

В 2021 году генеральная совокупность пациентов по данным журналов регистрации амбулаторных больных составила 10 035. На их основе проведено когортное одномоментное исследование по составленным 400 индивидуальным картам методом простой случайной выборки.

В среднем в течение года в кабинет неотложной помощи обращается более 10 тысяч человек с различными повреждениями глазного яблока и придаточного аппарата. Так, в 2021 году оказана неотложная помощь 10 035 пациентам. В вечернее и ночное время в данный кабинет обращаются с травмами также дети.

Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 10,7$ года. Было принято 356 мужчин (89%) и 44 женщины (11%). Жителей городской местности – 355 (88,75%), жителей

села – 45 человек (11,25%). Преобладали безработные лица или без официального места работы – 234 (58,5%), работающих людей – 166 (41,5%), из них 79 травм производственного характера (47,59%), остальные 87 пациентов (52,41%) – бытовая травма. Травмы оказались преимущественно бытовые – 321 случай (80%), производственных травм насчитывалось 79 (20%) (рис. 1).

Преобладали травмы правого глаза – 195 пациентов (48,8%), левого глаза – 176 (44%), обоих глаз – 29 (7,3%). Преобладали пациенты, обратившиеся с инородными телами роговицы – 214 (53,5%) (из них 18 больных с кератитом – 8,4%), с посттравматической эрозией – 41 (10,3%), с инородным телом конъюнктивы – 41 пациент (10,3%), инородное тело лимба – 4 больных (1%). Посттравматический конъюнктивит присутствовал у 39 больных (9,8%), контузия – 26 (6,5%), проникающее ранение – 10 (2,5%), электроофтальмия – 8 (2%), самыми немногочисленными оказались химический ожог – 6 (1,5%), рваная рана конъюнктивы – 6 (1,5%) и другое – 10 (2,5%) (рис. 2).

Обсуждение

По результатам круглосуточных дежурств врачей-офтальмологов в кабинете неотложной помощи ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока установлено, что у жителей Приморского края, обратившихся за помощью, доминирует следующее повреждение глаз – инородные тела роговой оболочки (53,5%).

В нашем материале преобладали инородные тела, а именно роговицы – 214 (53,5%), конъюнктивы – 41 (10,3%), лимба – 4 (1%). По анатомическому признаку это передний отдел глаза, который не защищен веками, если глаз открыт. А доступной литературе мы не встречали подобной детализации, то есть инородные тела открытой передней поверхности глаза составляют в сумме 259 (64,75%).

Инородное тело роговой оболочки, которое диагностирует дежурный врач, – это конечный этап события. Как правило, инородные тела «летят» с большой кинетической энергией и скоростью более 0,1 метра



Рис. 1. Доля бытовых и производственных травм в общей структуре травматизма (абсолютные числа).

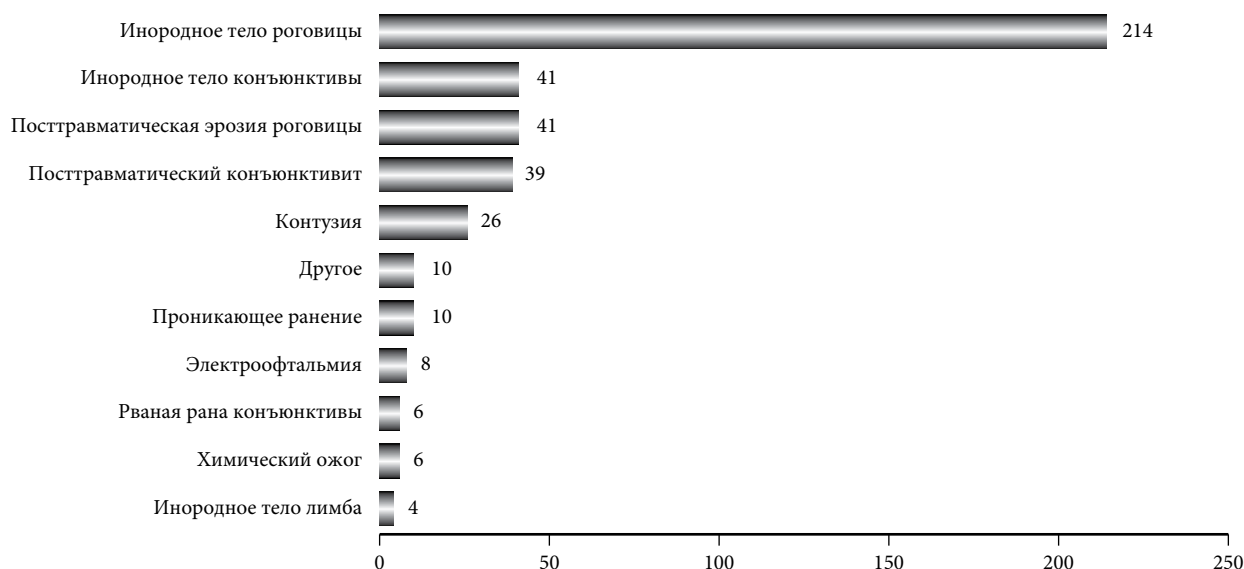


Рис. 2. Структурная характеристика травм по нозологиям (абсолютные числа).

в секунду, роговичный рефлекс при этом не «срабатывает». Затем тела резко останавливаются и внедряются в ткани роговой оболочки на разную глубину, которая зависит от скорости движения тела. Некоторые тела крайне трудно поддаются извлечению из глубоких слоев роговицы. Из этого следует, что использование различных средств защиты органа зрения (защитных очков, экранов) является надежной профилактикой глазного травматизма.

Наиболее часто травму получают мужчины – 356 случаев (89%), средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 10,7$ года. Кроме того, травма чаще всего обусловлена попаданием инородных тел на открытую глазную поверхность. Такие результаты можно объяснить преобладанием у мужчин травмоопасного труда и пренебрежением средствами индивидуальной защиты органа зрения. Каждый второй работающий человек получил травму глаза на предприятии, что опять же говорит о недостаточном соблюдении техники безопасности.

В общей структуре глазного травматизма на фоне существенного снижения доли промышленной травмы значительно (в 2–3 раза) возрос удельный вес бытовых повреждений [5]; этот факт сочетается с данными нашего материала, где производственная травма (47,59%) имеет меньший процент случаев, чем бытовая (52,41%).

Следует отметить, что аналогичная тенденция прослеживается в исследовании глазного травматизма в Российской Федерации [4]. По результатам анализа карт наших пациентов, в структуре глазного травматизма преобладали инородные тела роговицы – 53,5%, посттравматическая эрозия наблюдалась у 10,3% больных, инородные тела конъюнктивы – 10,3% случаев (чаще инородные тела конъюнктивы верхнего века). Чаще встречались травмы правого глаза – у 195 больных (48,8%).

В целом частота наступления слепоты вследствие повреждения глаза составляет 0,4% от всех травм,

слабовидение – 10,4%, выздоровление – 88,4%. Решающее значение имеют сроки оказания помощи и, безусловно, ее квалификация. До сих пор нередко случаи неадекватной помощи на местах и непростительная задержка направления пациентов [5]. Весомую роль в исходах глазного травматизма играют сроки обращения пациентов за медицинской помощью [3].

Следует отметить, что, по нашим данным, закрытая травма глаза составляет 6,5%. Это «чистая» тупая травма, вместе с тем эрозию роговицы (10,3%), внедрение инородных тел роговицы (53,5%), конъюнктивы век (10,3%), лимба (1%) опосредованно можно отнести к контузии [5].

Большой процент травм приходился на алкоголизованных пациентов [2], что не прослеживается и в нашем исследовании. Этот факт связан с тем, что анализ карт пациентов пришелся на 2021 год, когда во всем мире был разгар распространения коронавирусной инфекции. Большая часть населения, вероятно, пребывала в состоянии перманентного стресса, вследствие чего алкоголизация совершенно не встречалась среди больных, обращавшихся за помощью в кабинет неотложной помощи ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока.

Заключение

В большом клиническом материале (400 индивидуальных карт) пациентов с неотложными состояниями глаз установлено основное повреждение открытой глазной поверхности глаз – инородные тела (64,75%). В среднем в течение года в Приморском крае более 10 тысяч (10 035 в 2021 г.) жителей обратились по экстренным показаниям в единственный кабинет неотложной помощи, обслуживающий амбулаторные обращения. Важны сроки обращения после наступления травмы и квалификация дежурных врачей-офтальмологов. Выявлено, что травме глаз подвержены чаще мужчины в бытовых условиях (бытовая травма преобладает), проживающие в городе. Эрозия роговицы занимает

второе место после инородных тел. Проникающие ранения составляют 2,5%, вместе с тем они являются причиной резкого снижения зрения вплоть до слепоты. На основе выявленной нозологической структуры необходимо планировать и проводить профилактические мероприятия.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АЕА

Сбор и обработка материала – АЕА, СЕА, ССН, БМЕ, ПОВ

Статистическая обработка – ГЕВ

Обработка источников литературы – ГЕВ, УМС

Написание текста – ГЕВ, УМС

Редактирование – АЕС

Литература / References

1. Догадова Л.П., Абдуллин Е.А. Динамика глазной заболеваемости и офтальмологической помощи населению Приморского края за 2011–2013 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;4:5–7. [Dogadova LP, Abdullin EA. Dynamic of eye morbidity and ophthalmological care administration to the citizens of Primorskiy Region in 2011–2013 years. *Pacific Medical Journal*. 2014;4:5–7 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.32-34
2. Ермаков А.А. Структура глазного травматизма в крупном промышленном городе. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2014;3(3):9–11. doi: 10.1056/NEJM199412153312401 [Ermakov AA. Pattern of eye injuries in the large industrial city. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2014;3(3):9–11. (In Russ.)].
3. Намазова И.К. К анализу исходов и тяжести травмы органа зрения у пациентов старшего возраста. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):34–8. [Namazova IK. To the analysis of outcomes and severity of eye trauma in elderly patients. *Vestnik Oftalmologii*. 2014;130(4):34–8 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-3-393-398
4. Петраевский А.В., Гндоян И.А., Тришкин К.С., Виноградов А.Р. Глазной травматизм в Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):80–3. [Petraevskiy AV, Gndoyan IA, Trishkin KS, Vinogradov AP. Eye injuries in the Russian Federation. *Vestnik Oftalmologii*. 2018;134(4):80–3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201813404180
5. Ченцова Е.В., Алексеева И.Б., Иванов А.Н. Эпидемиология современной закрытой травмы органа зрения по данным специализированного стационара. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2020;1(70):46–9. [Chencova EV, Alexeeva IB, Ivanov AN. Current problems of eye contusion trauma according to specialized inpatient clinic data. *Eurasian Union of Scientists. Series*. 2020;1(70):46–9 (In Russ.)]. doi: 10.31618/esu.2413-9335.2020.1.70.532
6. Boiko EV, Churashov SV, Haritonova NN, Budko AA. Vitreoretinal surgery in the management of war-related open-globe injuries. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;251:637–44. doi: 10.1007/s00417-012-1954-3

УДК 616.6-002+617.7-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-58-62



Особенности ведения пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени в периоперационном периоде офтальмохирургических вмешательств

Л.В. Павлющенко^{1,2}, Е.Э. Филимонова¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}¹ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Хабаровск, Россия;² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Цель. Изучение частоты и структуры гепатитов и цирроза печени среди офтальмохирургических пациентов. **Материалы и методы.** Среди 1706 пациентов отобраны 43 пациента с хроническими гепатитами и циррозом печени. Проведена клиническая оценка их этиологии, степени тяжести, возможности выполнения данным пациентам офтальмохирургических операций. **Результаты.** Средний возраст отобранных 43 пациентов составил $64,1 \pm 9,7$ года, в 72,1% это были лица пожилого и старческого возраста. У 88,4% имели место вирусные гепатиты (В, С, хроническую коинфекцию вирусных гепатитов В + С), у 9,3% – токсический генез поражения печени, у одного пациента (2,3%) – аутоиммунный гепатит. Среди гепатитов преобладала (55,4%) HCV-моноинфекция. У преобладающего большинства (97,7%) имела место минимальная активность заболевания. Хотя нарушения системы гемостаза были выявлены у 9 пациентов, но признаки значимой гипокоагуляции наблюдались у 3 чел. (6,9%). После курса в/м инъекций витамина К № 2–3 всем 3 пациентам были успешно выполнены офтальмохирургические операции. 97,7% пациентов были допущены к операции: 39 чел. – в плановом порядке, 3 чел. – после медикаментозной подготовки. Одному пациенту с подозрением на острый вирусный гепатит В плановое оперативное лечение было отложено. **Заключение.** В общей структуре офтальмохирургических пациентов доля пациентов с гепатитами и циррозом печени составила 2,5%. Преобладали вирусные гепатиты В и С (88,4%), доминировала (55,4%) HCV-моноинфекция. У подавляющей части пациентов (97,7%) имела место минимальная активность гепатитов, у 6,9% – признаки значимой гипокоагуляции, потребовавшей их предоперационной подготовки.

Ключевые слова: гепатит, цирроз печени, офтальмохирургические операции

Поступила 13.04.22 После исправления 14.05.22 Принята в печать 30.05.22

Для цитирования: Павлющенко Л.В., Филимонова Е.Э., Сорокин Е.Л. Особенности ведения пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени в периоперационном периоде офтальмохирургических вмешательств. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;3:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-58-62

Для корреспонденции: Павлющенко Людмила Владимировна – врач-терапевт Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов Дальневосточного государственного медицинского университета (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35); ORCID: 0000-0001-8068-3494; тел.: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Management of patients with chronic hepatitis and cirrhosis during the periooperative period of ophthalmic surgery

L.V. Pavlyushchenko^{1,2}, E.E. Filimonova¹, E.L. Sorokin^{1,2}¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; ² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Aim. To study the frequency and structure of hepatitis and cirrhosis among ophthalmic surgery patients. **Material and methods.** Among 1706 ophthalmic surgery patients, 43 patients with chronic hepatitis and cirrhosis were selected. A clinical assessment of the etiology and severity of their condition was carried out and the possibility of performing ophthalmic surgery was determined. **Results.** The average age of the patients included in the study comprised 64.1 ± 9.7 years, with 72.1% of the patients belonging to the elderly age group. 88.4%, 9.3%, and 2.3% (one patient) of the patients suffered from viral hepatitis (B, C, chronic HBV and HCV coinfection), toxic hepatitis, and autoimmune hepatitis, respectively. Among hepatitis patients, HCV monoinfection prevailed (55.4%). The majority (97.7%) of patients demonstrated minimal disease activity. Although violations of the hemostatic system were detected in nine patients, signs of significant hypocoagulability were observed in three patients (6.9%). Following a 3-day course of intramuscular vitamin K injections 2 to 3 times per day, these three patients underwent successful ophthalmic surgery. Out of 97.7% of patients admitted to surgery, 39 people were operated in a planned manner and 3 people required medical preparation. In one patient with suspected acute viral hepatitis B, planned surgical treatment was postponed. **Conclusions.** The share of patients with hepatitis and cirrhosis in the general structure of ophthalmic surgery patients comprised 2.5%. Among them, viral hepatitis B and C prevailed (88.4%) with dominated HCV monoinfection (55.4%). The vast majority of patients (97.7%) showed minimal hepatitis activity; 6.9% had signs of significant hypocoagulability, thus requiring preoperative medical preparation.

Keywords: hepatitis, cirrhosis, ophthalmic surgery

Received 13 April 2022. Revised 14 May 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Pavlyushchenko L.V., Filimonova E.L., Sorokin E.L. Management of patients with chronic hepatitis and cirrhosis during the perioperative period of ophthalmic surgery. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:58–62. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-58-62

Corresponding author: Lyudmila V. Pavlyushchenko, physician therapist of the Khabarovsk branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211, Tikhookeanskaya Str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), assistant of the Therapy Department of the Pediatric and Dental Faculties of the Far Eastern State Medical University (35, Murav'yeva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-8068-3494; phone: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

Хронические диффузные заболевания печени являются значимой проблемой в медицине. Подавляющее большинство из них составляют хронические вирусные гепатиты. Как известно, хронические или острые заболевания печени оказывают глубокое воздействие на систему гемостаза [1]. Поэтому актуальной клинической проблемой являются геморрагические осложнения, возникающие при проведении инвазивных процедур у пациентов с гепатитом и циррозом печени: кровотечение, гематомы, геморрагическая пурпура и др. [2].

В Хабаровском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России ежедневно выполняются офтальмохирургические вмешательства пациентам, имеющим различную соматическую патологию. Нами накоплен значительный опыт предоперационной подготовки и послеоперационного ведения таких пациентов [3, 4].

У поступающих на офтальмохирургические операции пациентов нередко встречаются хронические гепатиты и цирроз печени различной этиологии. Учитывая повышенный риск развития геморрагических периоперационных осложнений у данных пациентов, было решено исследовать долю пациентов с патологией печени среди пациентов с офтальмологической патологией, оценить возможные интраоперационные риски и возможности их профилактики перед выполнением офтальмохирургических вмешательств.

Цель работы – изучение частоты и структуры гепатитов и цирроза печени среди офтальмохирургических пациентов, оценка возможности выполнения им офтальмохирургических вмешательств.

Материалы и методы

Проведен целенаправленный отбор пациентов с хроническими гепатитами и циррозом печени среди 1706 пациентов, осмотренных врачами-терапевтами, перед выполнением офтальмохирургических вмешательств при различной глазной патологии за период с 1 по 31 марта 2021 г. (метод сплошной выборки).

Критериями отбора пациентов являлись:

- наличие хронического гепатита и цирроза печени в анамнезе;
- объективные признаки гепатобилиарной системы (желтушное окрашивание склер и кожных покровов, геморрагический синдром, асцит, увеличение границ печени и селезенки при перкуссии и пальпации и др.);
- характерные лабораторные показатели (выявление антител к вирусу гепатита С (anti-HCV),

поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), изменения биохимического анализа крови).

Структуру хронических гепатитов и цирроза печени оценивали по их этиологии и патогенетическим разновидностям. Использовали международную классификацию гепатитов (Лос-Анджелес, 1994, с дополнениями МКБ-10), включающую вирусные гепатиты (хронические HBV-, HBV-инфекции, хроническую коинфекцию HBV+HCV), аутоиммунные гепатиты, алкогольную болезнь печени и др. Для оценки степени тяжести цирроза печени – финальной стадии всех хронических диффузных заболеваний печени – применяли клиническую классификацию Чайлда – Пью (1972 г.) [5]. Кроме того, при наличии маркеров вирусных гепатитов выясняли наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции (anti-HIV).

Для выявления косвенных признаков вирусной инфекции (лимфоцитоз, увеличение СОЭ), гиперспленизма (лейко- и тромбоцитопения) анализировали общий клинический анализ крови, что позволяло также выявить анемию и вероятное кровотечение у пациентов в цирротической стадии гепатита (содержание эритроцитов и гемоглобина).

Степень нарушений функции печени оценивали по уровню повышения трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина в сыворотке крови. Это позволяло выявить наличие и выраженность симптомов цитолиза и холестаза.

Для оценки риска геморрагических периоперационных осложнений анализировали общепринятые коагуляционные тесты: протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), а также количество тромбоцитов в общем анализе крови.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Перед выполнением исследования у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Оценивали долю пациентов, которым было возможно выполнение офтальмохирургических операций (в том числе после проведения специальной предоперационной подготовки), а также тех, кому выполнение данных операций было противопоказано по тяжести патологии печени.

Результаты исследования

Согласно вышеприведенным критериям из исследуемой совокупности было отобрано 43 пациента (2,5%). Все они страдали гепатитами и циррозом печени различной этиологии. Их возраст варьировал от 27 до 76 лет, в среднем $64,1 \pm 9,7$ года. Преобладали лица пожилого и старческого возраста (31 чел., 72,1%). Мужчин было 24, женщин – 19. В структуре офтальмохирургической патологии превалировала возрастная катаракта, реже встречалась глаукома и витреоретинальная патология.

У большинства (38 чел., 88,4%) пациентов имели место вирусные гепатиты (В, С, коинфекция HBV + HCV), у 4-х пациентов (9,3%) – токсический (алкогольный) генез поражения печени, у одного пациента (2,3%) – аутоиммунный гепатит (мужчина 27 лет с увеитом).

В этиологической структуре вирусных гепатитов преобладала HCV-моноинфекция (21 чел., 55,4%), что соответствует данным литературы [6]; на втором месте встречалась HBV-моноинфекция (12 чел., 31,6%); у двух пациентов (5,2%) была выявлена хроническая коинфекция HBV + HCV. У двух мужчин (5,2%) имел место сочетанный генез поражения печени: хроническая HCV-инфекция и алкогольная болезнь печени. У одного пациента (2,6%) 59 лет с глаукомой была впервые выявлена микст-инфекция (хроническая HCV-инфекция в сочетании с ВИЧ). После обследования у инфекциониста он был взят на Д-учет с назначением этиотропного лечения.

Диагноз цирроза печени классов В и С по классификации Чайлда – Пью был установлен терапевтом и гастроэнтерологом на амбулаторном этапе четырем пациентам: у двух из них имелся хронический гепатит смешанного генеза (хроническая HCV-инфекция + алкогольная болезнь) и у двух – токсический (алкогольный).

Косвенные признаки вирусной инфекции (лимфоцитоз, увеличение СОЭ) были выявлены у 16 пациентов с гепатитами и циррозом вирусной этиологии (42,1%). У 10 пациентов имелась лейкопения (26,3%).

Ни у одного обследованного пациента не было выявлено признаков кровотечения, анемии средней и тяжелой степени, что могло бы послужить причиной отказа от оперативного лечения.

У преобладающего большинства пациентов (42 чел., 97,7%) имела место минимальная активность заболевания, проявляющаяся либо полным отсутствием клинико-лабораторной симптоматики, либо слабовыраженным астеническим синдромом, легкой иктеричностью кожных покровов и склер и превышением уровня трансаминаз и билирубина в биохимическом анализе крови не более двукратных нормальных значений, что было выявлено всего у шести пациентов (13,9%).

Лишь у одного пациента с впервые выявленным на догоспитальном этапе обследования (+) HBS-Ag, помимо значимых клинических проявлений

(астенического и диспептического синдромов, иктеричности склер и кожных покровов), возникших в течение месяца до обращения, была отмечена умеренная степень цитолитической активности и признаки холестаза (повышение уровней АСТ и АЛТ до четырех норм, билирубина более двух норм, щелочной фосфатазы и ГГТП до 1,5 нормального значения). В связи с этим он был направлен к врачу-инфекционисту с подозрением на острый вирусный гепатит В, и, соответственно, плановое оперативное вмешательство (хирургия катаракты) ему было отсрочено.

Нарушения системы гемостаза были выявлены у девяти пациентов, т.е. практически у каждого пятого. Они проявлялись как клинически в виде геморрагических высыпаний на коже туловища и конечностей, рецидивирующих кровотечений – носовых, десенных, геморроидальных в анамнезе (3 чел., 6,9%), так и в виде изменений лабораторных показателей: тромбоцитопении у девяти пациентов (20,9%), удлинения ПВ, АЧТВ, МНО у пяти пациентов (11,6%). У всех девяти пациентов с выявленной тромбоцитопенией (20,9%) наблюдалась ее легкая степень (более 50 000/мм³), хотя у двух пациентов с циррозом печени она приближалась к умеренной степени тяжести (56–58 000/мм³). Это вполне согласуется с данными литературы о максимально выраженном снижении количества тромбоцитов в периферической крови при цирротическом процессе в печени [1].

Признаки значимой гипокоагуляции наблюдались у трех чел. (6,9%) среди всей совокупности пациентов с гепатитами и циррозом печени. Они выражались как клиническими проявлениями геморрагического синдрома, в том числе в анамнезе, так и изменениями лабораторных показателей в виде удлинения протромбинового времени на 3–4 сек, АЧТВ $\geq$ в 1,5 раза ВГН и увеличением МНО $\geq 1,5$ –2,0 (с макс. МНО = 3,0). Из их числа у двоих пациентов имел место цирроз печени класса В и С по классификации Чайлда – Пью и у одного пациента – хроническая HCV-инфекция. Ни один из них не получал оральных антикоагулянтов, способных привести к подобным изменениям лабораторных показателей. В двух случаях увеличение протромбинового времени и МНО сочеталось с тромбоцитопенией.

Несмотря на наличие хронических гепатитов и цирроза печени, подавляющее большинство обследованных пациентов (42 чел., 97,7%) были допущены к операции. Из них 39 пациентам операции были проведены в плановом порядке. Лишь трем пациентам со значимой гипокоагуляцией сроки оперативного вмешательства были отложены на 4–5 дней. Им была проведена предоперационная подготовка в виде ежедневных в/м инъекций витамина К (фитоменадион, менадиона натрия бисульфита тригидрат, 10 мг) № 2–3. После данного курса лечения всем трем пациентам были успешно выполнены офтальмохирургические операции.

Одному пациенту плановое оперативное лечение было отложено на длительный срок в связи с подозрением на острый вирусный гепатит В.

Ни в одном случае при выполнении офтальмохирургических операций не было отмечено геморрагических периоперационных осложнений.

Обсуждение полученных данных

На сегодня выделяют шесть разновидностей вирусных гепатитов: А, В, С, D, Е, G. Выявлены и изучаются еще несколько вирусов гепатита – ТТ, F. Наиболее часто встречающимися являются инфекции, вызванные вирусом гепатита В и С (HBV- и HCV-инфекции). Маркеры перенесенной HBV-инфекции выявляются приблизительно у одной трети населения земного шара: от неактивного носительства HBV с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью формирования неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [7].

В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов, согласно данным литературы, преобладает гепатит С. Показатель болезненности хронической HCV-инфекцией на конец 2017 г. достиг 427,24 на 100 тыс. населения [6].

Паренхиматозные клетки печени, как известно, вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Кроме того, печень производит тромбопоэтин, влияющий на продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов. Одной из причин гипокоагуляции при хроническом гепатите и циррозе печени является снижение числа тромбоцитов и нарушение их функции [8, 9]. Тромбоцитопения может быть легкой и умеренной степени $(50-100) \times 10^9/\text{мл}$ и $(20-50) \times 10^9/\text{мл}$ соответственно). Ее причинами при циррозе печени являются: синдром гиперспленизма (повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии), пониженная выработка тромбопоэтина в печени, дефицит фолиевой кислоты и токсические эффекты этанола на мегакариопоэз, приводящие к продукции дефектных тромбоцитов у пациентов с алкогольным циррозом печени, потребление тромбоцитов в результате хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1, 10, 11]. Согласно данным литературы, при удлинении протромбинового времени более чем на 3 с от верхней границы нормы повышается риск кровотечений при проведении инвазивных процедур [2].

Учитывая важность состояния гемостаза для выполнения хирургических операций, порогом допуска к их проведению являются: показатель МНО $<1,5$ и число тромбоцитов $>50\,000/\text{мм}^3$ [2, 12]. Наличие тромбоцитопении менее $50\,000/\text{мм}^3$ требует обязательной предварительной медикаментозной коррекции перед хирургическим вмешательством [13].

Известно, что частой причиной развития гипокоагуляции при хроническом гепатите и циррозе печени является дефицит витамина К,

являющегося коферментом γ -глутаматкарбоксилазы, карбоксилирующей глутаминовую кислоту в витамин К-зависимых белках, к которым относятся факторы свертывающей системы крови (FIX, FVII, FX, протромбин, протеин С и протеин S) [14]. Согласно данным литературы, назначение витамина К при увеличении протромбинового времени и МНО может быть полезно [14, 15]. Поскольку пероральный прием витамина К не дает значительного эффекта, для устранения его дефицита достаточно 10 мг витамина К в виде инъекций ежедневно в течение 3 дней [2].

Проведенное исследование частоты и структуры гепатитов и цирроза печени среди большого массива офтальмохирургических пациентов, взятых методом сплошной выборки, позволило выявить достаточно немалую группу с гепатитами и циррозами печени – 2,5% случаев. Хотя у 97,7% из их числа отмечены минимальные клинические проявления данной патологии, у 20,9% пациентов имели место нарушения системы гемостаза различной выраженности. Проведенная предоперационная подготовка у 6,9% пациентов со значимыми клинико-лабораторными признаками гипокоагуляции позволила выполнить им запланированные офтальмохирургические операции без геморрагических осложнений.

Выводы

1. Доля пациентов с гепатитами и циррозом печени в общей структуре офтальмохирургических пациентов оказалась значительной, учитывая тяжесть данной патологии, составив 2,5%. Среди данных пациентов преобладали лица пожилого и старческого возраста (72,1%).

2. По этиологической структуре преобладали вирусные гепатиты В и С (88,4%), среди которых доминировала HCV-моноинфекция (55,4%).

3. У подавляющей части пациентов (97,7%) имела место минимальная активность гепатитов.

4. Нарушения системы гемостаза были обнаружены у 20,9% пациентов с различными формами гепатитов, при этом лишь у 6,9% были выявлены признаки значимой гипокоагуляции, что потребовало их предоперационной подготовки.

5. Подавляющему числу пациентов с гепатитом и циррозом печени были успешно выполнены офтальмохирургические вмешательства без геморрагических осложнений после их проведения.

6. При выявлении клинико-лабораторных признаков значимой гипокоагуляции у пациентов с гепатитом и циррозом печени на амбулаторном этапе рекомендуем проводить им предоперационную подготовку в виде назначения витамина К.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СЕЛ, ПЛВ

Сбор и обработка материала – ПЛВ, ФЕЕ

Написание текста – ПЛВ, ФЕЕ, СЕЛ

Редактирование – СЕЛ

Литература / References

1. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. *Инфекционные болезни*. 2015;13(3):37–45. [Bilalova AR, Makashova VV, Astrina OS, Aleshina NI.1 Specificities of thesystem of haemostasis in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infectious Diseases*. 2015;13(3):37–45 (In Russ.)]
2. Куркина И.А., Волкова О.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Геморрагический синдром при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(6):14–21. [Kurkina IA, Volkova OS, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Hemorrhagic syndrome in cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(6):14–21 (In Russ.)]
3. Есина М.А., Филимонова Е.Э., Павлющенко Л.В. Структура сопутствующей соматической патологии пациентов различных возрастных групп перед офтальмохирургическими вмешательствами. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;(1):182–5. [Esina MA, Filimonova EE, Pavlyushchenko LV. Structure of concomitant somatic pathology in patients different age groups before ophthalmic surgery. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;(1):182–5 (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2021-1-182-185
4. Павлющенко Л.В., Филимонова Е.Э., Есина М.А. Артериальная гипертензия у офтальмохирургических пациентов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;(1):186–91. [Pavlyushchenko LV, Filimonova EE, Esina MA. Arterial hypertension in ophthalmic surgical patients. *Modern technologies in ophthalmology*. 2021;(1):186–91 (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2021-1-186-191
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Fedosyina YA, Bessonova YN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102 (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск. Под ред. Покровского В.И., Тотоляна А.А. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. [Pokrovskii VI, Totolyan AA, editors. *Virusnyye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor*. 11 vypusk. Saint Petersburg: FBUN NIIEM imeni Pastera; 2018 (In Russ.)]
7. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетень. Гепатит В. [World Health Organization. Fact sheet. *Hepatitis B* (In Russ.)] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed March 29, 2022).
8. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;(8):40–4. [Batyrova AS, Bakanov MI, Surkov AN. The modern concepts of hemostasis system under chronic diseases of liver: the publications review. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2015;(8):40–4 (In Russ.)]
9. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(8):22–4. [Gulyaeva IL, Bulatova IA, Pestrenin LD. Characteristics of indicators of the system of hemostasis in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(8):22–4 (In Russ.)] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24
10. Галеева Н.В. Тромбоцитарный гемостаз и хронический гепатит С. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(2):23–8. [Galeeva NV. Platelet hemostasis in chronic hepatitis C. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(2):23–8 (In Russ.)] doi: 10.20969/vskm.2019.12(2).23-28
11. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных с циррозом печени. *Поликлиника*. 2015;(4-2):20–6. [Kurkina IA, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Hypercoagulation and thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Polyclinic*. 2015;(4-2):20–6 (In Russ.)]
12. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А., Буланов А.Ю., Воробьева Н.А., Григорьев Е.В., Грицан А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Овечкин А.М., Потиевская В.И., Синьков С.В., Субботин В.В., Шулютко Е.М. Периперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(4):4–14. [Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Bozhkova SA, Bulanov AYu, Vorobyeva NA, Grigoryev EV, Gritsan AI, Kurapeev IS, Lebetskii KM, Lomivorotov VV, Ovechkin AM, Potievskaya VI, Sinkov SV, Subbotin VV, Shulutko EM. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2014;59(4):4–14 (In Russ.)] doi: 10.18821/0201-7563-2014-59-4-4-14
13. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol*. 1994;20(4):531–6. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80501-x
14. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(2):7–21. [Galstyan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin k-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2012;57(2):7–21 (In Russ.)]
15. Blonski W, Siropaides T, Reddy KR. Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10(6):464–73. doi: 10.1007/s11938-007-0046-7

УДК [616.211+616.216]-006.5-031.81:574.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-63-69



Локализация NO-синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите

Д.Г. Павлуш, Н.Ю. Матвеева

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: изучение локализации NO-синтазы и маркеров апоптоза в слизистой оболочке полости носа у пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС). **Материалы и методы.** Исследовали биопсийный материал полипов полости носа и участков слизистой оболочки нижних носовых раковин пациентов женского и мужского пола в возрасте 35–70 лет ($n = 70$, средний возраст $57,4 \pm 1,52$), находящихся на хирургическом лечении в оториноларингологическом отделении Владивостокской клинической больницы № 1. Основную группу составлял материал полипов, полученный от пациентов ($n = 50$) во время хирургических операций (полипотомия) с клинически верифицированным диагнозом «полипозный риносинусит» без сопутствующей патологии слизистой оболочки носа. Контроль: два варианта образцов слизистой оболочки полости носа. Первая группа (контроль I) – материал слизистой оболочки полости носа пациентов с диагнозом «искривление перегородки носа», которым была проведена риносептопластика ($n = 20$) без полипозной и сопутствующей воспалительной и аллергической патологии. Вторая группа (контроль II) – материал слизистой оболочки нижних носовых раковин ($n = 50$), полученный при хирургическом лечении основной группы пациентов. **Результаты.** В настоящей работе показано возрастание экспрессии маркеров nNOS/iNOS в клетках слизистой оболочки полости носа при ПРС, которое коррелирует с распределением проапоптотических факторов p53 и каспаза-3 и зависит от клинко-морфологического типа полипов. **Заключение.** Развитие ПРС сопровождается усилением экспрессии NOS и факторов апоптоза в слизистой оболочке полости носа. Особенности специфического сигнального микроокружения обеспечивают особые условия для формирования полипов различного морфологического типа.

Ключевые слова: оксид азота, апоптоз, полипозный риносинусит, воспаление

Поступила 04.04.22. После исправления 24.06.22. Принята к печати 30.06.22

Для цитирования: Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю. Локализация NO-синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:63–69.

doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-63-69

Для корреспонденции: Павлуш Дмитрий Георгиевич – старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-4794-9777; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Localization of nitric oxide syntases and small apoptotic molecules in the nasal mucosa in polypoid rhinosinusitis

D.G. Pavlush, N.Yu. Matveeva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To study the localization of NO synthases and apoptosis markers in the nasal mucosa in rhinosinusitis patients with nasal polyps (RNP). **Methods.** We studied the biopsy material of nasal cavity polyps and mucous membrane sections of the inferior turbinates of female and male patients aged 35–70 years ($n = 70$, mean age 57.4 ± 1.52) undergoing surgical treatment in the otorhinolaryngological department of the Vladivostok Clinical Hospital No. 1. The experimental group included polyp materials obtained via polypectomy from patients ($n = 50$) with a clinically verified diagnosis of nasal polyps without a concomitant pathology of the nasal mucosa. The control group included two variants of nasal mucosa samples. Group I (control I) comprised the nasal mucosa material of patients diagnosed with deviated septum who underwent rhinoseptoplasty ($n = 20$) without polyposis and concomitant inflammatory and allergic pathologies. Group II (control II) comprised the mucous membrane material of inferior turbinates ($n = 50$), which was obtained during surgical treatment of patients with a clinical diagnosis of nasal polyps. **Results.** It was found that nasal mucosa cells in RNP are characterized by an increased expression of nNOS/iNOS markers, which correlates with the distribution of proapoptotic factors and depends on the clinical and morphological type of polyps. **Conclusions.** The development of RNP is accompanied with an increased expression of NOS and apoptosis factors in the nasal mucosa. The specific signal microenvironment provides favorable conditions for the formation of polyps of various morphological types.

Keywords: nitric oxide, apoptosis, nasal polyps, inflammation

Received 04 April 2022. Revised 24 April 2022. Accepted 30 May 2022

For citation: Pavlush D.G., Matveeva N.Yu. Localization of nitric oxide syntases and small apoptotic molecules in the nasal mucosa in polypoid rhinosinusitis. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:63–69. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-63-69

Corresponding author: Dmitry G. Pavlush, Senior Lecturer, Department of Histology, Embryology and Cytology, Pacific State Medical University, (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-4794-9777; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Полипозный риносинусит (ПРС) характеризуется хроническим воспалением, активной пролиферацией эпителия и соединительнотканых клеток слизистой оболочки полости носа [1]. Большое значение в активации полипозного роста представляют воспалительные и аллергические факторы, нейропептиды и газообразные мессенджеры [1, 2]. Их гетерогенное и комплексное воздействие на слизистую оболочку ведет к формированию трех клинико-морфологических типов полипов: отечному с гиперплазией слизистых желез, аллергическому (эозинофильному) и фиброзному с выраженным кистообразованием и васкуляризацией серозно-слизистых желез в подслизистой основе [1, 3]. ПРС является мультифакторным заболеванием, часто встречается в сочетании с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, бронхиальной астмой, муковисцидозом и синдромом Картагенера [1, 2, 4].

Известно, что ведущая регулирующая роль в патогенезе ПРС принадлежит избыточной продукции оксида азота (NO), который участвует в регуляции мукоцилиарной активности, сосудистого тонуса, оказывает выраженное провоспалительное действие [5]. Продукты метаболизма NO также модулируют клеточный цикл, нарушение которого неизменно связывают с формированием полипов [5, 6]. Однако изменения молекулярного сигналинга и динамики обновления клеток при полипозной трансформации остаются невыясненными.

Цель настоящей работы состояла в изучении локализации NO-синтазы и маркеров апоптоза в слизистой оболочке полости носа у пациентов с ПРС.

Материал и методы

Исследовали биопсийный материал полипов полости носа и участков слизистой оболочки нижних носовых раковин пациентов женского и мужского пола в возрасте 35–70 лет ($n = 70$, средний возраст $57,4 \pm 1,52$ года), находящихся на хирургическом лечении в оториноларингологическом отделении КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1». Исследование одобрено междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава РФ (протокол № 5 от 17 января 2022 г.) и соответствует Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составлял материал полипов, полученный от пациентов ($n = 50$) во время хирургической операции (полипотомия) с клиническим верифицированным диагнозом «полипозный риносинусит» без сопутствующей воспалительной (гнойный верхнечелюстной риносинусит) и аллергической (аллергический ринит, бронхиальная астма, аспириновая триада) патологии слизистой оболочки носа.

В качестве контроля исследовались два варианта образцов слизистой оболочки полости носа. Первая группа (контроль I) – материал слизистой оболочки полости носа, полученный у пациентов с диагнозом «искривление перегородки носа», которым была проведена риносептопластика ($n = 20$) без полипозной и сопутствующей воспалительной и аллергической патологии. Вторая группа (контроль II) – материал слизистой оболочки нижних носовых раковин ($n = 50$), полученный у пациентов с клиническим диагнозом «полипозный риносинусит», составляющих основную группу.

Критерии исключения из исследования: тяжелое иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция, заболевания крови и пр.), антрохоанальные полипы, инвертированная папиллома, злокачественные заболевания полости носа и околоносовых пазух.

Материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере в течение 24 часов, после чего промывали 0,1-М Na-фосфатном буфере (pH 7,2) с 6–7-кратной сменой раствора и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 5 мкм монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием, депарафинировали и инкубировали с первичными мышиными моноклональными антителами против iNOS (Abcam, ab3523, Великобритания) в разведении 1:100, nNOS (Abcam, ab40662, США) в разведении 1:150, p53 (Abcam ab28, Великобритания) в разведении 1:250 и кроличьими моноклональными антителами против caspase-3 (Thermo Fisher Scientific 700182, США) в разведении 1:50. Антитела разводили на фосфатном буфере, содержащем Тритон X-100 и бычий сывороточный альбумин, инкубировали в течение ночи при температуре 4 °С. После промывки срезы в течение 1 ч инкубировали в растворе биотинилированных вторичных антител против иммуноглобулина кролика и мыши соответственно первичным антителам, в разведении в соответствии с инструкциями фирмы производителя (Vector Laboratories, США). После отмывки вторичных антител препараты инкубировали в растворе авидин-пероксидазного комплекса (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories, США). Срезы выдерживали в 0,03% растворе диаминобензидина и 0,01% перекиси водорода на фосфатном буфере в течение 10–20 мин, затем промывали, обезвоживали и заключали в балзам по обычным правилам. В качестве контроля из среды исключали первичные антитела, окрашивание клеток отсутствовало. Часть срезов докрашивали гематоксилином Майера.

Препараты изучали в световом микроскопе AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали при помощи цифровой камеры AxioCam ICc3. Морфометрическую обработку полученных фотографий проводили при помощи пакета программ AxioVision 4.8.1. На микрофотографиях оценивали плотность распределения иммунопозитивных клеток слизистой оболочки носа в контрольных группах и ткани полипа. Данные измерения проводились

на срезах, докрашенных гематоксилином Майера в 10 неперекрывающихся полях зрения на каждом препарате. Определение площади иммуногистохимического окрашивания проводили с использованием программы ImageJ 4.0 и Scion ImageJ после получения изображения камерой AxioCamICc3 Rev.3 (Carl Zeiss). Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10. Значение исследуемых объектов отличалось от нормального распределения (критерии Шапиро – Уилка). В сравниваемых группах количественные данные представляли в виде медианы и межквартильных интервалов Med ($H_{\text{кв}}$, $B_{\text{кв}}$), где Med – медиана, $H_{\text{кв}}$ – нижний квартиль, $B_{\text{кв}}$ – верхний квартиль. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением t -критерия достоверности по Стьюденту ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В слизистой оболочке полости носа контрольной группы I выявляется экспрессия nNOS, которая распределяется преимущественно в субэпителиальной

и железистой зоне собственной пластинки слизистой оболочки. Фермент локализуется в нервных волокнах, оплетающих концевые отделы и выводные протоки желез (рис. 1 а). Эпителиоциты слизистой оболочки nNOS не содержат.

Характер локализации nNOS в слизистой оболочке контроля II меняется при PPC и зависит от морфологического типа полипов. Количество nNOS-реактивных клеток здесь закономерно увеличивается во всех слоях слизистой оболочки, а плотность nNOS-позитивных нервных волокон неизменно снижается (табл.). В ткани полипов отечного типа nNOS локализуется главным образом в клетках концевых отделов желез и их выводных протоков (рис. 1 б). При полипах эозинофильного (аллергического) типа nNOS избирательно выявляется в эпителии, а в собственной пластинке маркирует эндотелиоциты микрососудов, выводные протоки и концевые отделы желез. При полипах фиброзного типа возрастание экспрессии nNOS определяется в отдельных железистых элементах, субэпителиальных участках соединительной ткани и микрососудах (рис. 1 в), иногда встречается на уровне базальной мембраны (табл.).

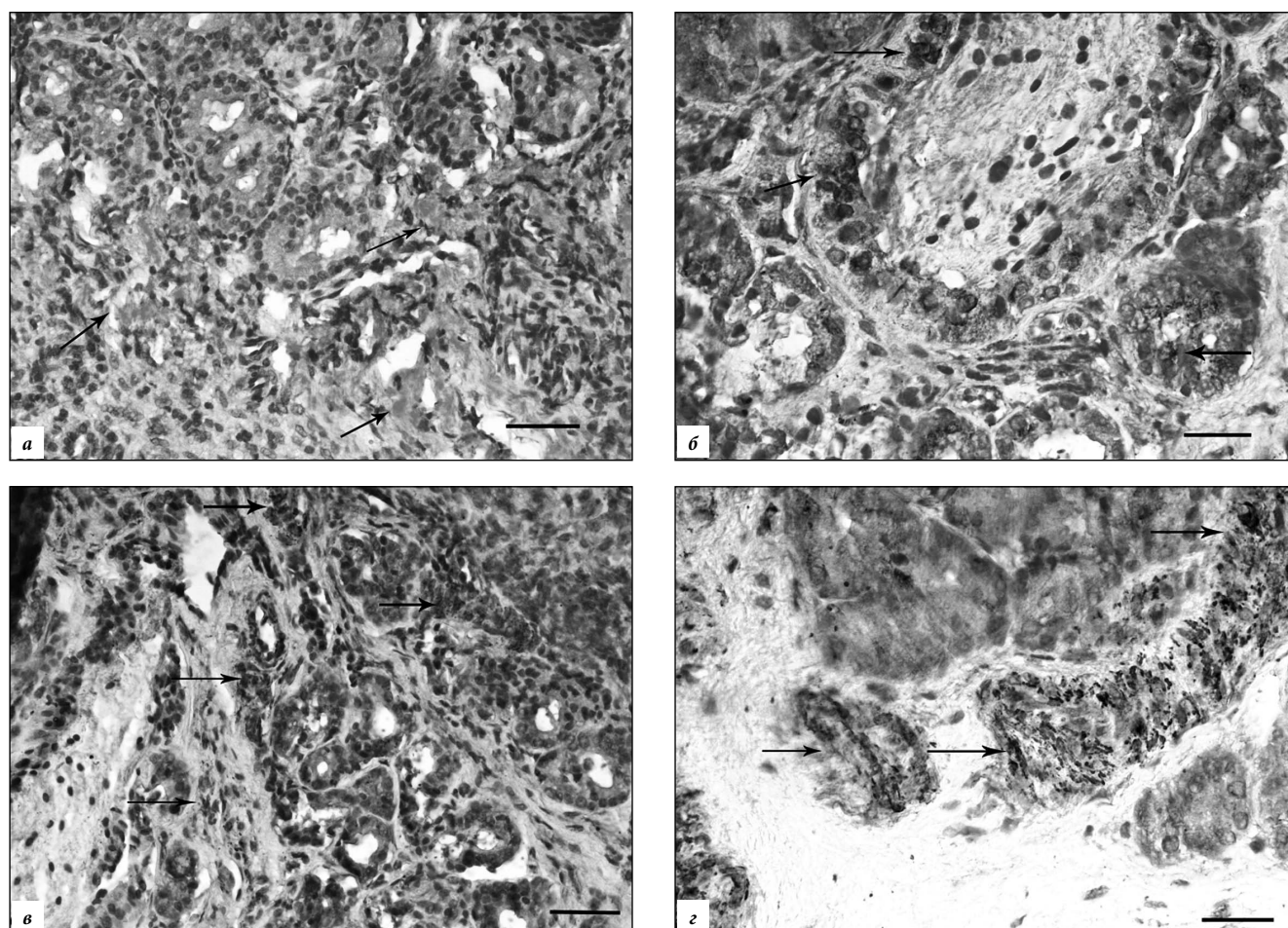


Рис. 1. Иммунолокализация nNOS в слизистой оболочке полости носа в контроле и при полипозном риносинусите.

а – NO-ергические волокна, оплетающие концевые отделы и выводные протоки желез (стрелки) (контроль I); б – локализация nNOS в клетках концевых отделов и выводных протоков желез (стрелки) слизистой оболочки при PPC отечного типа (контроль II); в – распределение nNOS в клетках концевых отделов и выводных протоков желез (стрелки) глубокого слоя собственной пластинки слизистой оболочки при PPC фиброзного типа (контроль II); г – многочисленные nNOS-иммунореактивные клетки выводных протоков желез (стрелки) в ткани полипа фиброзного типа. Докрашено гематоксилином Майера. Масштаб: а, в – 50 мкм, б, г – 100 мкм.

Таблица

Плотность распределения иммунопозитивных клеток собственной пластинки слизистой оболочки в различных морфологических типах ПРС (Med, $H_{\text{кв}}$, $B_{\text{кв}}$, в 0,1 мм²)

Маркер	Контроль I $n = 20$	Отечный тип $n = 32$		Эозинофильный (аллергический) тип $n = 12$		Фиброзный тип $n = 6$	
		ткань полипа	слизистая оболочка н/н раковин контроль II	ткань полипа	слизистая оболочка н/н раковин контроль II	ткань полипа	слизистая оболочка н/н раковин контроль II
nNOS	2,31 (2,11; 2,43)	4,64 (3,49; 5,29)	3,71 (2,58; 5,25)	4,06 (3,74; 4,4)	5,67 (3,6; 5,82)	5,8 (4,58; 6,3)	4,79 (1,8; 7,77)
iNOS	1,08 (1,06; 2,18)	6,03 (5,58; 9,06)	4,46 (1,25; 8,82)	7,23 (5,38; 8,32)	3,26 (1,86; 4,67)	4,9 (4,67; 8,83)	2,32 (2,12; 3,0)
p53	3,1 (3,07; 5,3)	10,8 (10,5; 18,68)	5,15 (3,52; 6,65)	12,3 (11,8; 18,2)	5,6 (3,7; 6,32)	9,3 (8,8; 10,8)	4,0 (3,12; 4,5)
Каспаза-3	2,01 (1,32; 2,42)	7,63 (5,7; 10,6)	3,3 (1,22; 7,2)	9,6 (6,7; 12,06)	3,8 (2,38; 6,32)	6,2 (5,8; 10,5)	3,08 (2,03; 5,12)

Результаты представлены в виде Med ($H_{\text{кв}}$, $B_{\text{кв}}$), где Med – медиана, $H_{\text{кв}}$ – нижний квартиль, $B_{\text{кв}}$ – верхний квартиль. Статистически значимые отличия от группы контроля ($p \leq 0,05$)

Для ткани полипов характерно преимущественное субэпителиальное распределение nNOS-иммунореактивных структур, где выявляются нервные волокна и фибробластоподобные клетки. При отежном и эозинофильном (аллергическом) типах полипов nNOS-позитивные клетки и волокна обнаруживаются по ходу кровеносных сосудов. В полипах фиброзного типа nNOS маркирует эпителиоциты желез, небольшую популяцию мононуклеарных клеток и единичные нервные волокна (рис. 1 г).

В слизистой оболочке полости носа у пациентов из группы контроля I экспрессия iNOS резко снижена. Здесь iNOS преимущественно локализуется в апикальной части эпителиоцитов выводных протоков желез (рис. 2 а). Активность iNOS в слизистой оболочке контроля II значительно нарастает в первую очередь за счет экспрессии фермента в стенке кровеносных сосудов и железистых эпителиоцитах.

В образцах ткани полипов отежного типа iNOS локализуется в реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитах и в клетках субэпителиального слоя. В железистой зоне собственной пластинки данный маркер присутствует в эндотелиоцитах микрососудов и умеренно маркирует соединительнотканые клетки (рис. 2 б). В полипе эозинофильного (аллергического) типа iNOS маркирует лишь небольшую группу эпителиоцитов железистой зоны, но активно маркирует обширную популяцию клеток воспалительных инфильтратов. В полипах фиброзного типа фермент выявляется в клетках субэпителиальной зоны, стенке крупных кровеносных сосудов и железистых эпителиоцитах.

Во всех слоях слизистой оболочки полости носа группы контроля I мы обнаружили небольшое количество p53- и каспаза-3-реактивных клеток. В группе контроля II p53 и каспаза-3 выявлялись преимущественно в клетках воспалительных инфильтратов (табл.).

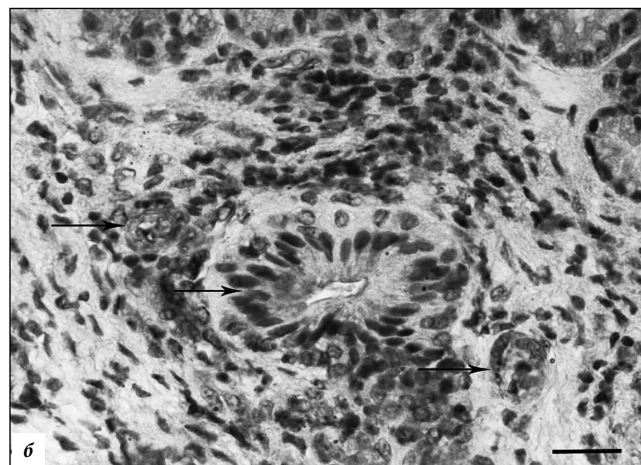
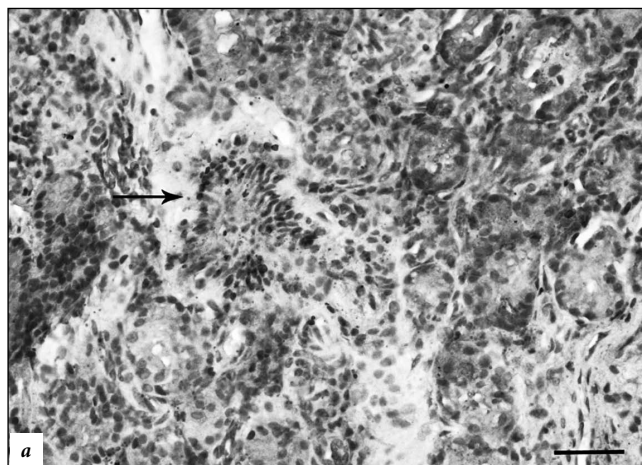


Рис. 2. Локализация iNOS в слизистой оболочке полости носа и ткани полипа.

а – редкие iNOS-иммунореактивные эпителиоциты концевых отделов желез собственной пластинки слизистой оболочки (стрелка) при ПРС отежного типа (контроль II); б – в ткани полипа отежного типа количество iNOS-позитивных эпителиоцитов концевых отделов и выводных протоков желез (стрелки) увеличивается. Докрашено гематоксилином Майера. Масштаб: а – 50 мкм, б – 30 мкм.

Маркеры апоптоза при ПРС выявляются во всех слоях слизистой оболочки и в очагах воспалительных инфильтратов. В полипах всех исследованных типов отмечается высокая экспрессия p53 и умеренная позитивная реакция на каспазу-3 (рис. 3 а, в). Иммунореактивные клетки, как правило, располагаются под базальной мембраной, вокруг сосудов или диффузно в рыхлой соединительной ткани. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется заметное увеличение p53-иммунопозитивных клеток (табл.).

В ткани полипов фиброзного типа выявляются участки с редкими скоплениями каспаза-3-реактивных фибробластов. Кроме того, в глубоких слоях собственной пластинки и под эпителием располагаются очаговые или диффузные полиморфноклеточные инфильтраты с умеренной иммунореактивностью на каспазу-3 (рис. 3 г). Распределение

p53 преобладает в клетках субэпителиального слоя (рис. 3 б). (табл.)

Обсуждение полученных данных

В настоящей работе показано возрастание экспрессии pNOS/iNOS в клетках слизистой оболочки полости носа при ПРС, которое коррелирует с распределением проапоптотических факторов и зависит от клинкоморфологического типа полипов.

Значение апоптоза в развитии хронических воспалительных заболеваний подтверждено в ряде исследований [7–9]. Хорошо известны морфологические критерии апоптоза и сложные каскады молекулярных реакций, запускающих и стабилизирующих программированную гибель клеток [10–12]. Апоптоз инициируют более 30 факторов, однако его эффекторную стадию запускают каспаза-3 и факторы транскрипции

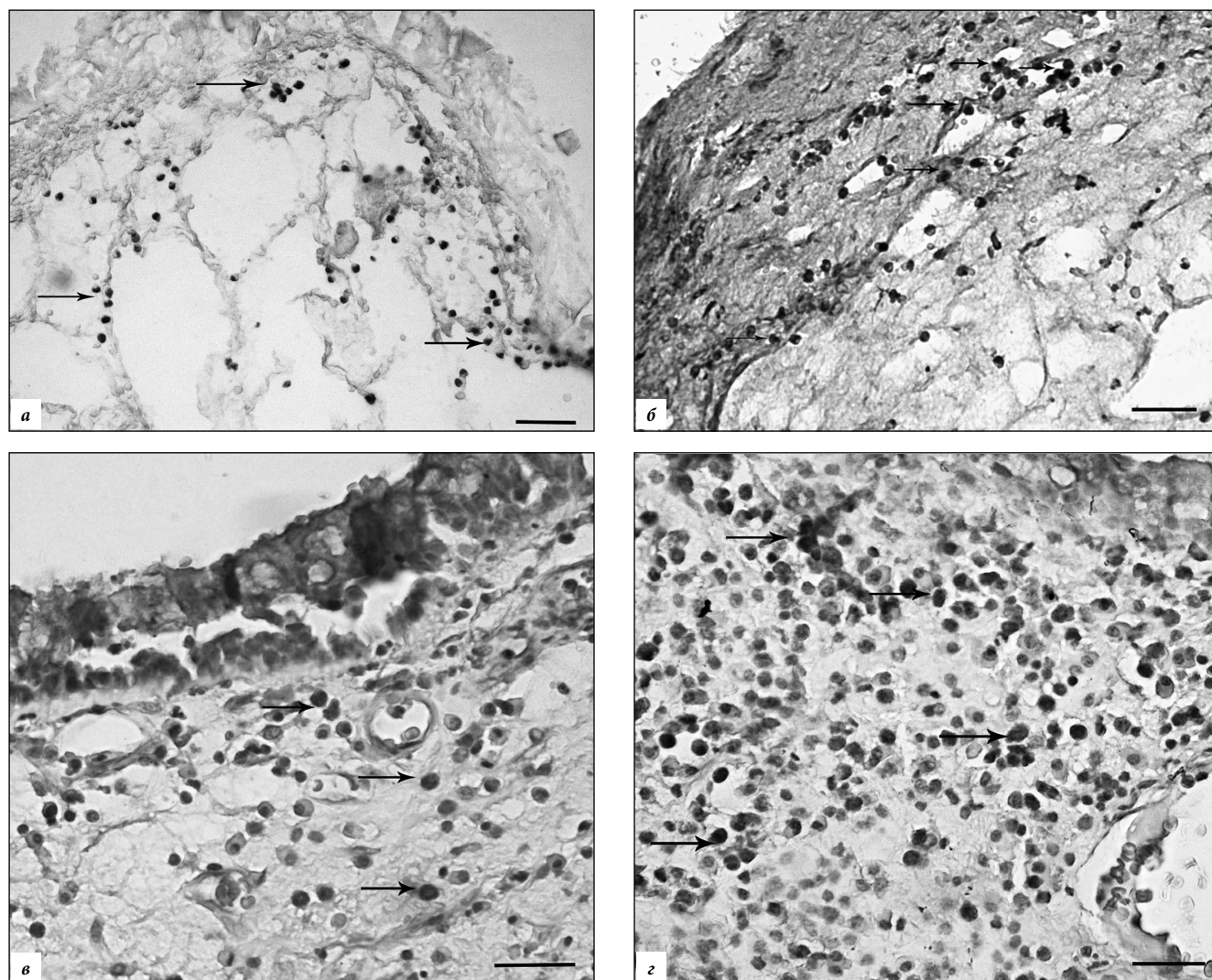


Рис.3. Распределение маркеров апоптоза в слизистой оболочке полости носа в контроле и при полипозном риносинусите.

а – локализация p53 в клетках воспалительного инфильтрата (стрелки) в собственной пластинке слизистой оболочки при ПРС отечного типа (контроль II); б – p53-иммунопозитивные клетки воспалительного инфильтрата (стрелки) в ткани полипа эозинофильного (аллергического) типа; в – каспаза-3-реактивные эпителиоциты и клетки воспалительного инфильтрата (стрелки) в ткани полипа отечного типа; г – иммулокализация каспазы-3 в клетках воспалительного инфильтрата субэпителиальной зоны (стрелки) в ткани полипа эозинофильного (аллергического) типа. Докрашено гематоксилином Майера в, г. Масштаб: а, б – 100 мкм, в, г – 50 мкм.

p53 и p21. Баланс этих молекул контролируют пептиды, блокирующие наступление апоптоза, где Bcl-2 и MDM2 принадлежит основная регулирующая роль [13, 14].

Развитие ПРС происходит на фоне повышенной выработки ключевых воспалительных факторов (IL-5, CCL11, TNF, TGF- β) и нейропептидов (субстанция P, вазоинтестинальный полипептид, нейропептид Y). Эти факторы способны индуцировать также патологические формы апоптоза клеток слизистой оболочки полости носа [14, 15]. Однако по другим данным [9], в ткани полипов обнаруживается сверхэкспрессия противоапоптотического белка Bcl-2, который противостоит распространению апоптоза. По нашим данным, ПРС сопровождается увеличением количества p53-иммунореактивных клеток и умеренной экспрессией каспазы-3 в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки.

Наибольшее количество p53-иммунореактивных клеток выявляется в полипах аллергического типа. В этом случае превалируют иммунокомпетентные клетки, эозинофилы и тучные клетки. Можно полагать, что хроническое иммунное воспаление при ПРС ведет к формированию гетерогенных популяций клеток, одна из которых элиминируется через апоптоз, а другая поддерживает непрерывный полипогенез. Необходимо отметить, что в полипах фиброзного типа пролиферация и гибель клеток незначительна, что также находит подтверждение при исследовании каспазы-3 у пациентов с ПРС [3, 10, 15].

Баланс про- и антиапоптотических факторов формирует молекулярный «реостат», определяющий динамику и исход хронического иммунного воспаления [7, 10, 11]. Морфологическим эквивалентом этого баланса является установленное нами соотношение p53/каспаза-3 в тканях полипов. Распространение программированной гибели клеток при ПРС представляет результат регуляции специфических генов, где эпигенетические воздействия остаются определяющими [3]. Потенциальный канал такого взаимодействия может представлять синтез NO.

Нами установлено значительное нарастание активности конститутивной и индуцибельной изоформы NOS в соединительной ткани и эпителии полипов. Повышенная выработка NO в этой ситуации повышает проницаемость сосудистой стенки, усиливает отек подслизистой основы, стимулирует миграцию воспалительных клеток и секрецию слизи в железах и бокаловидных клетках. При развитии ПРС наблюдается общая тенденция к увеличению содержания nNOS-позитивных клеточных элементов на фоне снижения активности маркера в нервных волокнах. Активность маркера обнаруживается в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, клетках подслизистой основы и особенно выражена в субэпителиальной зоне. Ключевая роль NO при ПРС в качестве координатора местных нейроиммунных механизмов ремоделирования слизистой оболочки полости носа,

что, в свою очередь, и способствует усилению рецидивирования ПРС.

Заключение

Развитие ПРС сопровождается усилением экспрессии NOS и факторов апоптоза в слизистой оболочке полости носа. Особенности специфического сигнального микроокружения обеспечивают особые условия для формирования полипов различного морфологического типа. Исследования разных путей регуляции апоптоза способствует всестороннему пониманию молекулярно-клеточных механизмов повреждения слизистой оболочки полости носа при ПРС и необходимы для разработки новых подходов эффективной терапии данной группы заболеваний.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н., Матвеева Н.Ю., Калинин С.Г., Дюйзен И.В. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения. *Медицина*. 2018;6(2):69–78. [Pavlush DG, Pavlush EN, Matveeva NYu, Kalinichenko SG, Dyujzen IV. Hronicheskij polipoznyj rinosinusit: etiopatogeneticheskie mekhanizmy ego vozniknoveniya. *Medicina*. 2018;6(2):69–78. (In Russ.)] doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-2-69-78
2. Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):95–9. [Kozlov VS, Savlevich EL. Polipoznyj rinosinusit. Sovremennye podhody k izucheniyu patogeneza, diagnostike i lecheniyu. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(4):95–9 (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino201580495-99
3. Матвеева Н.Ю., Павлуш Д.Г., Калинин С.Г. Экспрессия про- и антиапоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):43–7. [Matveeva NYu, Pavlush DG, Kalinichenko SG. Ekspressiya pro- i antiapoptoticheskikh molekul v slizistoj obolochke polosti nosa pri polipoznom rinosinusite. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(3):43–7 (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino20208503143
4. Van Drunen CM, Mjosberg JM, Segboer CL, Cornet ME, Fokkens WJ. Role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: progress and new avenues. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;5(12):120–6.
5. Tian P, Sun Y, Li Y, Liu X, Wan L, Li J, et al. A Global Analysis of Tandem 3'UTRs in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *PLoS ONE* 2012; 7(11):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0048997
6. Cho SW, Kim DY. Lessons. From Localized Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(6):827–9. doi: 10.4168/air.2021.13.6.827
7. Uller L, Andersson M, Greiff L, Persson CG., Erjefält J.S. Occurrence of apoptosis, secondary necrosis, and cytolysis in eosinophilic nasal polyps. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2004;170(7):742–7. doi: 10.1164/rccm.200402-240oc
8. Galvão dos Anjos CP, Vasconcelos AC, Tormin Borges Cro-sara PF, Coelho dos Anjos G, Becker CG, Santos Guimarães RE. Apoptosis in eosinophilic nasal polyps treated *in vitro* with

- Mitomycin C. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):32–7. doi: 10.1590/S1808-86942012000300007
9. Davidsson A, Anderson T, Hellquist HB. Apoptosis and phagocytosis of tissue-dwelling eosinophils in sinonasal polyps. *Laryngoscope.* 2000;110:111–6. doi: 10.1097/00005537-200001000-00020
10. Матвеева Н.Ю. Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2003;4:12–6. [Matveeva NYu. Apoptoz: morfologicheskie osobennosti i molekulyarnye mekhanizmy. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2003;4:12–6. (In Russ.)]
11. Dubikov AI, Kalinichenko SG. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol.* 2010;39(5):368–72. doi: 10.3109/03009741003742771.
12. Henson PM, Bratton DL. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J. Clin. Invest.* 2013;123(7):2773–4. doi: 10.1172/JCI69344
13. Küpper DS, Valera FC, Malinsky R, Milanezi CM, Silva JS, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT. Expression of apoptosis mediators p53 and caspase 3, 7, and 9 in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(3):187–91. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4022
14. Cakabay T, Sayin I, Erdu O, Muhammedoglu A, Tekke NS, Kayhan FT. Role of Apoptosis in the Pathogenesis of Nasal Polyps Based Upon Galectin-3 Expression. *Journal of Craniofacial Surgery* 2017;28(1):280–4. doi: 10.1097/SCS.00000000000003174
15. Frendo M, Håkansson K, Schwer S, Ravn AT, Meteran H, Porsbjerg C, Backer V, von Buchwald C. Exhaled and nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps in primary care. *Rhinology.* 2018;56(1):59–64. doi: 10.4193/Rhin17.111

УДК 616.718.41-007.23-089.844

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-70-74



Обоснование малоинвазивной хирургии и ее клиническое применение на ранних стадиях АНГБК

А.В. Антонов^{1,3}, В.Е. Воловик^{1,2,3}, А.Г. Рыков^{1,2}, С.Н. Березуцкий^{1,3}¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия;² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия;³ Краевая клиническая больница им. проф. О.В. Владимирцева, Хабаровск, Россия

Цель: определение целесообразности проведения артроскопической ревизии полости ТБС в комплексе с туннелизацией, ревизией и санацией участка некроза головки бедренной кости и дальнейшей костной аллопластикой на ранних стадиях заболевания при оперативном лечении пациентов с АНГБК. **Материалы и методы.** В течение 2017–2021 гг. в ортопедическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. О.В. Владимирцева» г. Хабаровска пациентам с диагнозом АНГБК на 0, 1, 2-й стадиях заболевания выполнено оперативное лечение в объеме малоинвазивной двухэтапной декомпрессии с костной аллопластикой. Было обследовано 60 пациентов в следующем порядке: клинический осмотр, рентгенография, спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с последующим наблюдением в динамике через 6 и 12 месяцев. **Результаты и обсуждение.** Выполнен детальный анализ артроскопической картины на разных стадиях патологического процесса, который позволил провести комплексную сравнительную оценку результатов лучевых методов диагностики и внутрисуставных изменений. **Заключение.** В результате проведенного исследования удалось выявить, что применение лечебно-диагностической артроскопии тазобедренного сустава имеет ряд неоспоримых преимуществ и позволяет повлиять на выбор тактики хирургического лечения с минимальным количеством послеоперационных осложнений. Применение малоинвазивных хирургических технологий на ранних стадиях развития АНГБК позволяет пациенту на длительный период вернуться к прежней социальной активности, отсрочив радикальные оперативные вмешательства.

Ключевые слова: АНГБК, артроскопия тазобедренного сустава, аваскулярный некроз, туннелизация, костная пластика

Поступила в редакцию 21.02.2022. Получена после доработки 05.04.2022. Принята к печати 30.04.2022

Для цитирования: Антонов А.В., Воловик В.Е., Рыков А.Г., Березуцкий С.Н. Обоснование малоинвазивной хирургии и ее клиническое применение на ранних стадиях АНГБК. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-70-74

Для корреспонденции: Воловик Валерий Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Института повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0002-9836-6329; e-mail: volovik2013@mail.ru

Rationale for minimally invasive surgery and its clinical use in early ANFH

A.V. Antonov^{1,3}, V.E. Volovik^{1,2,3}, A.G. Rikov^{1,2}, S.N. Berezuckii^{1,3}¹ Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia; ² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia;³ Regional Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

Objectives. A study of the expedience of arthroscopic revision of hip cavity in conjunction with tunnelling, revision and sanitation of the femoral head necrosis site, followed by bone alloplasty early in disease, during surgical treatment of ANFH patients. **Materials and methods.** Minimally invasive two-stage decompression with bone alloplasty was performed as a surgical treatment in stage 0, 1, 2 ANFH patients at the orthopaedic unit of Vladimirtsev Territorial Clinical Hospital of Khabarovsk during 2017–2021. The survey included 60 patients examined as follows: clinical examination, radiography, multislice computed tomography and magnetic resonance imaging, with follow-ups in 6 and 12 months. **Results and discussion.** A detailed arthroscopy analysis was performed at different stages of the disease sequence, which allowed a comprehensive comparison of X-ray and intraarticular change data. **Conclusions.** The study demonstrated that therapeutic and diagnostic hip arthroscopy offers a number of clear advantages and allows decision on a surgical treatment tactics that minimises postoperative complications. The use of minimally invasive surgeries in early ANFH allows a stable regain of the patient social activity to postpone radical surgical interventions.

Keywords: ANFH, hip arthroscopy, avascular necrosis, tunnelling, bone alloplasty

Received 21 February 2022. Revised 05 April 2022. Accepted 30 April 2022

For citation: Antonov A.V., Volovik V.E., Rikov A.G., Berezuckii S.N. Rationale for minimally invasive surgery and its clinical use in early ANFH. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-70-74

Corresponding author: Valerii E. Volovik, MD, PhD, prof., director department of the traumatology and orthopedic, Postgraduate Institute for Public Health Workers (9, Krasnodarskaya Str., Khabarovsk, 680009, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9836-6329; e-mail: volovik2013@mail.ru

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) – сложное мультифакторное полиэтиологическое заболевание с частотой встречаемости до 25% от всех дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава (ТБС) [1, 2]. Проблемы ранней диагностики в результате поздней обращаемости граждан, отсутствие единых подходов к лечению и стремительное развитие болезни приводит к ранней инвалидизации трудоспособной группы населения [3–6], когда исходом заболевания является полное разрушение головки бедра, вынужденное замещение пораженного сустава эндопротезом, что, в свою очередь, сопряжено с рисками развития послеоперационных осложнений в послеоперационном периоде [7–9].

Целью исследования явилось определение целесообразности проведения артроскопической ревизии полости ТБС в комплексе с туннелизацией, ревизией и санацией участка некроза головки бедренной кости и дальнейшей костной аллопластикой на ранних стадиях заболевания при оперативном лечении пациентов с АНГБК.

Материалы и методы

В течение 2017–2021 гг. выполнено проспективное исследование с ретроспективным анализом на основе результатов диагностики и лечения 60 пациентов с диагнозом АНГБК 0, 1, 2-й стадии с наличием показаний к хирургическому лечению.

В соответствии с целью и задачами исследования пациенты были распределены на две клинические группы – контрольную и основную, сходные по полу, возрасту и степени поражения головки бедренной кости без статистически достоверных различий ($p < 0,05$). Осмотр и обследование пациентов выполнялись до начала лечения, через 6 и 12 месяцев. Оперативное лечение пациентов основной группы проводилось с использованием способа малоинвазивной двухэтапной декомпрессии с костной аллопластикой (патент РФ №2691543 от 14.06.2019, Антонов А.В., Воловик В.Е.).

Результаты

Всем пациентам проводилась рентгенография тазобедренных суставов (Рг), спиральная компьютерная томография (СКТ) и магнитно-резонансная

томография (МРТ). Проведение лучевой диагностики АНГБК в объеме Рг-исследования позволило дифференцировать некоторые рентгенологические признаки: некротические кисты головки ($46,7 \pm 9,0\%$) или шейки ($10,0\%$) бедренной кости и признаки начинающегося вторичного коксартроза ($26,7 \pm 8,0\%$), что наглядно представлено в табл. 1.

Результаты спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявили признаки: деформация головки бедренной кости ($16,7\%$), уменьшение суставной щели ($33,0 \pm 8,6\%$), кистовидная перестройка головки бедренной кости ($46,0 \pm 6,7\%$), склероз костной ткани ($53,3 \pm 9,0\%$) (табл. 2).

Магнитно-резонансная томография тазобедренных суставов выявила: отек костного мозга ($76,7 \pm 7,6\%$), симптом «полумесяца» ($56,7 \pm 9,0\%$), локализацию некроза в проекции верхнего полюса головки бедренной кости ($43,3\%$), центральной ($26,7\%$) либо нижнего полюса (30%), что представлено на рис. 1 и в табл. 3.

Обсуждение

Артроскопическая картина заболевания при АНГБК 0-й и 1-й стадии (по ARCO) указывает на наличие дефектов и различные варианты травматического повреждения связки головки бедренной кости (рис. 2). При исследовании сустава визуализируются: ровные гладкие суставные поверхности, анатомически правильная суставная губа вертлужной впадины, сохранившая целостность и слабо выраженные признаки синовита.

Внутрисуставные изменения, наступающие на 2-й стадии патологического процесса: частичное разволокнение крупных хрящевых элементов (суставной губы), частичное повреждение или полный лизис круглой связки головки бедренной кости, свободные остеохондральные фрагменты, умеренно выраженные признаки синовита. Дегенеративные изменения при 3-й стадии заболевания становятся более выраженными, присутствуют признаки десквамации хрящевого компонента суставных поверхностей, полное разволокнение (разрушение) суставной губы, выраженный синовит (характерные для вторичного артроза).

В дальнейшем происходит формирование зоны импрессионного перелома с последующим коллапсом

Таблица 1

Распределение пациентов по рентгенологическим признакам

Рентгенологические признаки	I группа (n=30)	U	p	$p < 0,05^*$
Признаки остеопороза, n (%)	0	330,0	0,03	>0,05
Признаки артроза, n (%)	8 (26,7)	255,0	0,001	
Наличие остеофитов, n (%)	0	300,0	0,001	
Сужение суставной щели, n (%)	7 (23,3)	345,0	0,06	
Наличие кист шейки, n (%)	3 (10,0)	360,0	0,05	
Киста головки, n (%)	14 (46,7)	240,0	0,001	

Таблица 2

Распределение пациентов обеих групп по СКТ-признакам

СКТ-признаки	Группа исследования	Результат (<i>n</i> =30)	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>p</i> <>0,05
Головка обычной формы	I группа, <i>n</i> (%)	25 (83,3)	360,0	0,08	>0,05
	II группа, <i>n</i> (%)	19 (63,3)			
Головка деформирована	I группа, <i>n</i> (%)	5 (16,7)	360,0	0,08	
	II группа, <i>n</i> (%)	11 (36,7)			
Уменьшение суставной щели	I группа, <i>n</i> (%)	10 (33,0)	390,0	0,2	
	II группа, <i>n</i> (%)	14 (46,7)			
Наличие склероза	I группа, <i>n</i> (%)	16 (53,3)	330,0	0,03	<0,05
	II группа, <i>n</i> (%)	24 (80,0)			
Киста головки	I группа, <i>n</i> (%)	14 (46,6)	375,0	0,02	>0,05
	II группа, <i>n</i> (%)	30 (33,3)			
Остеохондральные фрагменты	I группа, <i>n</i> (%)	4 (13,3)	420,0	0,4	
	II группа, <i>n</i> (%)	6 (20,0)			

Таблица 3

Распределение пациентов по локализации очага некроза в области головки бедренной кости по результатам МРТ-диагностики у пациентов обеих групп до оперативного лечения

МРТ-признаки локализации некротического фокуса	Группа исследования	Показатель	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>p</i> <>0,05
В проекции нижнего полюса головки бедренной кости	I группа, <i>n</i> (%)	9 (30)	360,0	0,1	>0,05
	II группа, <i>n</i> (%)	15 (50)			
В центральной части головки бедренной кости	I группа, <i>n</i> (%)	8 (26)	435,0	0,7	
	II группа, <i>n</i> (%)	9 (30)			
В проекции верхнего полюса головки бедренной кости	I группа, <i>n</i> (%)	13 (43)	345,0	0,05	<0,05
	II группа, <i>n</i> (%)	6 (20)			

головки бедренной кости, разрушение суставных поверхностей происходит одним из двух путей: формирование узурации (деформации) хрящевой ткани (рис. 3), формирующиеся углубления в хряще головки (рис. 4).

Дальнейшее разрушение суставных поверхностей становится неизбежным, жировое перерождение

капсулы сустава, развитие рубцового процесса в результате лизиса головки бедренной кости делают дальнейшую функцию и опороспособность конечности резко ограниченными. В связи с прогностической неэффективностью органосохраняющих оперативных

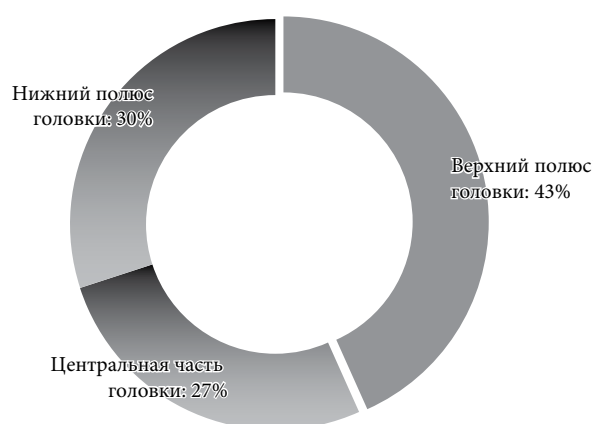


Рис. 1. Локализация очага некроза в области головки бедренной кости по результатам МРТ-диагностики у пациентов у пациентов I группы.

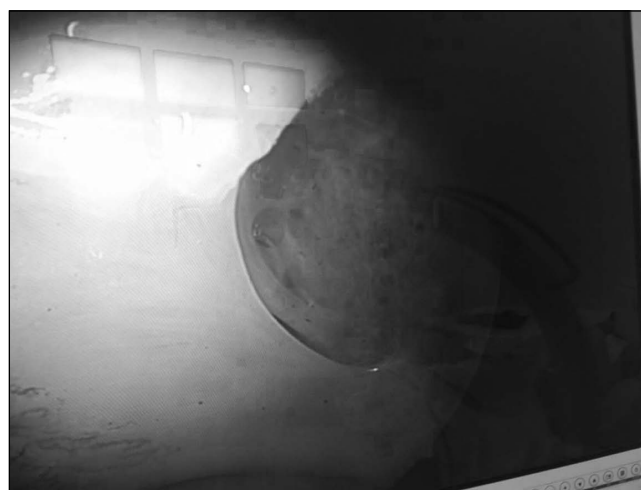


Рис. 2. Артроскопическая картина тазобедренного сустава при аваскулярном некрозе головки бедренной кости I стадии. На фотографии изображено травматическое повреждение связки головки бедренной кости.

вмешательств в финальной стадии патологического процесса, пациентам выполняется эндопротезирование, что позволяет максимально восстановить функцию конечности и купировать болевой синдром, но сопряжено с многочисленными рисками развития послеоперационных осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах [10, 11].

Анализ артроскопической картины выявил, что при 0, 1, 2-й стадиях некроза головки бедра, когда характер и степень внутрисуставных изменений невелики, целью эндоскопического этапа является снижение давления в полости сустава (купирование синовита), видеоконтроль процесса туннелизации для профилактики перфорации головки бедренной кости. При дальнейшем развитии патологического процесса на стадии предколлапса, наличии хондральных тел, остеохондральных фрагментов и дефектов хряща выполнение артроскопической ревизии полости сустава также целесообразно, поскольку удаление поврежденных элементов сустава, парциальная синоэктомия, микрофрактуринг зон дефектов на крупных хрящевых элементах и санация позволяют добиться декомпрессирующего эффекта, способствуют снижению внутрисуставного давления и восстановлению хряща.

Артроскопические изменения при аваскулярном некрозе, как правило, вариабельны и представлены различными вариантами дефектов связки головки бедренной кости вплоть до ее полной аплазии. Помимо перечисленных изменений интерес представляет процесс развития коллапса головки бедра в связи с формированием узураций в проекции центральной части кисты на наиболее близко расположенной поверхности. В связи с дальнейшей деформацией хряща по ходу границ кистозной полости формируется борозда с неровными контурами и углублениями, отграничивая зону будущего импрессионного перелома. В дальнейшем, в связи с компрессией фрагмента головки, отслойка хряща становится неизбежной и функция сустава резко нарушается.

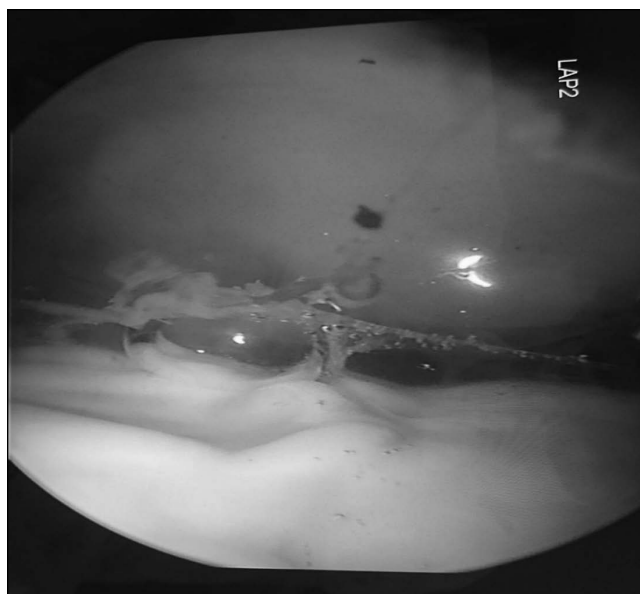


Рис. 3. Артроскопическая картина тазобедренного сустава при асептическом некрозе головки бедренной кости III стадии. На фотографии изображена область начинающегося импрессионного перелома в виде узурации (деформации) суставного хряща.

При анализе результатов оперативного лечения пациентов ранних и отдаленных послеоперационных осложнений не зарегистрировано, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания в двух случаях, в одном из которых головка бедренной кости была перфорирована в процессе туннелизации.

Проведение малоинвазивной двухэтапной декомпрессии при аваскулярном некрозе головки бедренной кости позволяет купировать болевой синдром, значительно улучшить функцию сустава, достоверно улучшить качество жизни пациентов в течение года после оперативного лечения, не требует длительной реабилитации и наблюдения. Возможность применения органосберегающей технологии может способствовать сохранению функции тазобедренного сустава

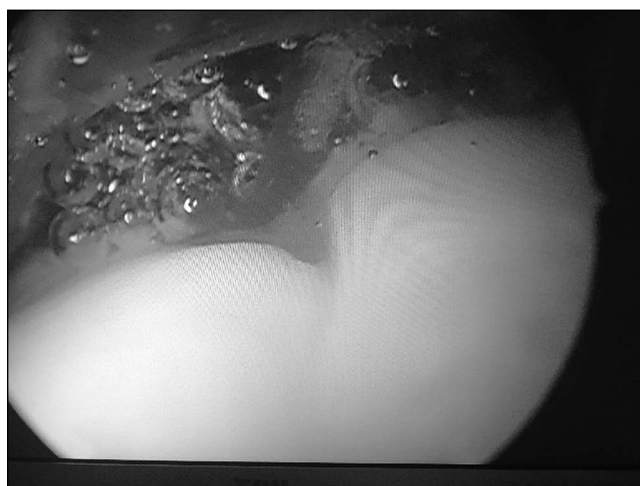


Рис. 4. Артроскопическая картина тазобедренного сустава при асептическом некрозе головки бедренной кости III стадии. На фотографии представлена зона импрессионного перелома.

и опороспособности головки бедренной кости, позволяет отсрочить радикальные вмешательства, особенно у пациентов молодого возраста, людей, отказавшихся от эндопротезирования или имеющих противопоказания к оперативному лечению при наличии сопутствующей соматической патологии.

Выводы

Несмотря на высокую степень достоверности современных лучевых методов диагностики, артроскопия тазобедренного сустава позволяет уточнить степень повреждения внутрисуставных элементов, выполнить декомпрессию и санацию сустава, уточнить стадию патологического процесса, повлиять на выбор хирургической тактики, а в комплексе с декомпрессионной туннелизацией и костной аллопластикой на ранних стадиях заболевания – эффективно влиять на динамику развития АНГБК, минимизируя риск осложнений.

Применение малоинвазивных хирургических технологий на ранних стадиях развития АНГБК позволяет пациенту на длительный период вернуться к прежней социальной активности, отсрочив радикальные оперативные вмешательства.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АВА

Сбор и обработка материала – ВВЕ, АВА

Статистическая обработка – РАГ, БСН

Обработка источников литературы – АВА, ВВЕ, БСН

Написание текста – АВА

Редактирование – АВА, ВВЕ

Литература / References

1. Kerima P, Väänänen M, Ojala R. MRI-guidance in percutaneous core decompression of osteonecrosis of the femoral head. *Eur Radiol.* 2016;26(4):1180–5. doi: 10.1007/s00330-015-3905-y
2. Nori M. MRI Evaluation of Post Core Decompression Changes in Avascular Necrosis of Hip. *J. of Clinical and Diagnostic Research.* 2015;9(12):4–8. doi: 10.7860/JCDR/2015/13995.6967
3. Zivčić-Cosić S. The role of core decompression for the treatment of femoral head avascular necrosis in renal transplant recipients. *Acta Medica Croatica.* 2012;66(2):76–80.
4. Zhang C. Treatment of femoral head necrosis with free vascularized fibula grafting: a preliminary report. *Microsurgery.* 2005;25(4):305–9. doi: 10.1002/micr.20118
5. Zhang L. Model establishment, MRI and pathological features of early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbit. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2015;29(10):1240–3.
6. Zhang X. Early failures of porous tantalum osteonecrosis implants: a case series with retrieval analysis. *Int orthopaedics.* 2016;40(9):1827–34. doi: 10.1007/s00264-015-3087-x
7. Zhang Y. Morphology and immunohistochemistry of traumatic and non-traumatic necrosis of the femoral head. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2010;24(1):17–22.
8. Zhao D. Comparison of total hip replacement and transplantation of vascularized bone graft in treating late ischemic necrosis of the femoral head. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2005;19(9):700–2.
9. Zhao JJ. MicroRNA-145 Mediates Steroid-Induced Necrosis of the Femoral Head by Targeting the OPG/RANK/RANKL Signaling Pathway. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159805. doi: 10.1371/journal.pone.0159805
10. Zheng L. The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head. *PloS One.* 2014;9(2):e87583. doi: 10.1371/journal.pone.0087583
11. Zhou GQ. Reconstruction of the biomechanical transfer path of femoral head necrosis: a subject-specific finite element investigation. *Computers in Biology and Medicine.* 2014;52:96–101. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.04.002

УДК 615.322

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-75-80



Определение профиля антоцианов и оптимальных параметров их экстрагирования из плодов шикши черной *Empetrum nigrum*

С.Г. Пономарчук¹, А.А. Саликова¹, Н.В. Плаксен¹, Л.В. Устинова¹, В.П. Григорчук²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии, Владивосток, Россия

Цель исследования – определение профиля антоцианов и оптимальных параметров их экстрагирования из плодов шикши черной. **Материалы и методы.** Объектами исследования служили высушенные плоды шикши черной. Для идентификации антоцианов плодов шикши черной использовали tandem ВЭЖХ и масс-спектрометрии, количественное содержание антоцианов в плодах шикши определяли с помощью дифференциальной спектрофотометрии. **Результаты.** Экспериментально определено содержание в плодах: дельфинидина, цианидина, петунидина, пеонидина, мальвидина. Основными антоцианами плодов шикши являются цианидин-3-галактоза (33,068%), дельфинидина-3 галактоза (21,733%), мальвидин-3-галактоза (15,374%). Экспериментальный подбор оптимальных параметров экстракции позволил определить необходимые условия для предельного извлечения антоцианов из сырья. Установлено, что максимальное количество антоцианов из плодов шикши извлекается при следующих условиях: экстрагент – спирт этиловый 70%-ный, содержащий кислоту хлористоводородную; вес навески 1,0 г; размер частиц сырья 1,0 мм; соотношение сырья и экстрагента 1:70; время экстракции 90 минут. **Заключение.** В плодах *Empetrum nigrum*, собранных в Камчатском крае, было идентифицировано 8 антоцианов, содержание антоцианов в сухих плодах шикши черной составило $5,65 \pm 0,04\%$.

Ключевые слова: шикша черная, *Empetrum nigrum*, плоды, антоцианы, цианидин, дельфинидин, пеонидин, мальвидин, петунидин

Поступила в редакцию 16.03.22. Получена после доработки 22.06.22. Принята к печати 27.06.22

Для цитирования: Пономарчук С.Г., Саликова А.А., Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Григорчук В.П. Определение профиля антоцианов и оптимальных параметров их экстрагирования из плодов шикши черной *Empetrum nigrum*.

Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;3:75–80. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-75-80

Для корреспонденции: Пономарчук Светлана Григорьевна – старший преподаватель кафедры фармации Тихоокеанского медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-1060-249X; тел.: +7 (924) 131-17-07; e-mail: ponomarchuk.60@mail.ru

Determination of the anthocyanine profile and optimal parameters of their extraction from *Empetrum nigrum* fruits

S.G. Ponomarchuk¹, A.A. Salikova¹, N.V. Plaksen¹, L.V. Ustinova¹, V.P. Grigorchuk²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Vladivostok, Russia

Aim. To determine the profile of anthocyanins and optimal parameters of their extraction from *Empetrum nigrum* fruits. **Materials and methods.** Anthocyanins contained in the dried fruits of *Empetrum nigrum* were identified using HPLC and mass spectrometry. The anthocyanin content was determined using differential spectrophotometry. **Results.** *Empetrum nigrum* fruits were found to contain the following substances: delphinidin, cyanidin, petunidin, peonidin, and malvidin. The main anthocyanins comprised cyanidin-3-galactose (33.068%), delphinidin-3-galactose (21.733%), and malvidin-3-galactose (15.374%). The necessary conditions for the maximum extraction of anthocyanins from *Empetrum nigrum* fruits were established to be as follows: the use of 70% ethyl alcohol containing hydrochloric acid as an extractant; a sample weight of 1.0 g; a particle size of 1.0 mm; the 1:70 ratio of raw materials and extractant; an extraction time of 90 min. **Conclusions.** The *Empetrum nigrum* fruits grown in the Kamchatka region were found to contain eight anthocyanins were identified. The anthocyanin content comprised $5.65 \pm 0.04\%$.

Keywords: black crowberry, *Empetrum nigrum*, fruits, anthocyanins, cyanidin, delphinidin, peonidin, malvidin, petunidin

Received 16 March 2022. Revised 22 June 2022. Accepted 27 June 2022

For citation: Ponomarchuk S.G., Salikova A.A., Plaksen N.V., Ustinova L.V., Grigorchuk V.P. Determination of the anthocyanine profile and optimal parameters of their extraction from *Empetrum nigrum* fruits. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:75–80. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-75-80

Corresponding author: Svetlana G. Ponomarchuk, senior lecturer of the Department of Pharmacy Pacific State Medical University (2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia Federation); ORCID: 0000-0002-1060-249X, phone: +7 (924) 131-17-07; e-mail: ponomarchuk.60@mail.ru

Фитопрепараты на основе антоцианов являются перспективными для снижения риска развития сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, ожирения и диабета [1], поэтому исследование уникальных и малоизученных в фармакологическом аспекте

антоциансодержащих дальневосточных растений является оправданным поиском дополнительных средств для предупреждения вышеназванных состояний. К таким растениям можно отнести вечнозеленый стелющийся кустарничек голарктических и арктических

областей семейства вересковых, с круглыми плодами и листьями, похожими на хвоинки – шикшу черную *Empetrum nigrum* [2].

Шикша (водяника, вороника) дикорастущее ягодное растение, хорошо приспособленное к местным условиям, формирует ягоды черного цвета, в которых содержится многокомпонентный комплекс вторичных соединений: антоцианы, флавоноиды, углеводы, эфирное масло, тритерпеновые сапонины, кумарины, дубильные вещества, витамин С, фенолкарбоновые кислоты [2, 3]. Антоцианы или антоцианины (водорастворимые гликозиды антоцианидинов) относятся к флавоноидам, находятся в вакуолях, представляют собой водорастворимые пигменты, придающие плодам черную окраску [4, 5].

Антиоксидантное, противовоспалительное и сосудукрепляющее действие плодов шикши черной подтверждено в доклинических и клинических исследованиях. Они способны понижать уровень глюкозы в крови, проявляют противогрибковую и антимикробную активность [6, 7].

В результате исследования фармакотерапевтической эффективности сока из плодов шикши черной подтвержден значительный потенциал его компонентов для предотвращения сосудистых нарушений при аллоксановом диабете [8]. Однако дальнейшее изучение фармакологических эффектов антоцианов ограничено ввиду отсутствия данных об условиях их выделения из нативного лекарственного сырья.

Цель настоящей работы состояла в определении профиля антоцианов и оптимальных параметров их экстрагирования из плодов шикши черной.

Материалы и методы

Объектами исследования служили высушенные плоды шикши черной. Заготовка плодов произведена в 2021 году на полуострове Камчатка в период созревания. Установлена подлинность и доброкачественность трех партий сырья. Ягоды шикши водянистые, слегка кислые, имеют вязущий вкус, pH сока составляет 4,5.

Сочные плоды шикши черной содержат высокое количество воды, обеспечивающее высокий уровень биохимических процессов, поэтому сушили их быстро, с частым перемешиванием, при температуре 60–80 °C [9]. В сухих плодах определяли аналитическую влажность [10].

Для исследования профиля антоцианов использовали сухие плоды шикши черной. Измельченный материал (1,0 г) экстрагировали 2 мл 70% метиловым спиртом с добавлением 2% муравьиной кислоты в течение 30 минут на ультразвуковой бане, затем выдерживали в темноте при комнатной температуре. Через 20 часов полученные экстракты центрифугировали (15 000 g, 10 мин) и фильтровали через 0,45 мкм фильтр (нейлон, Millipore, Bedford, MA, USA). Аликвоту 1 мкл использовали для аналитической хроматографии. Высокоэффективную жидкостную хроматографию

(ВЭЖХ) проводили на хроматографе 1260 Infinity (Agilent, США) с системой насосов высокого давления Quaternary Pump G1311C, автоинжектором G1329B, термостатом колонок G1316A и детектором на диодной матрице G1315D. Для разделения компонентов экстрактов использовали хроматографическую колонку с обращенной фазой Zorbax C18 (150×2,1 мм, 3,5 мкм, Agilent, США). Подвижная фаза состояла из растворов муравьиной кислоты (1%) в деионизированной воде (А) и в ацетонитриле (Б). Элюирование проводили при температуре 40 °C с постоянной скоростью потока растворителей 0,2 мл/мин с использованием следующего градиента: 0% Б, 0–5 мин; 0–20% Б, 5–35 мин; 20–40% Б, 35–50 мин [11]. Длина волны детектирования составила 520 нм. УФ-спектры записывали в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм.

Для идентификации антоцианов использовали tandem ВЭЖХ и масс-спектрометрии (МС) Bruker HCT ultra PTM Discovery System (Bruker Daltonik, GmbH, Германия). Масс-спектрометрический сигнал записывали в режиме ионизации электрораспылением и регистрации положительных ионов в диапазоне значений m/z 100–800. Тандемную масс-спектрометрию проводили в автоматическом режиме при напряжении фрагментации 1 В.

Для определения содержания суммы антоцианов в плодах шикши черной была взята за основу фармакопейная методика стандартизации плодов аронии черноплодной по содержанию антоцианинов [9].

На процесс экстракции оказывают влияние множество факторов [12], поэтому экспериментально, эмпирически определяли оптимальные параметры извлечения антоцианов: экстрагент, соотношение сырья и экстрагента, размер частиц, время экстракции.

Наиболее подходящими экстрагентами для антоцианов являются полярные растворители (водно-спиртовые растворы) и подкислители [12]. Степень измельчения сырья также оказывает влияние на полноту экстрагирования, при этом диффузионные процессы обеспечиваются выбором оптимального размера частиц [13].

Экстракция при нагревании способствует деградации антоцианов [11]. Извлечение проводили этиловым спиртом в кислой среде (1% соляная кислота) при постоянном перемешивании, без нагрева (при комнатной температуре).

Количественное определение антоцианов в плодах шикши черной определяли по следующей методике: 1,0 г сырья (точная навеска), измельченного до размера частиц, проходящего сквозь сито 1 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 70 мл свежеприготовленного спирта этилового 70%-го, содержащего раствор хлористоводородной кислоты (к 100 мл 70% этанола приливают по каплям 1,0 мл концентрированной хлористоводородной кислоты). Извлечение антоцианов проводят при комнатной температуре в течение 90 мин при постоянном перемешивании. Полученный экстракт фильтровали

через бумажный фильтр в колбу темного стекла (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора А, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор Б).

Оптическую плотность раствора Б измеряют на спектрофотометре при длине волны 534 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют спирт 70%-ный, содержащий хлористоводородную кислоту.

Количественное содержание антоцианов в исследуемых образцах рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{A \times 70 \times 25 \times 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a \times 1 \times (100 - W)},$$

где А – оптическая плотность раствора Б;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения цианидин-3-О-гликозида при длине волны 534 нм, равный 100;

а – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %

Результаты экспериментов статистически обработаны согласно требованиям ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ XIV издания с использованием критерия Стьюдента (t) и с расчетом средних арифметических и доверительного интервала ($\bar{x} \pm \Delta x$), стандартного отклонения (s) и относительной ошибки методов количественного определения (ϵ) [9].

Результаты исследования

Полученное извлечение анализировали с использованием аналитического оборудования ЦКП «Биотехнология и генетическая инженерия» ФНЦ Биоразнообразия ДВО РАН. ВЭЖХ-УФ профиль извлечения, записанный при $\lambda = 520$ нм (рис. 1 а), показал наличие 8 компонентов, характеризующихся как антоцианы. Идентификацию компонентов проводили путем сравнения полученных данных: последовательности элюирования компонентов, УФ- и МС-параметров (рис. 1, табл. 1) с ранее опубликованными для семейства *Empetrum* [14].

Для определения оптимальных параметров извлечения антоцианов из плодов шикши были выбраны экстрагенты следующей концентрации: спирт этиловый 40, 70 и 95%. Результаты эксперимента показывают целесообразность использования спирта этилового 70% (табл. 2)

Для определения соотношения сырья и экстрагента использовали различные количества этанола при постоянном весе навески (1,0 г) (табл. 3).

Изучение степени измельченности плодов шикши показывает, что максимальная экстракция антоцианов происходит при размерах частицы, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм (табл. 4).

Извлечение антоцианов из плодов шикши проводилось без нагревания, при постоянном перемешивании в течение 60, 90 и 120 минут.

Результаты исследования показывают, что максимальная экстракция антоцианов из плодов шикши происходит в течение 90 минут (табл. 5).

В результате проведенных экспериментов установлены оптимальные условия экстракции антоцианов из плодов шикши черной: экстрагент – спирт этиловый 70%, размер частиц 1,0 мм, соотношение сырья и экстрагента 1:70, время экстракции 90 минут.

Количественное содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-гликозид в плодах шикши черной составляет $5,65 \pm 0,04\%$ (табл. 6).

Обсуждение полученных данных

Антоцианы, содержащиеся в кожуре плодов шикши, активно препятствуют окислительному стрессу клеток организма, снижают перекисное окисления липидов, уменьшают проницаемость и хрупкость капилляров и укрепляют мембраны, обладают гипогликемической и гиполипидемической активностью [5, 6].

В экспериментах использовали экстракционные методы выделения антоциановых комплексов как наиболее информативные. Получение окрашенных форм

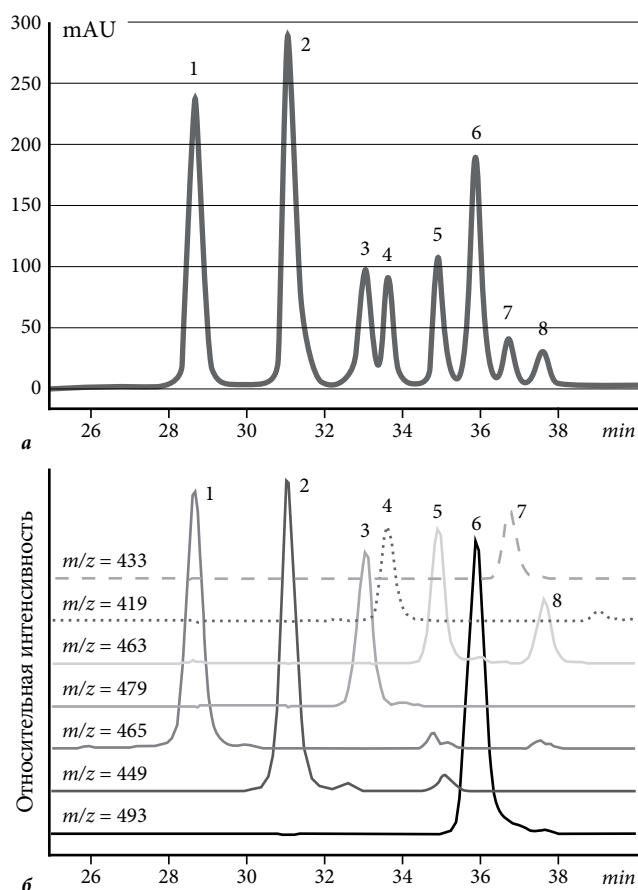


Рис. 1. Профили ВЭЖХ-анализа метанольных экстрактов антоцианов плодов шикши черной: а – ВЭЖХ-УФ-профиль, зарегистрированный при длине волны детектирования $\lambda = 520$ нм; б – ВЭЖХ-МС-хроматограммы по выбранным ионам $[M]^+$. Нумерация пиков соответствует представленной в таблицах.

Таблица 1

Список основных антоцианов, идентифицированных в плодах шикши черной методом ВЭЖХ-УФ-МС

№ пика	$t_{уд}$, мин.	λ_{max} , нм	$[M]^+$, m/z	МС/МС-фрагментация, m/z	Идентификация
1	28,8	522	465	303	дельфинидин-3-галактозид
2	31,1	514	449	287	цианидин-3-галактозид
3	33,1	525	479	317	петунидин-3-галактозид
4	33,7	515	419	287	цианидин-3-арабинозид
5	34,9	516	463	301	пеонидин-3-галактозид
6	35,9	525	493	331	мальвинидин-3-галактозид
7	36,7	518	433	301	пеонидин-3-арабинозид
8	37,6	527	463	331	мальвинидин-3-арабинозид

Таблица 2

Влияние концентрации этилового спирта на выход антоцианов из плодов шикши черной

Экстрагент	Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид, %
Спирт этиловый 40%	$4,26 \pm 0,05$
Спирт этиловый 70%	$4,61 \pm 0,01$
Спирт этиловый 95%	$3,64 \pm 0,02$

Таблица 3

Результаты эксперимента при изменении навески сырья, объема экстрагента

Соотношение навески и экстрагента	Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид, %
1:20	$4,31 \pm 0,01$
1:30	$4,51 \pm 0,01$
1:50	$4,67 \pm 0,01$
1:70	$4,83 \pm 0,03$
1:100	$4,46 \pm 0,02$

Таблица 4

Влияние размеров частиц сырья на выход антоцианов

Размер частиц сырья	Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид, %
0,5 мм	$2,09 \pm 0,01$
1,0 мм	$4,63 \pm 0,01$
2,0 мм	$1,67 \pm 0,04$

Таблица 5

Результаты продолжительности экстракции изучаемого сырья

Время экстракции	Содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид, %
60 минут	$3,91 \pm 0,02$
90 минут	$5,64 \pm 0,04$
120 минут	$4,80 \pm 0,02$

Таблица 6

Характеристика результатов определения количественного содержания антоцианов в плодах шикши черной в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид с учетом наиболее оптимальных условий

Исследуемый объект	n	f	$\bar{x}$, %	s	s^2	P , %	$t(P, f)$	Δx	ε , %
Плоды шикши черной	5	4	5,65	0,0284	0,0008087	95	2,78	0,04	0,62

антоцианов зависит от кислотности создаваемой среды ($\text{pH} \leq 1$). В сильноокислых растворах антоцианы находятся в окрашенной флавилиевой форме, при повышении pH флавилиевая форма переходит в малоустойчивую бесцветную форму псевдооснования. Именно окрашенные антоцианы проявляют высокую антиоксидантную активность [14].

Для разделения смесей и идентификации антоцианов использовали тандем ВЭЖХ и масс-спектрометрии.

Из 20 наиболее известных антоцианидинов наиболее широко распространены: пеларгонидин, цианидин, дельфинидин и мальвидин.

В плодах шикши преобладают компоненты цианидинового ($33,068\% \pm 7,889\%$), мальвидинового ($15,374\% \pm 1,640\%$) и дельфинидинового ($21,733\%$) ряда, также обнаружены в незначительных количествах компоненты пеонидина ($8,641\% \pm 2,504\%$) и петунидина ($9,150\%$).

Для определения суммарного содержания антоцианов в исследуемых образцах использовали спектрофотометрический метод с пересчетом на цианидин-3-глюкозид ($5,65 \pm 0,04\%$). Во избежание гидролиза гликозидных связей в процессе экстракции не допускается нагревание экстрагента. Полученный экстракт наряду с мономерными антоцианами также содержит их полимерные формы. Дифференциальный спектрофотометрический метод применяется для определения именно мономерных антоцианов в сырье [14].

Окрашенные флавилиевые формы антоцианов, устойчивые в сильноокислой среде, определяли при длине волны 534 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Изучение оптимальных параметров экстрагирования антоцианов подтверждает специфичность их для каждого вида сырья. В работе были изучены некоторые технологические параметры выхода антоцианов из плодов шикши. Лучшим экстрагентом является водно-спиртовая смесь с содержанием спирта этилового 70% при соотношении сырье/экстрагент 1:70.

Оптимальным является измельчение плодов до размера частиц, проходящих сквозь сито диаметром 1 мм. Более крупные частицы сырья содержат мелкие семена, которых в плодах (ягодообразной многокосточковой костянке) от 6 до 11 штук. При измельчении сырья до частиц размером 0,5 мм в процессе экстракции растительного материала происходит разрушение клеток балластных веществ и дальнейшее их набухание [6]. Наиболее результативной является экстракция антоцианов из плодов шикши на протяжении 90 минут. Более продолжительное время экстракции способствует набуханию нестабильных и реакционноспособных антоциановых пигментов [14].

Выводы

В плодах шикши черной содержатся следующие компоненты антоцианов: дельфинидин-3-галактозид ($21,733\%$), цианидин-3-галактозид ($33,068\%$),

петунидин-3-галактозид ($9,150\%$), цианидин-3-арабиноза ($7,889\%$), пеонидин-3-арабиноза ($2,504\%$), мальвидин-3-галактозид ($15,374\%$), пеонидин-3-арабиноза ($2,504\%$), мальвидин-3-арабиноза ($1,640\%$).

Экспериментально найдены оптимальные условия экстракции антоцианов из плодов шикши черной: экстрагент – этанол 70%-ный; навеска 1,0 г; размер частиц 1,0 мм; соотношение сырья и экстрагента 1:70; время экстракции 90 минут.

Определено содержание антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид в плодах шикши черной – $5,65 \pm 0,04\%$.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СГП, ААС, ВПП

Сбор и обработка материала – СГП, ААС

Статистическая обработка – СГП, НВП

Написания текста – СГП, ААС, ЛВУ

Редактирование – ЛВУ, ВПП, НВП

Литература / References

1. Колдаев В.М., Кропотов А.В. Антоцианы в практической медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3(85): 24–8. [Koldaev VM, Kropotov AV. Anthocyanins in practical medicine. *Pacific Medical Journal*. 2021;3(85):24–8. (In Russ.)] doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28
2. Андреева Н.В., Малогулова И.Ш. Виды шикши как перспективный источник БАВ в условиях Якутии. *Современные наукоемкие технологии*. 2013;9:51–2. [Andreeva NV, Malogulova ISH. Shiksha species as a prospective source of bas in the conditions of Yakutia. *Modern high technologies*. 2013;9:51–2. (In Russ.)]
3. Юдина В.Ф., Максимова Т.А. *Сезонное развитие растений болот*. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 1993. [Yudina VF, Maksimova TA. *Sезонное razvitiye rasteniy bolot*. Petrozavodsk: Karelskiy nauchnyy centr RAN; 1993. (In Russ.)]
4. Красильникова Л.А., Авксентьева О.А., Жмурко В.В., Садовниченко Ю.А. Биохимия растений. Ростов н/Д: Феникс, Харьков: Торсинг, 2004. [Krasilnikova LA, Avksenteva OA, Zhmurko VV, Sadovnichenko YuA. *Biohimiya rasteniy*. Rostov n/D: Feniks, Xarkov: Torsing; 2004. (In Russ.)]
5. Ким И.В., Волков Д.И., Захаренко В.М., Захаренко А.М., Голохваст К.С., Клыков А.Г. Состав и содержание антоцианов в диетических сортах картофеля (*Solanum tuberosum* L.), перспективных для выращивания и селекции в условиях Дальнего Востока России. *Сельскохозяйственная биология*. 2020; 55(5):995–1003. [Kim IV, Volkov DI, Zakharenko VM, Zakharenko AM, Golohvast KS, Klykov AG. Composition and quantification of antocians in healthy-diet potato (*Solanum tuberosum* L.) varieties for growing and selection in the Russian far East. *Selskokhozyaystvennaya biologiya*. 2020; 55(5):995–1003 (In Russ.)] doi: 10.15389/agrobiologiya.2020.5.995gru
6. Яковлева К.М., Кириллина К.С. Лекарственные растения в традиционной медицине эвенков Якутии. *Современная научная мысль*. 2021;5:169–76. [Yakovleva KM, Kirilina KS. Herbs in traditional medicine of evenks of Yakutia. *Sovremennaya nauchnaya mysl*. 2021; 5:169–76. (In Russ.)] doi: 10.24412/2308-264X-2021-5-169-176

7. Park SY, Lee SP. Effectiveness of crowberry on plasma total antioxidant status, lipid profile and homocysteine. *J Food Nutr Res.* 2013;1(4):37–41.
8. Плаксен Н. В., Устинова Л.В., Пономарчук С.Г., Логунова Л.Н., Ли О.Н., Мотлукх Е.А. Биохимические маркеры влияния сока шикши черной (*Empetrum nigrum*) на течение аллоксанового диабета *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;3(85):59–62. [Plaksen NV, Ustinova LV, Ponomarchuk SG, Logunova LN, Li ON, Motlukh EA. Biochemical markers influence of black shiksha juice (*Empetrum nigrum*) on the process of alloxan diabetes. *Pacific Medical Journal.* 2021;3(85):59–62. (In Russ.)] doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-59-62
9. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii XIV izdaniya (In Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (Accessed October 9, 2021).
10. Щеколдина З.Н., Кизим Н.Ф. Влияние внешних факторов на извлечение антоцианов и дубильных веществ из плодов боярышника. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки.* 2017;3:42–9. [Shchekoldina ZN, Kizim NF. Influence of the external factors on the extraction of anthocyanins and tannins from Hawthorn fruits. *Izvestiya Tulsogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki.* 2017;3:42–9. (In Russ.)]
11. Дейнека В.И., Олейниц Е.Ю., Павлов А.А., Михеев А.Ю., Шелепова О.В., Волкова О.Д., Хлебникова Е.И. Определение антоцианов плодов некоторых растений рода *Ribes* методами обращенно-фазовой ВЭЖХ и гидрофильной хроматографии. *Химия растительного сырья.* 2020;1:81–8. [Deineka VI, Oleinits EYu, Pavlov AA, Mikheev AYU, Shelepova OV, Volkova OD, Khlebnikova EI. Determination of anthocyanins of fruits of some plants of the genus *ribes* by reversed-phase HPLC and hydrophilic interaction chromatography (HILIC). *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya,* 2020;1:81–8. (In Russ.)] doi: 10.14258/jcprm.2020016331
12. Саласина Я. Ю. Калинкин Д.А., Дейнека В.И., Дейнека Л.А. Некоторые закономерности экстракции антоцианов из растительных источников. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология.* 2020;10(4):691–9. [Salasina YYu, Kalinikin DA, Deineka VI, Deineka LA. Some regularities in the process of anthocyanin extraction from vegetable sources. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology.* 2020;10(4):691–9. (In Russ.)] doi: 10.21285/2227-2925-2020-10-4-691-699
13. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Некоторые особенности экстрагирования лекарственного растительного сырья (часть I). *Вестник фармации.* 2006;4(34):62–72. [Dubashinskaya NV, Khishova OM, Shimko OM. Some features of extraction of vegetable matter. *Vestnik farmatsii.* 2006;4(34):62–72. (In Russ.)]
14. Ogawa K. et al. Anthocyanin composition and antioxidant activity of the crowberry (*Empetrum nigrum*) and other berries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2008;56(12):4457–62.

УДК 40.62:616-091.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-81-84



Конечно-элементный анализ влияния внутричерепных кровоизлияний на посмертную краниоэнцефальную температуру

Г.В. Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Цель исследования: оценка степени локального влияния внутричерепных кровоизлияний различных типов на посмертную краниоэнцефальную температуру методом конечно-элементного моделирования посмертного температурного поля головы. **Материалы и методы.** С помощью приложения ELCUT 6.5 на основе метода конечных элементов осуществлено моделирование геометрии и посмертного теплообмена анатомических структур головы человека при отсутствии и наличии оболочечных и внутримозговых кровоизлияний. **Результаты.** Разработана двумерная конечно-элементная модель нахождения посмертного температурного поля головы при различных внутричерепных кровоизлияниях в условиях конвективного теплообмена с воздушной средой. Доказано отсутствие существенного непосредственного влияния внутричерепных кровоизлияний на краниоэнцефальную температуру. **Заключение.** Краниоэнцефальная температура может использоваться для определения давности смерти при наличии любых внутричерепных кровоизлияний. Для исключения ошибок, связанных с возможным умиранием по гипертермическому типу, а также вызванных локальным воздействием внутримозговых кровоизлияний, целесообразно применять краниоэнцефальную температуру для определения давности наступления смерти только после ее снижения менее 36 °C.

Ключевые слова: давность наступления смерти, метод конечных элементов, внутричерепные кровоизлияния, краниоэнцефальная температура

Поступила в редакцию: 03.03.22. Получена после доработки 14.07.22. Принята к печати 17.07.22.

Для цитирования: Недугов Г.В. Конечно-элементный анализ влияния внутричерепных кровоизлияний на посмертную краниоэнцефальную температуру. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:81–84. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-81-84

Для корреспонденции: Недугов Герман Владимирович – д-р мед. наук, доцент кафедры судебной медицины Самарского государственного медицинского университета (443099, Самара, ул. Чапаевская, 89); ORCID: 0000-0002-7380-3766; тел. +7 (929) 701-94-93; e-mail: nedugovh@mail.ru

Finite element analysis of the effect of intracranial hemorrhages on postmortem cranioencephalic temperature

G.V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Aim. To assess the local influence of intracranial hemorrhages of various types on postmortem cranioencephalic temperature by means of finite element modeling of the postmortem temperature field of the head. **Methods.** The geometry and postmortem heat exchange of human head anatomical structures were simulated using the ELCUT 6.5 software application based on the finite element method, both in the absence and presence of meningeal and intraventricular hemorrhages. **Results.** A two-dimensional finite element model for determining the postmortem temperature field of the head in the presence of various intracranial hemorrhages under the conditions of convective heat exchange with the air was developed. The absence of a significant direct effect of intracranial hemorrhages on cranioencephalic temperature was confirmed. **Conclusions.** Cranioencephalic temperature can be used to determine the postmortem interval in the presence of any intracranial hemorrhages. In order to exclude errors associated with possible hyperthermic death, as well as those caused by local exposure to intraventricular hemorrhages, cranioencephalic temperature should be used to determine the postmortem interval only after its reduction to values lower than 36 °C.

Keywords: postmortem interval, finite element method, intracranial hemorrhages, cranioencephalic temperature

Received 03 March 2022. Revised 14 July 2022. Accepted 14 July 2022

For citation: Nedugov G.V. Finite element analysis of the effect of intracranial hemorrhages on postmortem cranioencephalic temperature. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:81–84. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-81-84

Corresponding author: German V. Nedugov, MD, Assoc. Prof. of the Department of Forensic Medicine of the Samara State Medical University (89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-7380-3766; phone: +7 (929) 701-94-93; e-mail: nedugovh@mail.ru

Термометрическое определение давности наступления смерти (ДНС) характеризуется большим разнообразием реализующих его методов, отличающихся по структуре лежащих в их основе математических моделей охлаждения трупа и локализации

диагностических точек [1, 2]. Одним из наиболее востребованных методов определения ДНС по-прежнему остается метод, предложенный немецким судебным медиком С. Henssge, основанный на измерении краниоэнцефальной температуры (КЭТ) [3].

Для его реализации на практике необходимо однократно измерить КЭТ трупа и температуру внешней среды, а также оценить начальную КЭТ в момент наступления смерти, значение которой согласно рекомендациям С. Henssge следует принимать равным 37,2 °C [3].

В норме начальное (прижизненное) температурное поле головного мозга приближенно является стационарным и однородным за исключением его поверхностного слоя, в котором наблюдается монотонное снижение КЭТ [4, 5]. Однако при наличии травматических и нетравматических внутримозговых кровоизлияний (ВЧК), температурное поле головного мозга уже при жизни перестает быть однородным за счет локального повышения температуры в их области [6, 7]. Поэтому наличие ВЧК, как и иных церебральных повреждений, считается противопоказанием для использования КЭТ в целях определения ДНС.

Между тем степень влияния ВЧК различных типов на посмертную динамику КЭТ до сих пор не изучена. В первую очередь это было связано со сложностями сбора эмпирических данных. Однако в настоящее время указанная задача может быть решена с помощью компьютерного моделирования, основным инструментом которого, позволяющим численно подтверждать или опровергать теоретические выкладки практически во всех областях науки, является метод конечных элементов.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилась оценка степени локального влияния ВЧК различных типов на посмертную КЭТ методом конечно-элементного моделирования посмертного температурного поля головы.

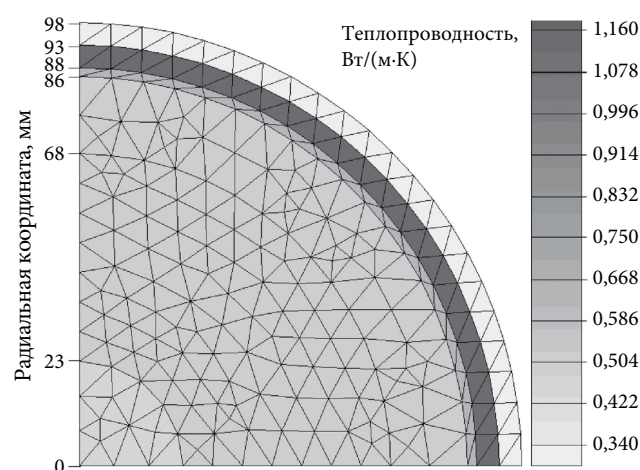


Рис. 1. Геометрическая модель головы с построенной сеткой конечных элементов и последовательным указанием по направлению от точки начала координат до внешнего ребра модели границ следующих слоев: внутримозгового кровоизлияния, глубинных отделов мозга с однородной температурой, поверхностного слоя мозга с монотонным снижением температуры, ликвора субарахноидального пространства, черепа и кожно-апоневротического слоя.

Материалы и методы исследования

Методологический дизайн исследования представляет собой сравнительное двумерное конечно-элементное моделирование посмертного температурного поля головы при наличии и отсутствии ВЧК различных типов, выполненное с использованием приложения ELCUT 6.5.

Геометрию интактного мозгового отдела головы из-за ее осевой симметрии представляли в виде квадранта, проходящего через центр многослойной полусферы сечения с равномерным распределением четырех однородных слоев: кожно-апоневротического лоскута, костей свода черепа, ликвора субарахноидального пространства и головного мозга (рис. 1). Толщину, плотность, теплопроводность и теплоемкость указанных анатомических слоев головы, а также теплофизические параметры крови задавали согласно установленным данным, опубликованным в специальной литературе [4, 5, 8]. Построение сетки конечных элементов осуществляли в соответствии с описанной ранее методикой [8]. При нахождении начального температурного поля на метках ребер конечно-элементной модели (КЭМ) задавали значения температуры, присущие интактным тканям головы при температуре поверхности кожи 31 °C [4, 5, 8]. Начальную температуру глубинных отделов мозга принимали, как и в рамках феноменологической модели С. Henssge, равной 37,2 °C. В целях моделирования локальной гипертермии в зоне ВЧК для оболочечных и внутрижелудочковых кровоизлияний начальную температуру задавали на 2 и 1,2 °C выше таковой соответствующих локализаций интактного мозга.

При моделировании ВЧК учитывали их внутрижелудочковую и оболочечную локализацию. К оболочечным относили субарахноидальные, эпи- и субдуральные кровоизлияния толщиной 2 мм, занимающие всю конвексимальную поверхность головного мозга. Для этого в исходной геометрической модели изменяли теплофизические свойства ликвора на параметры крови. Двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние объемом 25 см³ моделировали путем создания в глубоком слое мозга исходной расчетной области дополнительного полусферического блока с теплофизическими параметрами крови радиусом 23 мм.

После геометрической и физической идеализации задачи в каждом случае находили прижизненное температурное поле головы, которое затем задавали в качестве начального условия посмертного теплообмена. После этого находили посмертное температурное поле головы при наличии двусторонних конвексимальных оболочечных кровоизлияний толщиной 2 мм, а также двусторонних внутрижелудочковых кровоизлияний суммарным объемом 25 см³. При этом актуальный расчетный посмертный период принимали равным 24 ч с шагом интегрирования в 600 с.

На всех этапах решения задачи задавали отсутствие в КЭМ внутренних и внешних источников тепловыделения, а также отсутствие тепловых потоков на метках ребер основания мозга и плоскости симметрии. На внешнем ребре КЭМ задавали конвективный теплообмен с воздушной средой при отсутствии контакта с другими физическими телами, протекающий при постоянной внешней температуре по закону Ньютона – Рихмана. Отладка КЭМ теплообмена интактного мозга показала максимальное соответствие ее температурного поля термограммам феноменологической модели С. Henssge при условии задания на внешнем ребре конвективного теплообмена с коэффициентом теплоотдачи, равным $6 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \cdot \text{К})$. Поэтому моделирование посмертного теплообмена головы при наличии всех типов ВЧК проводили с использованием данного значения коэффициента конвективной теплоотдачи. Во всех моделях под КЭТ понимали температуру в точке начала координат (радиальная и угловая полярные координаты равны нулю).

Результаты

Анализ картины посмертного температурного поля показал, что наличие двусторонних конвексительных оболочечных кровоизлияний само по себе никак не влияет на КЭТ. Термограммы в точках начала координат с наличием оболочечных кровоизлияний и при их отсутствии полностью совпадали. Для объяснения данного явления во всех геометрических моделях были проведены контуры интегрирования, направленные от центра начала координат к внешнему ребру. Термограмма вдоль контура интегрирования при наличии оболочечных кровоизлияний отличалась от термограммы интактного мозга только в начале процесса охлаждения и только на уровне локализации кровоизлияний (участок с радиальной координатой от 70 до 93 мм). Затем зона кровоизлияний быстро остывала и уже через час после смерти термограммы вдоль интегрирующих контуров обеих КЭМ полностью совпадали (рис. 2). Увеличение толщины конвексительного оболочечного кровоизлияния до 8 мм не оказывало какого-либо существенного влияния на температурное поле головы.

В отличие от оболочечных, внутрижелудочковые кровоизлияния сопровождалось значительным повышением температуры в точке начала координат. Однако, несмотря на повышенную начальную КЭТ, охлаждение глубоких отделов мозга протекало с плохо выраженным температурным плато, вследствие чего уже через час после смерти термограммы в точке начала координат при наличии и отсутствии внутрижелудочковых кровоизлияний совпадали (рис. 2).

Таким образом, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний объемом до 25 см^3 влияет на динамику КЭТ лишь в первый час после наступления смерти и то при условии повышения ее начальной величины. В последующем кривые охлаждения глубоких отделов

мозга при наличии внутрижелудочковых кровоизлияний не отличаются от таковых с их отсутствием.

Обсуждение

Проведенное исследование показало ограниченное по времени (до 1 ч после наступления смерти) и сугубо локальное влияние оболочечных ВЧК на температурное поле головы и отсутствие их непосредственного влияния на посмертную динамику температуры в диагностической точке начала координат. Наличие внутрижелудочковых кровоизлияний ввиду их локализации непосредственно в области диагностической точки может сопровождаться повышением начальной КЭТ. Однако из-за выраженного градиента температур охлаждение вентрикулярной зоны мозга при этом протекает довольно быстро, вследствие чего уже через час после наступления смерти наличие внутрижелудочковых кровоизлияний на КЭТ существенного влияния также не оказывает.

В целом полученные данные соответствуют таковым для посмертного температурного поля головы при открытой проникающей черепно-мозговой травме с наличием очаговых субарахноидальных кровоизлияний и ушиба мозга [8]. Данное обстоятельство позволяет использовать КЭТ для термометрического определения ДНС при наличии любых ВЧК.

Однако результаты выполненного моделирования будут верны только в том случае, если наличие ВЧК не приведет к умиранию по гипертермическому типу. Такой вариант танатогенеза возможен, поскольку лихорадка является нередким осложнением оболочечных кровоизлияний [7, 9-11]. Поэтому для исключения ошибок определения ДНС, связанных с возможным умиранием по гипертермическому типу, а также вызванных локальным воздействием внутрижелудочковых кровоизлияний, целесообразно применять КЭТ в целях определения ДНС только после ее снижения менее 36°C . После достижения указанного

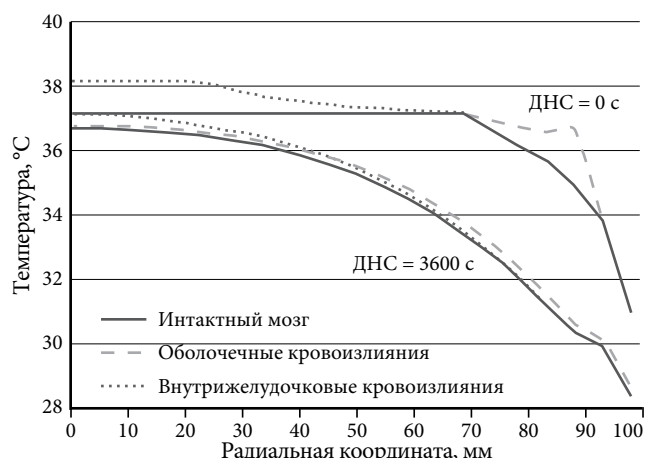


Рис. 2. Термограммы вдоль контуров интегрирования КЭМ интактного мозга и с наличием ВЧК в момент и через 1 ч после наступления смерти при постоянной внешней температуре 10°C .

температурного порога внутрижелудочковые кровоизлияния не являются противопоказанием к термометрическому определению ДНС по методу С. Henssge, а потенциальное влияние возможных отклонений начальной КЭТ от заданной значительно снижается.

Также посмертная динамика КЭТ при ВЧК, по локализации или объему отличающихся от параметров, заданных в построенной модели, может отличаться от расчетной. Тем не менее данные отличия не будут значимыми, поскольку в рамках выполненного моделирования были заданы размеры и объемы внутрижелудочковых и оболочечных ВЧК, близкие к предельным.

Заключение

1. Методом конечно-элементного моделирования показано отсутствие в условиях конвективного посмертного теплообмена непосредственного влияния конвексительных оболочечных кровоизлияний на посмертную динамику КЭТ.

2. Наличие внутрижелудочковых кровоизлияний может сопровождаться повышением начальной КЭТ. Однако охлаждение глубоких отделов мозга при этом протекает с плохо выраженным температурным плато, вследствие чего уже через час после наступления смерти наличие внутрижелудочковых кровоизлияний на КЭТ существенного влияния не оказывает.

3. КЭТ может использоваться для определения ДНС при наличии любых ВЧК. Для исключения ошибок определения ДНС, связанных с возможным умиранием по гипертермическому типу, а также вызванных локальным воздействием внутрижелудочковых кровоизлияний, целесообразно применять КЭТ в целях определения ДНС только после ее снижения менее 36 °С.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Литература / References

1. Madea B. Methods for determining time of death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016;12(4):451–85. doi: 10.1007/s12024-016-9776-y
2. Laplace K, Baccino E, Peyron PA. Is infrared thermometry suitable for the determination of the time since death based on ear temperature? A comparative study of two measurement methods. *Int J Legal Med.* 2021;135(4):1669–74. doi: 10.1007/s00414-021-02579-y
3. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death. *Forensic Sci Int.* 2007;165(2-3):182–4. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.05.017
4. Zhu L, Diao C. Theoretical simulation of temperature distribution in the brain during mild hypothermia treatment for brain injury. *Med Biol Eng Comput.* 2001;39(6):681–7. doi: 10.1007/BF02345442
5. Nelson DA, Nunneley SA. Brain temperature and limits on transcranial cooling in humans: quantitative modeling results. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;78(4):353–9. doi: 10.1007/s004210050431
6. Oh JY, Jo K, Joo W, Yoo DS, Park H. Temperature Difference between Brain and Axilla according to Body Temperature in the Patient with Brain Injury. *Korean J Neurotrauma.* 2020;16(2):147–56. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e40
7. Addis A, Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Ianosi B, Rass V, Lindner A, Broessner G, Beer R, Pfäusler B, Thomé C, Schmutzhard E, Helbok R. Brain temperature regulation in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients – A multimodal neuromonitoring study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(2):359–68. doi: 10.1177/0271678X20910405
8. Недугов Г.В. Конечно-элементная оценка влияния открытой проникающей черепно-мозговой травмы на посмертное температурное поле головы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(2):125–31. [Nedugov GV. Finite element assessment of the effect of open penetrating craniocerebral trauma on the postmortem temperature field of the head. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health).* 2022;12(2):125–31. (In Russ.)] doi: 10.20340/vmirvz.2022.2.ICTM.1
9. Fischer M, Schiefecker A, Lackner P, Frank F, Helbok R, Beer R, Pfäusler B, Schmutzhard E, Broessner G. Targeted Temperature Management in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review. *Curr Drug Targets.* 2017;18(12):1430–40. doi: 10.2174/1389450117666160703161511
10. Hall A, O'Kane R. The Extracranial Consequences of Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;109:381–92. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.016
11. Bogossian EG, Taccone FS. Fever management in acute brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(2):130–7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000918

УДК 617.7-007.681-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-85-87



Клинические проявления и тактика хирургического лечения злокачественной глаукомы пациентов с псевдофакией

Д.А. Хван

Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Злокачественная глаукома является одной из самых грозных осложнений глазной хирургии, которая ведет к необратимой слепоте. Частота встречаемости после полостных операций с закрытоугольной глаукомой колеблется от 0,4 до 8%. В данной статье описаны факторы риска, клинические проявления и лечение данной патологии.

Ключевые слова: глаукома, злокачественная, витреальный блок, синехии

Поступила в редакцию: 14.04.22. Получена после доработки: 10.06.22. Принята к печати: 20.06.22.

Для цитирования: Хван Д.А. Клинические проявления и тактика хирургического лечения злокачественной глаукомы пациентов с псевдофакией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:85–87. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-85-87

Для корреспонденции: Хван Дмитрий Артурович – врач-офтальмолог диагностического отделения Приморского центра микрохирургии глаза (690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100Е); ORCID: 0000-0003-2221-9145; тел.: +7 (902) 051-97-17; e-mail: jedimagister93@gmail.com

Clinical manifestations and surgical tactics in the treatment of malignant glaucoma in pseudophakia patients

D.A. Khvan

Primorskiy Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Malignant glaucoma is one of the most serious complications of eye surgery, which may progress to permanent blindness. The incidence of malignant glaucoma after eye surgery in patients with angle-closure glaucoma ranges from 0.4 to 8%. The article describes the risk factors and clinical manifestations of this pathology and existing treatment approaches.

Keywords: glaucoma, malignant, vitreous block, synechia

Received 14 April 2022. Revised 10 June 2022. Accepted 20 June 2022

For citation: Khvan D.A. Clinical manifestations and surgical tactics in the treatment of malignant glaucoma in pseudophakia patients. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:85–87. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-85-87

Corresponding author: Dmitry A. Khvan, ophthalmologist of Diagnostic Department, Primorskiy Center of Eye Microsurgery (100e, Borisenko Str., Vladivostok, 690088, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-2221-9145; phone: +7 (902) 051-97-17; e-mail: jedimagister93@gmail.com

Злокачественная глаукома (ЗГ) – мультифакторное заболевание, связанное с повышением давления в задней камере глаза за счет фильтрации внутриглазной жидкости (ВГЖ) в полость стекловидного тела или ретро-витреальное пространство, которое ведет к окклюзии угла передней камеры с формированием органического блока, образованию передних синехий и дальнейшему росту внутриглазного давления (ВГД), достигающему очень высоких цифр – 38–40 и выше мм рт. ст. Данная патология является одной из самых грозных осложнений глазной хирургии, которая ведет к необратимой потере зрения. Частота встречаемости после полостных операций с закрытоугольной глаукомой колеблется от 0,4 до 8% [1–5].

К факторам риска ЗГ относятся осевая гиперметропия, микрофтальм, нанофтальм, женский пол, закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением, длительное применение миотиков, послеоперационный увеит.

Клинические проявления витреального блока: щелевидная или мелкая передняя и задняя камеры глаза; гониосинехии, экссудативная зрачковая мембрана,

образующиеся на фоне асептического воспаления; повышенное внутриглазное давление, не купируемое гипотензивными препаратами; перикорнеальная или смешанная инъекция; болезненность в проекции цилиарного тела; сдвиг рефракции в сторону миопии, на фоне исходной гиперметропии; снижение остроты зрения [6–9].

Консервативное лечение ЗГ подразумевает назначение циклоплегических, гипотензивных и противовоспалительных препаратов, которые необходимы для сдвига кзади иридо-хрусталиковой диафрагмы за счет максимального расслабления цилиарной мышцы и покоя аккомодации, снижения ВГД, уменьшения объема стекловидного тела. Если в течение 3–5 дней положительной динамики не отмечается, необходимо переходить к хирургическому этапу лечения [10].

Ниже представлены клинические наблюдения витреопсевдохрусталиковых блоков после частичной передней витрэктомии.

Наблюдение 1. Женщина, 84 года. Жалобы на ухудшение зрения, появления «пелены» перед взором, сопровождающиеся

болезненными ощущениями левого глаза. Симптоматика развивалась в течение месяца на фоне медикаментозной гипотензивной терапии, назначенной врачом по месту жительства. Ранее пациентке проводились: факоемульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) обоих глаз три года назад, лазерная дисцизия вторичной катаракты обоих глаз два года назад. Из анамнеза: глаукома первичная открытоугольная I A стадия правого глаза, III C стадия левого глаза, гиперметропия слабой степени обоих глаз, артифакция обоих глаз. Гипотензивный режим обоих глаз: дорзоламид 3 раза в сутки, тимолол 1 раз в сутки, биматопрост 1 раз в сутки.

При биомикроскопии: левый глаз раздражен, перикорнеальная инъекция, роговица отечна, передняя камеры мелкая, при гониоскопии угол передней камеры закрыт корнем радужки, визуализируются передние синехии.

Острота зрения справа 0,7 с максимальной коррекцией 0,9, слева 0,05 с максимальной коррекцией 0,3. Внутриглазное давление справа 19 мм рт. ст., слева 36 мм рт. ст. Данные статической компьютерной периметрии соответствуют I и III стадиям глаукомной нейрооптикопатии правого и левого глаз соответственно.

Инструментальные методы. Глубина передней камеры по данным ультразвукового исследования составила 1,8 мм, с выпуклым профилем радужки. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глубина камеры составила 1,86 мм, величина угла передней камеры с виска – 29,32 градуса, с носовой стороны – 25,69 градуса (рис. 1). Переднезадняя ось правого глаза 22,25 мм, левого – 22,13 мм.

Учитывая некупируемое внутриглазное давление левого глаза, на фоне смещения иридопсевдохрусталиковой диафрагмы кпереди и закрытие угла передней камеры, выставлен диагноз – злокачественная глаукома, витреопсевдохрусталиковый блок левого глаза. Было принято решение провести частичную переднюю витрэктомию через проекцию плоской части цилиарного тела портами 25 G с произведением реконструкции угла передней камеры от передних синехий.

Результат лечения. На первые сутки после операции: глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, незначительная взвесь эритроцитов в передней камере, снижение внутриглазного давления левого глаза до 20 мм рт. ст. При гониоскопии открытие угла передней камеры с визуализацией склеральной шпоры и цилиарного тела. По данным ОКТ, глубина передней камеры составила 2,94 мм, величина угла

передней камеры с виска – 46,24 градуса, с носовой стороны – 35,41 градуса (рис. 2). На седьмые сутки после операции: ВГД – 21 мм рт. ст., влага передней камеры прозрачная, при гониоскопии угол остается стабильно открытым. Пациентка остается на динамическом наблюдении.

Наблюдение 2. Женщина, 68 лет. Жалобы на снижение зрения, сопровождающиеся болезненными ощущениями правого глаза. Назначалось лечение гипотензивными лекарственными средствами: пилокарпин 2 раза в сутки, тимолол 2 раза в сутки, бримонидин 3 раза в сутки. Инстилляционная терапия без эффекта. Ранее пациентке проводились: факоемульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы обоих глаз два года назад, лазерная дисцизия вторичной катаракты обоих глаз два года назад, эндовитреальное вмешательство левого глаза два года назад. Из анамнеза: глаукома первичная закрытоугольная III B стадия обоих глаз, артифакция обоих глаз, гиперметропия высокой степени обоих глаз, микрофтальм обоих глаз, амблиопия средней степени обоих глаз. Также известно, что из-за маленького размера глаза были имплантированы по две интраокулярные линзы в каждый глаз.

При биомикроскопии: правый глаз раздражен, перикорнеальная инъекция, передняя камера мелкая, экссудативная зрачковая мембрана, при гониоскопии угол передней камеры прикрыт корнем радужки, визуализируются передние синехии.

Острота зрения справа 0,16 с максимальной коррекцией 0,3, слева 0,16 с максимальной коррекцией 0,2. ВГД справа – 31 мм рт. ст., слева – 17 мм рт. ст. на максимальном режиме. Данные статической компьютерной периметрии соответствуют III стадии глаукомной нейрооптикопатии.

Инструментальные методы. Глубина передней камеры по данным ультразвукового исследования составила 1,6 мм, с выпуклым профилем радужки, визуализируются две заднекамерные ИОЛ. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глубина камеры составила 1,77 мм, величина угла передней камеры с виска – 25,72 градуса, с носовой стороны – 23,48 градуса. Переднезадняя ось правого глаза – 16,1 мм, левого – 16,4 мм (рис. 2).

Учитывая некупируемое внутриглазное давление правого глаза, на фоне смещения иридопсевдохрусталиковой диафрагмы вперед, закрытие угла передней камеры, экссудативной зрачковой мембраны выставлен диагноз – злокачественная глаукома, витреопсевдохрусталиковый блок правого глаза. Было

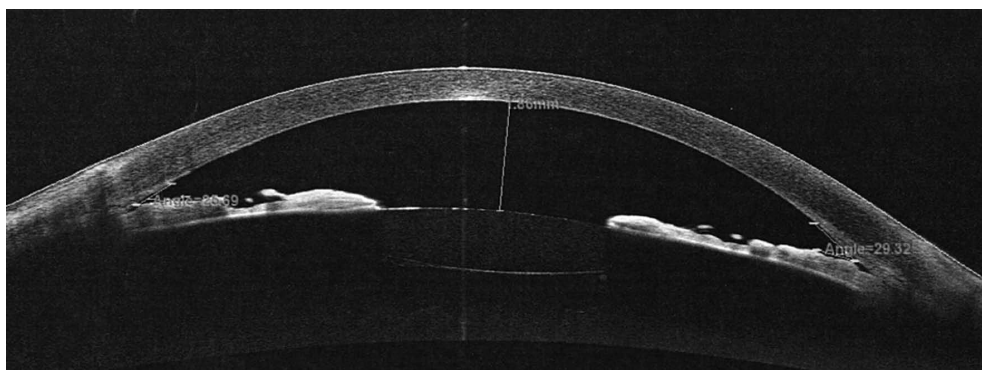


Рис. 1. ОКТ переднего отрезка глаза до проведения передней частичной витрэктомии с реконструкцией угла передней камеры. Глубина передней камеры 1,86 мм.

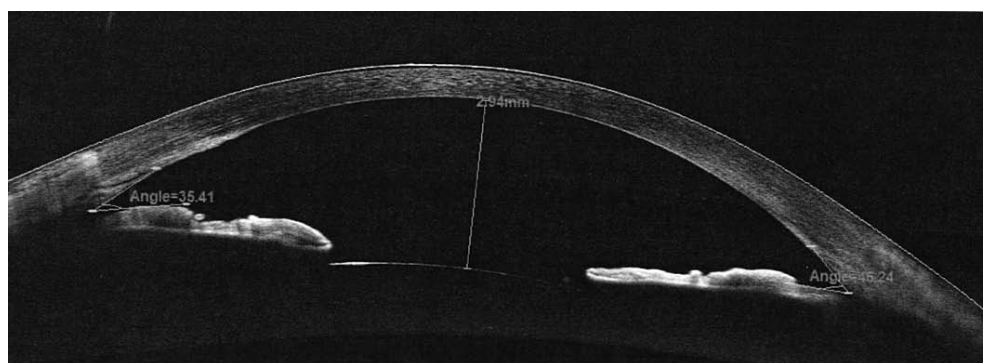


Рис. 2. ОКТ переднего отрезка глаза после проведения передней частичной витрэктомии с реконструкцией угла передней камеры. Визуализируется увеличение глубины передней камеры до 2,94 мм, угол передней камеры полностью открыт.

принято решение провести частичную переднюю витрэктомию через проекцию плоской части цилиарного тела портами 25 G с производением реконструкции угла передней камеры от передних синехий и удалением экссудативной зрачковой мембраны.

Результат лечения. На первые сутки после операции: глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, незначительная взвесь эритроцитов в передней камере, снижение внутриглазного давления правого глаза до 21 мм рт. ст. При гониоскопии открытие угла передней камеры с визуализацией склеральной шпоры и цилиарного тела. По данным ОКТ глубина передней камеры составила 2,8 мм, величина угла передней камеры с виска – 37,69 градуса, с носовой стороны – 40,45 градуса. На седьмые сутки после операции ВГД 20 мм рт. ст., влага передней камеры прозрачная, при гониоскопии угол остается стабильно открытым. Пациентка остается на динамическом наблюдении.

Заключение

Особенности патогенетических механизмов и клинические проявления злокачественной глаукомы позволяют своевременно выбрать тактику лечения и сохранить зрительные функции. Частичная передняя витрэктомия с механической реконструкцией угла передней камеры от гониосинехий показала себя как высокоэффективный метод лечения. Для оценки отдаленных результатов терапии требуется дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами с данной патологией.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Foreman-Larkin J, Netland PA, Salim S. Clinical Management of Malignant Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015: 283707. doi: 10.1155/2015/283707
2. Shahid H, Salmon JF. Malignant Glaucoma: A Review of the Modern Literature. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012:852659. doi: 10.1155/2012/852659
3. Alsarhani WK, Almater AI, Abouammoh MA, Almobarak FA. Successful Pars Plana Vitrectomy with Zonulo-hyaloidectomy Performed 4 Years after the Onset of Chronic Low-Grade Aqueous Misdirection. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2021;28(2):137–9. doi: 10.4103/meajo.meajo_19_21
4. Chew RP, Chong AI, Zamli AH, Muhammed J. Successful Management of Malignant Glaucoma With Irido-Zonulo-Hyaloidotomy and Complete Pars Plana Vitrectomy. *Cureus*. 2022; 14(1):e21679. doi: 10.7759/cureus.21679
5. Grzybowski A, Kanclerz P. Acute and chronic fluid misdirection syndrome: pathophysiology and treatment. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2018;256(1):135–54. doi: 10.1007/s00417-017-3837-0
6. Chean CS, Gabadage D, Mukherji S. Aqueous misdirection syndrome masking as myopic surprise following phacoemulsification surgery. *BMJ Cas Rep*. 2021;14(12):e242777. doi: 10.1136/bcr-2021-242777
7. Chandler PA. Malignant Glaucoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1950;48:128–43.
8. Simmons RJ. Malignant glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1972 Mar;56(3):263–72. doi: 10.1136/bjo.56.3.263
9. Межнациональное руководство по глаукоме. Том 2. Острый приступ закрытоугольной глаукомы. Под ред. Егорова Е.А. и др. М.: Издательство «Офтальмология», 2016. – С. 52–53. [Egorov EA, editor et al. *Mezhnatsionalnoe rukovodstvo po glaukome*. 2nd. *Ostryy pristup zakrytougolnoy glaukome*. Moscow: Izdatelstvo "Oftalmologiya"; 2016. – P. 52–53. (In Russ.)]
10. Федяшев Г.А., Мельников В.Я., Елисева Е.В., Тыртышников А.В. Хирургия глаукомы: современные подходы и фармакологическое сопровождение. Владивосток: Медицина ДВ, 2020. – С. 58–60. [Fedyashev GA, Melnikov VYa, Eliseeva EV, Tyrtysnikov AV. *Khirurgiya glaukomy: sovremennye podkhody I farmakologicheskoe soprovozhdenie*. Vladivostok: Medicina DV; 2020. – P. 58–60. (In Russ.)]

УДК 617.713-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-88-90



Результат поэтапного хирургического лечения аномалии Петерса у ребенка в течение 17 лет

Е.С. Можилевская¹, В.Я. Мельников², В.В. Титовец¹, Т.Н. Белошапкина¹¹ Краевая клиническая больница №2, Владивосток, Россия;² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Мезенхимальный дисгенез структур переднего сегмента глаза происходит в результате мутаций генов PAX6, REIG1, PITX2 и B3GLCT, BMP4, CYP1B1, FOXC1, FOXE3, GJA1, PXDN, TP63, PAX6. Консервативного лечения данной патологии не существует, а хирургическое вмешательство с помощью проникающей кератопластики непредсказуемо и часто имеет неприемлемые послеоперационные результаты. В настоящей работе представлено клиническое наблюдение раннего поэтапного оперативного лечения аномалии Петерса у ребенка с 1 года до 17 лет.

Ключевые слова: аномалия Петерса, мезенхимальный дисгенез переднего сегмента, сквозная кератопластика, кератопокрытие с блефарорафией

Поступила 03.03.22. После исправления 14.07.22. Принята в печать 17.07.22

Для цитирования: Можилевская Е.С., Мельников В.Я., Титовец В.В., Белошапкина Т.Н. Результат поэтапного хирургического лечения аномалии Петерса у ребенка в течение 17 лет. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:88–90. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-88-90

Для корреспонденции: Можилевская Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач-офтальмолог детского глазного отделения Краевой клинической больницы № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID: 0000-0002-1706-9472; тел.: +7 (914) 968-99-58; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

A 17-year stepped surgical treatment of Peters anomaly in a child

E.S. Mozhilevskaya¹, V.Ya. Melnikov², V.V. Titovets¹, T.N. Beloshapkina¹¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The anterior segment mesenchymal dysgenesis is a failure of the normal development of the anterior structures of the eye caused by mutations in the PAX6 gene REIG1, PITX2 and B3GLCT, BMP4, CYP1B1, FOXC1, FOXE3, GJA1, PXDN, TP63, and PAX6. Disorders in the structure of these genes or their interactions lead to gross developmental disorders. In this article, we describe a clinical case of an early stepped surgical treatment of Peters anomaly in a child from 1 to 17 years old. According to the presented clinical case and those reported in scientific literature, conservative treatment of this pathology is yet to be developed. At the same time, surgical intervention in the form of penetrating keratoplasty is often fraught with unpredictability and unacceptable postoperative results.

Keywords: Peters anomaly, anterior segment mesenchymal dysgenesis, penetrating keratoplasty, keratocoating with blepharography

Received 03 March 2022. Revised 14 July 2022. Accepted 17 July 2022

For citation: Mozhilevskaya E.S., Melnikov V.Ya., Titovets V.V., Beloshapkina T.N. A 17-year stepped surgical treatment of Peters anomaly in a child. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:88–90. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-88-90

Corresponding author: Ekaterina S. Mozhilevskaya – PhD, pediatric ophthalmologist, Eye Department of Regional Clinical Hospital No. 2 (55, Russkaya Str., Vladivostok, 690001, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1706-9472; phone: +7 (914) 968-99-58; e-mail: kulikova-24@yandex.ru

Мезенхимальный дисгенез структур переднего сегмента глаза происходит при мутации различных генов PAX6 и REIG1, PITX2 и B3GLCT, BMP4, CYP1B1, FOXC1, FOXE3, GJA1, PXDN и TP63 [1]. Одним из редких заболеваний этой группы является аномалия Петерса, возникает как одностороннее или двустороннее поражение глаз, часто сопровождается наследственным синдромом Краузе – Кивлина, при котором формируются аномалии роста и умственная отсталость [2]. Дисгенез проявляется на 33-й день внутриутробного развития, когда образуются первичный хрусталик и зачаток роговичного эпителия. В норме в передний полюс фиброзной оболочки не прорастают сосуды, что в дальнейшем обеспечивает прозрачность роговицы [3]. Клиническими проявлениями аномалии

Петерса являются помутнение центральной части роговицы, хрусталиково-роговичные или радужно-роговичные синехии [4, 5].

Восстановление зрительной функции при аномалии Петерса невозможно, в долгосрочной перспективе редко достигается острота зрения на уровне чтения. Хирургические вмешательства связаны с высоким риском тяжелых осложнений. Поэтому пациентов следует наблюдать в учреждениях для лиц с нарушениями зрения на ранней стадии [4].

Клинический случай

Пациентка Л., 17 лет, имеет длительный офтальмологический анамнез по поводу врожденной патологии роговицы обоих глаз. Первое обращение к офтальмологу состоялось

по поводу врожденной патологии глаз в возрасте 1,5 месяца. Обследована в детском глазном отделении (ДГО) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (Владивосток) и осмотрена проф. В.Я. Мельниковым. Установлена врожденная патология обоих глаз: микрофтальм, микрокорнея, бельмо роговицы обоих глаз, переднезадний отрезок (ПЗО) OD/OS 14,0–15,0 мм, рекомендована плеоптика, рассасывающая терапия, наблюдение.

30.03.2004 г. (в возрасте 7 месяцев) обследована в Хабаровском филиале (ХФ) МНТК «Микрохирургия глаза» профессором Г.П. Смоляковой. Поставлен диагноз: двусторонняя аномалия Петерса, микрокорнея, субтотальное помутнение роговицы, осложненная катаракта обоих глаз, деструкция стекловидного тела OD, микрофтальм OS, горизонтальный маятникообразный нистагм, сходящееся косоглазие обоих глаз, рекомендовано наблюдение невролога, зрительная реабилитация по состоянию глаз невозможна.

01.09.2004 г. (в возрасте 1 год) вновь обследована в ХФ МНТК «Микрохирургия глаза», рекомендована перикорнеальная биостимуляция на OS, гистохром, деринат в нос, контроль внутриглазного давления (ВГД).

17.11.2004 г. проведена операция в ХФ МНТК «Микрохирургия глаза» – перикорнеальная биостимуляция на левый глаз, рекомендовано кортексин, церебролизин, форсаж тауфона, деринат в нос, рассасывающая терапия местно.

03.05.2005 г. оперирована в Санкт-Петербургской педиатрической академии – проведена сквозная кератопластика с реконструкцией передней камеры на правом глазу, при выписке наблюдался прозрачный трансплантат, розовый рефлекс.

05.05.2005 г. проведена операция в ХФ МНТК «Микрохирургия глаза» – склеропластика по Пивоварову, введение стимулятора васкулогенеза, рецессия внутренней прямой мышцы на OS.

18.11.2005 г. (в возрасте 2 лет) проведена операция в Санкт-Петербургской педиатрической академии – сквозная кератопластика, реконструкция передней камеры, передняя лентвизэктомия левого глаза, в послеоперационном периоде наблюдалось прозрачное приживление трансплантата, розовый рефлекс, 12.12.2005 г. на фоне ОРВИ на трансплантате появился инфильтрат, получала лечение (офтальмоферон, корнерегель, мазь «Зовиракс», хлорамфеникол, циклоферон).

14.05.2007 г. находилась на обследовании в МНИИ ГБ им. Гельмгольца – врожденная аномалия Петерса, мутное приживление после сквозной кератопластики роговицы, горизонтальный среднеразмашистый нистагм, вторичная некомпенсированная глаукома, рекомендован арутимол, азопт.

30.05.2007 г. обследована во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа), проведена операция – передняя аутолимфосорбция, задняя аутолимфосорбция, лечебное ретросклеральное пломбирование (РСП) на левом и правом глазах.

15.11.2007 г. – операция во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) – парабальбарное введение биоматериала аллоплант (БМА) на оба глаза.

В 2008 г. появилась стафилома роговицы левого глаза. 17.06.2008 г. (в возрасте 5 лет) проведена операция во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) – антиглаукоматозная операция – слонг-циклодиализ с использованием губчатого БМА на левом глазу.

25.09.2009 (в возрасте 6 лет) операция во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) – переднее слонг-дренирование с использованием БМА на левом глазу.

02.02.2011 (в 8 лет) операция во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) – лечебное РСП с использованием БМА на оба глаза.

26.01.2012 операция во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) – глубокая склерэктомия с ангулярным аллодренированием, пластика стафиломы склеры на левом глазу. Последнее обследование в 2012 г. ПЗО OD/OS 26,07 мм/26,85 мм, ВГД OD/OS = 20/26 мм рт. ст. по Маклакову. ПЭЧ 60 мкА, ЭЛ 39 Гц на оба глаза.

Всего проведено шесть оперативных вмешательств на правом глазу и девять на левом. В настоящее время ребенок является инвалидом детства по зрению, обучается в школе для слабовидящих. В феврале 2018 г. проводилось стационарное лечение в ДГО, осмотрена главным внештатным офтальмологом ДВФО Л.П. Догадовой, оперативное лечение стафиломы роговицы левого глаза на тот момент было не показано.

06.11.2018 г. в 14 час появилась резкая боль в левом глазу. Обратилась самостоятельно в глазной травмпункт через 29 часов, выявлена перфорация роговицы левого глаза, девочка была госпитализирована в ДГО, проведено кератопкрытие с блефарорафией, аллоплант самостоятельно выпал через глазную щель через месяц. Сохранялась стафилома роговицы и склеры с угрозой их перфорации. В марте 2019 г. выполнено тотальное кератопкрытие БМА с блефарорафией на левый глаз, швы с век сняты через три месяца, при снятии швов наблюдался выраженный дерматит краев век.

27.07.2021 г. ночью резко заболел левый глаз, появилась светобоязнь, слезотечение, к утру боли в глазу не прошли после инстилляций азопта, по неотложным показаниям госпитализирована в ДГО с диагнозом: Вторичная болящая глаукома левого глаза. Врожденная патология обоих глаз: аномалия Петерса, тотальное помутнение роговицы. Состояние после кератопластики обоих глаз с мутным приживлением трансплантата. Стафилома роговицы правого глаза. Стафилома склеры левого глаза. Нистагм. Слабовидение IV степени.

Status ophtalmicus:

Visus OD = 1/∞ pr. l. incertae.

Visus OS = 0.

Плавающие движения глаз, горизонтальный толчкообразный среднеамплитудный и среднечастотный нистагм.

OD – кожа век чистая, рост ресниц правильный. Слезный аппарат без патологии. Конъюнктив чистая, бледно-розовая. Роговица полностью белая. Подлежащие структуры не просматриваются. Рефлекса нет. ВГД пальпаторно в норме.

OS – блефароспазм, слезотечение. Конъюнктив рубцово изменена, глазное яблоко деформировано за счет стафилом. Роговица полностью белого цвета, деформирована, ВГД пальпаторно +2.0.

Получила лечение:

В левый глаз, правый глаз:

S. Azopti 1 к. 2 раза в день;

S. Timololi 0,5% 1 к. 2 раза в день.

Крылонебная блокада левого глаза: 2,0 лидокаина + 4,0 5% новокаина, 0,5 5% анальгина, 0,5 дексаметазона.

Tabl. Acetasolamidi 250 мг 1 т утром.

По данным детского офтальмологического отделения ККБ № 2, за последние 10 лет из всей врожденной патологии глаз под наблюдением с аномалией Петерса было два ребенка [6]. Во всех случаях показано симптоматическое оперативное лечение, направленное на снижение внутриглазного давления и восстановление прозрачности сред глаза. Хирургическое вмешательство в виде проникающей кератопластики чревато непредсказуемостью и часто имеет неприемлемые послеоперационные результаты [5]. У большинства пациентов с данным заболеванием развивается вторичная глаукома, и поэтому необходим тщательный мониторинг ВГД. Наличие глаукомы при аномалии Петерса является плохим прогностическим показателем для оперативного лечения с целью восстановления прозрачности роговицы. После оперативного лечения редко удается получить остроту зрения выше 0,05. При выявлении мезенхимального дисгенеза и аномалии Петерса необходимо своевременно установить генные и системные нарушения [3, 7].

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Thanikachalam S, Hodapp E, Chang TC, Swols DM, Cengiz FB, Guo S, Zafeer MF, Seyhan S, Bademci G, Scott WK, Grajewski A, Tekin M. Spectrum of Genetic Variants Associated with Anterior Segment Dysgenesis in South Florida. *Genes*. 2020;11(4):350. doi: 10.3390/genes11040350
2. Kylat RI. Peter's anomaly-A homeotic gene disorder. *Acta Paediatr*. 2022;111(5):948–51. doi: 10.1111/apa.16260
3. Рева И.В., Ямамото Т.Т., Лемешко Т.Н., Олексеев О.М., Гульков А.Н., Альбрандт К.Ф., Можилевская Е.С., Балдаев С.Н., Индык М.В., Николаенко Г.А., Рева Г.В. Роль нейроглии в морфогенезе прозрачных структур глаза. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;10:90. [Reva IV, Yamamoto TT, Lemeshko TN, Olekseenko OM, Gulkov AN, Albrandt KF, Mozhilevskaya ES, Baldaev SN, Indyk MV, Nikolaenko GA, Reva GV. The role of neuroglia in the morphogenesis of the transparent structures of the eye. *Modern problems of science and education*. 2017;10:90 (In Russ.)]
4. Reichl S, Böhrringer D, Richter O, Lagrèze W, Reinhard T. Long-term prognosis of Peters anomaly. *Ophthalmologe*. 2018;115(4):309–13. doi: 10.1007/s00347-017-0498-7
5. Elbaz U, Ali A, Strungaru H, Mireskandari K. Phenotypic Spectrum of Peters Anomaly: Implications for Management. *Cornea*. 2022;41(2):192–200. doi: 10.1097/ICO.0000000000002768
6. Титовец В.В., Можилевская Е.С., Рябченко Л.С., Быкова Г.А. Роль детского глазного отделения ККБ № 2 в оказании офтальмологической помощи детям Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;3:99. [Titovets VV, Mojilevskaya ES, Ryabchenko LS, Bykova GA. The role of the children's eye department in the provision of ophthalmological care to children of the primorsky territory. *Pacific Medical Journal*. 2018;3:99. (In Russ.)] URL: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.99>
7. Samiksha Fouzdar-Jain, Zena Ibrahim, Jeremy Reiting, Dingcai Cao, Mehmet C Mocan. Visual Outcomes in Pediatric Patients with Peters Anomaly. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2591–6. doi: 10.2147/OPTH.S302299

УДК 617.73:615.216.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95



Применение нового антивазопролиферативного препарата в лечении экссудативной возрастной макулярной дегенерации

Д.А. Рукина¹, Я.Ф. Пестрякова¹, О.В. Мирошниченко², С.О. Устюгова³¹ Глазной центр, Владивосток, Россия;² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – одна из основных причин необратимого снижения зрения среди лиц старшей возрастной группы, в связи с чем является серьезной проблемой современности. В последние два десятилетия в лечении ВМД успешно применяются ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF). Данная работа посвящена изучению нового антивазопролиферативного препарата бролуцизумаб (Визью) при влажной форме ВМД. Препарат продемонстрировал высокую эффективность по скорости наступления терапевтического эффекта, достижению разрешения интравитреальной и субретинальной экссудации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, интравитреальные инъекции, бролуцизумаб, интравитреальная, субретинальная жидкость

Поступила 16.03.22. После исправления 03.04.22. Принята в печать 01.07.22

Для цитирования: Рукина Д.А., Пестрякова Я.Ф., Мирошниченко О.В., Устюгова С.О. Применение нового антивазопролиферативного препарата в лечении экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:91–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95

Для корреспонденции: Пестрякова Яна Феликсовна – канд. мед. наук, главный врач Глазного центра (690106, г. Владивосток, Партизанский пр., 44). ORCID: 0000-0003-0150-0915; тел.: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

A new antiproliferative drug for exudative age-related macular degeneration

D.A. Rukina¹, Ya.F. Pestryakova¹, O.V. Miroshnichenko², S.O. Ustyugova³¹ Eye Center, Vladivostok, Russia; ² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) is one of the major reasons that cause irreversible vision loss among older people. Over the past two decades, vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors have been successfully used in the treatment of AMD. In this article, we study a new antivasoproliferative agent brolucizumab for the treatment of exudative AMD forms. The drug has demonstrated its high effectiveness in terms of a more rapid onset of therapeutic effect and the resolution of intraretinal and subretinal exudation.

Keywords: age-related macular degeneration, intravitreal injections, brolucizumab, intraretinal, subretinal fluid

Received 16 March 2022. Revised 03 April 2022. Accepted 1 July 2022

For citation: Rukina D.A., Pestryakova Ya.F., Miroshnichenko O.V., Ustyugova S.O. A new antiproliferative drug for exudative age-related macular degeneration. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:91–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95

Corresponding author: Yana F. Pestryakova, Chief of Eye Center (44, Partizansky Ave., Vladivostok, 690106, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0150-0915; phone: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – одна из основных причин необратимого снижения зрения среди лиц старшей возрастной группы, в связи с чем является серьезной проблемой современности. В экономически развитых странах ВМД является наиболее распространенной причиной потери центрального зрения среди взрослого населения [1]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1000 населения [2]. В западных странах от ВМД страдают около 22% людей в возрасте старше 70 лет и 34% людей старше 80 лет. Прогнозируется, что глобальная распространенность вырастет с почти 196 миллионов человек в 2020 году до 288 миллионов к 2040 году [3, 4].

С клинической точки зрения ВМД делится на два подтипа: неэкссудативная (или сухая) форма

и экссудативная влажная форма. Влажная форма, хотя и менее распространена, чаще связана с острой и тяжелой потерей центрального зрения. Ее патогенез обусловлен образованием патологической хориоидальной неоваскуляризации в макулярной зоне, что вызывает суб- и интравитреальное накопление экссудата, а на поздних стадиях – развитие фиброзных рубцов.

В последние два десятилетия исследования в области лечения ВМД продвинулись вперед и связаны с разработкой таких препаратов, как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Препараты имеют различную молекулярную структуру, нацеленную на молекулу VEGF, поскольку VEGF-рецептор (VEGFR) является одной из основных патологических мишеней, задействованных в большинстве сосудистых

патологий сетчатки. VEGF-A играет ключевую роль в ангиогенезе – связывается с VEGFR1 и VEGFR2 и вызывает стимуляцию эндотелиальных клеток, миграцию макрофагов, повышенную проницаемость сосудов, тем самым приводит к нарушению гематоретинального барьера [5].

Бролуцизумаб (торговое название Визью) – ингибитор гуманизированного одноцепочечного фрагмента антитела (scFv) всех изоформ фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A). По сравнению с полным антителом или Fab-фрагментом бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент антитела, наименьшую функциональную субъединицу антитела. Бролуцизумаб имеет низкую молекулярную массу, что позволяет уместить более высокую молярную концентрацию лекарственного средства в интравитреальной инъекции с дозировкой препарата в 6 мг. Меньший размер молекулы бролуцизумаба обеспечивает возможность эффективного проникновения через слои сетчатки и сосудистой оболочки по сравнению с другими анти-VEGF-молекулами [6].

Ряд зарубежных исследований подтвердил эффективность применения бролуцизумаба в клинической практике. Показано его превосходящее действие в сравнении с ранее известным анти-VEGF препаратом афлиберцепт [7]: отмечается статистически значимое уменьшение количества интравитреальной (ИРЖ) и субретинальной жидкости (СРЖ) уже после первой интравитреальной инъекции бролуцизумаба.

Бролуцизумаб показал высокую эффективность также при переводе пациентов с других анти-VEGF препаратов, таких как афлиберцепт, бевацизумаб, ранибизумаб [8, 9], к которым отмечалась резистентность (наличие ИРЖ после трех загрузочных инъекций).

Перевод пациентов с афлиберцепта и ранибизумаба на бролуцизумаб позволил добиться более продолжительной ремиссии и увеличения интервалов между инъекциями от 5,3 до 9 недель при наблюдении сроком более 6 месяцев [9].

Отмечается высокая эффективность применения бролуцизумаба при полипозной хориоидальной неоваскуляризации. При сравнении результатов после проведения трех загрузочных проб в группах афлиберцепт и бролуцизумаб в группе бролуцизумаба частота положительных эффектов значительно превосходила благодаря более высокой способности молекулы бролуцизумаба связываться с VEGF и более значимым воздействием на хориоидею, в отличие от афлиберцепта. Что было подтверждено морфологическими и ангиографическими исследованиями [10].

В ООО «Глазной центр» с декабря 2021 г. внедрено в практику применение бролуцизумаба в лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Согласно инструкции к применению бролуцизумаба, первые три дозы вводят в виде интравитреальной инъекции (ИВИ) с интервалом четыре недели (ежемесячно). Затем врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь

на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и (или) анатомическим параметрам.

Ниже представлены клинические наблюдения с интравитреальной, субретинальной жидкостью, жидкостью под ПЭС при неоваскулярной ВМД (нВМД), при которых проводилось интравитреальное введение Визью.

Наблюдение 1. Пациент Ч., 77 лет. Жалобы на недостаточное зрение обоих глаз. Зрение снизилось постепенно в течение нескольких лет.

При осмотре острота зрения справа с максимальной коррекцией остроты зрения (МКОЗ) 0,3, слева 0,4. Внутриглазное давление справа 19, слева 20 мм рт. ст. По результатам инструментального обследования и оптической когерентной томографии (ОКТ), где на правом глазу была зарегистрирована ИРЖ с толщиной сетчатки в фовеа 315 μm , на левом – друзы пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), сформулирован диагноз: ВМД обоих глаз, влажная форма правого глаза, сухая форма левого глаза.

Выполнены три интравитреальные инъекции бролуцизумаба в правый глаз с интервалом в один месяц, которые привели к резорбции ИРЖ, уменьшению толщины сетчатки в фовеа до 230 μm по данным ОКТ (рис. 1).

Острота зрения на протяжении пяти месяцев остается стабильной, пациент отмечает субъективное улучшение качества зрения. Следующий визит назначен через 16 недель (4 месяца) после начала терапии для оценки активности заболевания и определения срока очередной ИВИ.

Наблюдение 2. Пациентка Е., 81 год. Жалобы на снижение зрения обоих глаз. Диагноз ВМД влажная форма обоих глаз. Из анамнеза известно, что за 2020–2021 гг. на правом глазу проводились 6 ИВИ афлиберцепта, при этом через два месяца после введения фиксировался рецидив в виде отслойки нейроэпителия, появления СРЖ и ИРЖ. На левом глазу в 2020 г. проведено эндовитреальное вмешательство по поводу эпиретинальной мембраны, сопутствующий диагноз ВМД сухая форма. В конце 2021 г. по данным ОКТ появилась ИРЖ на левом глазу, то есть переход сухой ВМД во влажную.

При осмотре острота зрения с МКОЗ на правом глазу 0,16, на левом 0,3. ВГД 20 и 19 мм рт. ст. соответственно.

С учетом неустойчивого результата лечения правого глаза принято решение о смене терапии с афлиберцепта на бролуцизумаб для левого глаза. Выполнены три ИВИ с интервалом в один месяц, которые привели к анатомическому и функциональному улучшению, острота зрения с 0,3 повысилась до 0,4, толщина сетчатки уменьшилась со 192 до 154 μm за счет резорбции ИРЖ. (рис. 2).

Наблюдение 3. Пациент М., 82 года. Жалобы на снижение зрения. Острота зрения правого глаза с МКОЗ = 0,6, левого 0,16. Внутриглазное давление справа 19 мм рт. ст., слева 19 мм рт. ст. По данным ОКТ на левом глазу высокая отслойка ПЭС, толщина сетчатки в проекции фовеа 324 μm . Диагноз: ВМД сухая форма правого глаза, влажная форма левого глаза.

Выполнены три ИВИ бролуцизумаба в левый глаз с интервалом в один месяц. В результате достигнуто повышение

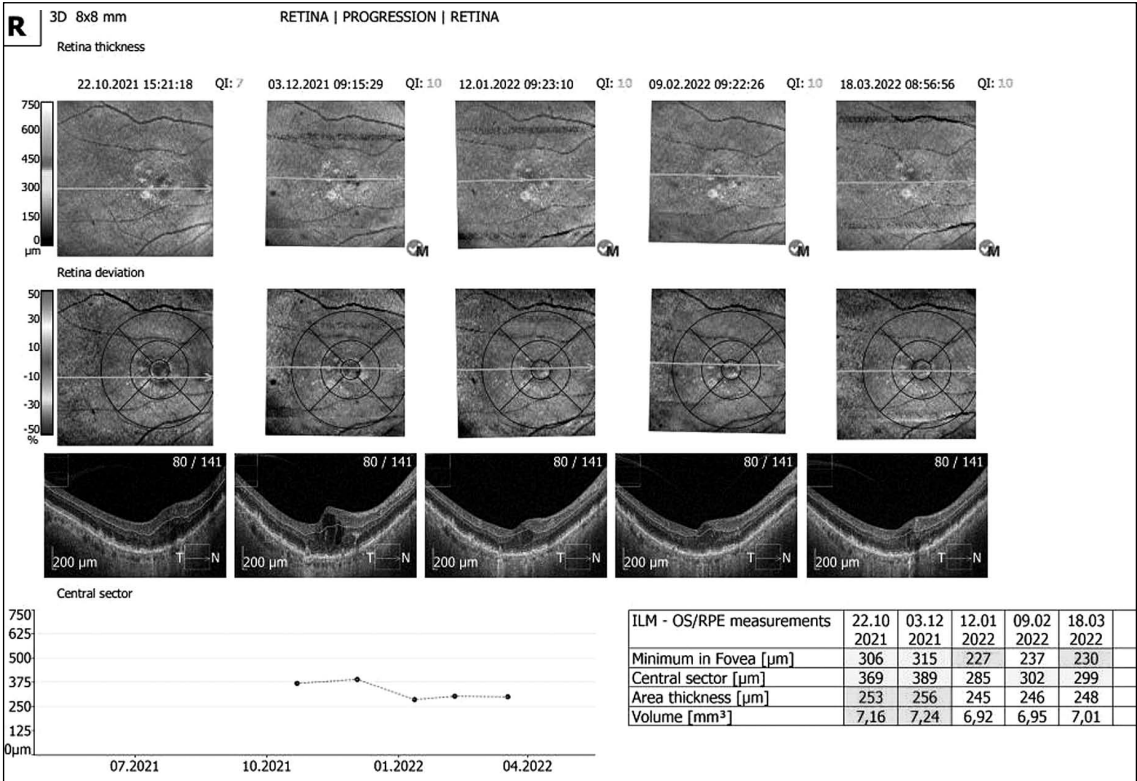


Рис. 1. Протоколы ОКТ правого глаза пациента Ч. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения асимметрия фовеолярного профиля за счет крупных интравитреальных кист, друзы ПЭС. После лечения кистозный отек купирован, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась.

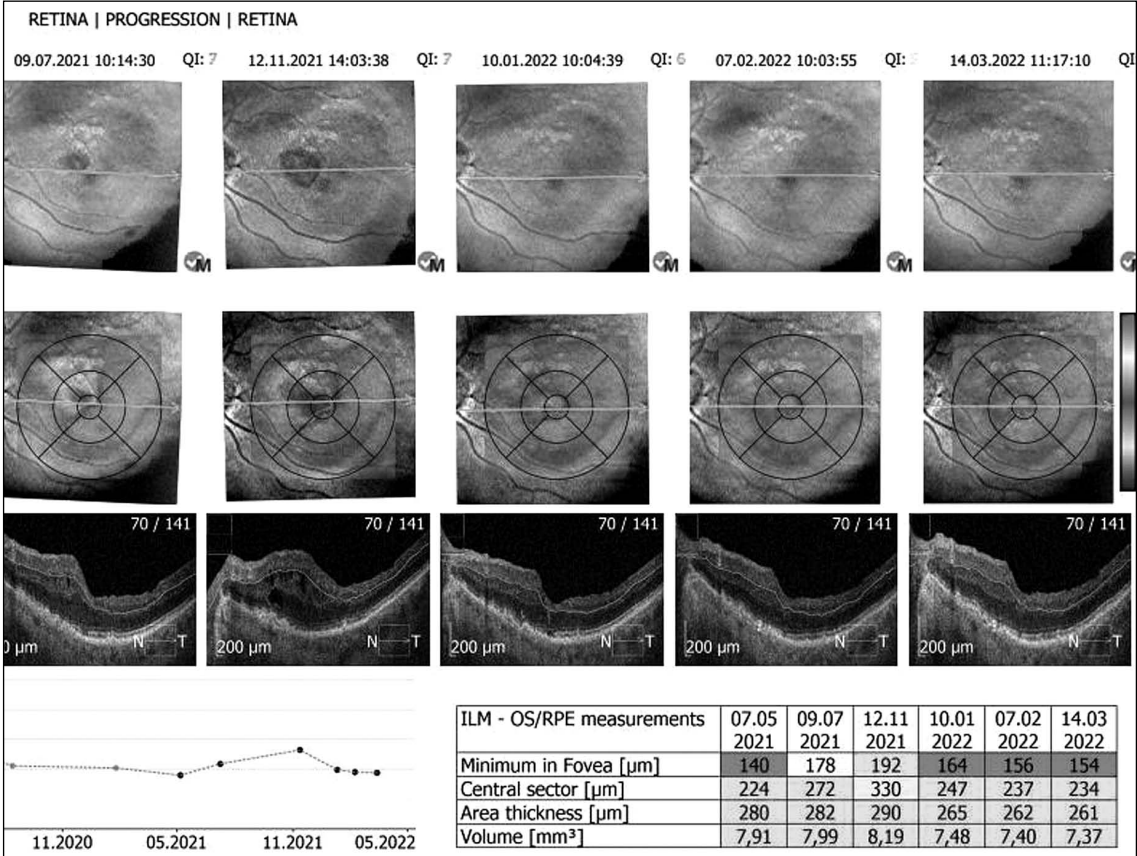


Рис. 2. Протоколы ОКТ левого глаза пациентки Е. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения деформация фовеолярного профиля за счет ИРЖ, друзы ПЭС. После лечения разрешение ИРЖ, уменьшение толщины сетчатки.

остроты зрения до 0,4, уменьшение СРЖ, жидкости под ПЭС до 223 μm (рис. 3).

Наблюдение 4. Пациентка Л., 65 лет, жалобы на снижение зрения левого глаза. При обследовании острота зрения с МКОЗ справа 1,0, слева 0,3. ВГД 16 мм рт. ст. на обоих глазах. Из анамнеза известно, что на протяжении 2019–2021 гг. проводилось 4 ИВИ афлиберцепта, срок ремиссии после трех загрузочных инъекций составил 6 месяцев, после 4-й сократился до 3 месяцев. Учитывая сокращение срока терапевтического эффекта от афлиберцепта, принято решение о переводе пациентки на ИВИ бролуцизумаб. После первой ИВИ через один месяц острота зрения остается стабильной, толщина сетчатки уменьшилась с 222 до 173 μm за счет резорбции ИРЖ, СРЖ (рис. 4).

Несмотря на благоприятный профиль безопасности, некоторые исследования указывают на потенциальные риски глазных и системных нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне введения анти-VEGF препаратов в стекловидное тело [11]. В литературе представлено описание случаев ретинальных окклюзий, ретиноваскулита, внутриглазного воспаления (ВГВ) при терапии нВМД препаратом бролуцизумаб [12]. При тщательном сборе анамнеза и отборе пациентов на лечение антивазопролиферативными препаратами риск развития осложнений после ИВИ значительно уменьшается. При планировании лечения важно обращать внимание на факторы риска развития

окклюзий сетчатки: артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклеротические поражения сонных и коронарных артерий, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. При наличии ВГВ в анамнезе, а также признаков ВГВ перед выполнением ИВИ от выполнения последней следует воздержаться. В нашей практике нежелательных побочных эффектов на ИВИ бролуцизумаба не наблюдалось ни на одном из этапов лечения.

В настоящее время большинство исследований направлено на поиск лучших альтернатив частым инъекциям. Бролуцизумаб представляет собой наиболее эффективный антивазопролиферативный препарат в лечении нВМД по скорости наступления терапевтического эффекта, достижению разрешения жидкости в сетчатке и продолжительности ремиссии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – РДА, ПЯФ

Сбор и обработка материала – МОВ, УСО

Написание текста – РДА, УСО

Редактирование – РДА, ПЯФ, МОВ

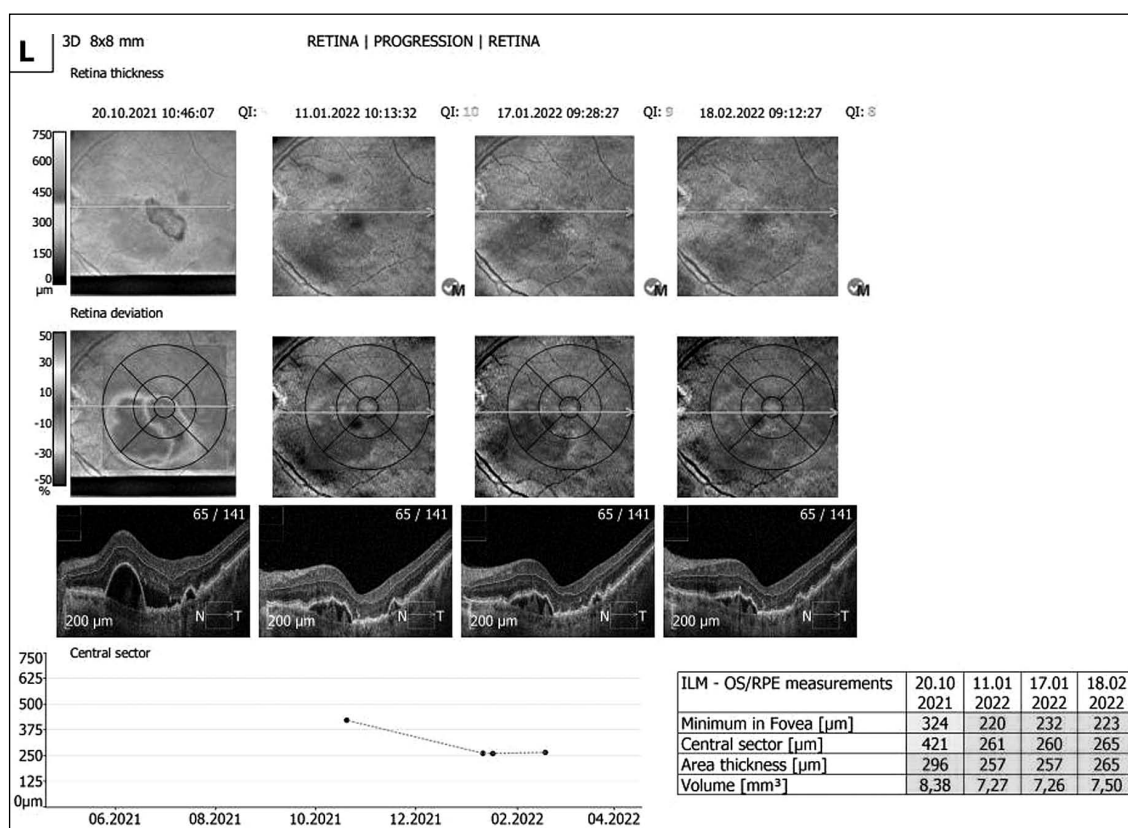


Рис. 3. Протоколы ОКТ пациента М. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения грубая деформация фовеолярного профиля, высокая отслойка ПЭС, СРЖ, ИРЖ, друзы ПЭС. После лечения улучшение фовеолярного профиля, уменьшение отслойки ПЭС, разрешение СРЖ, ИРЖ.

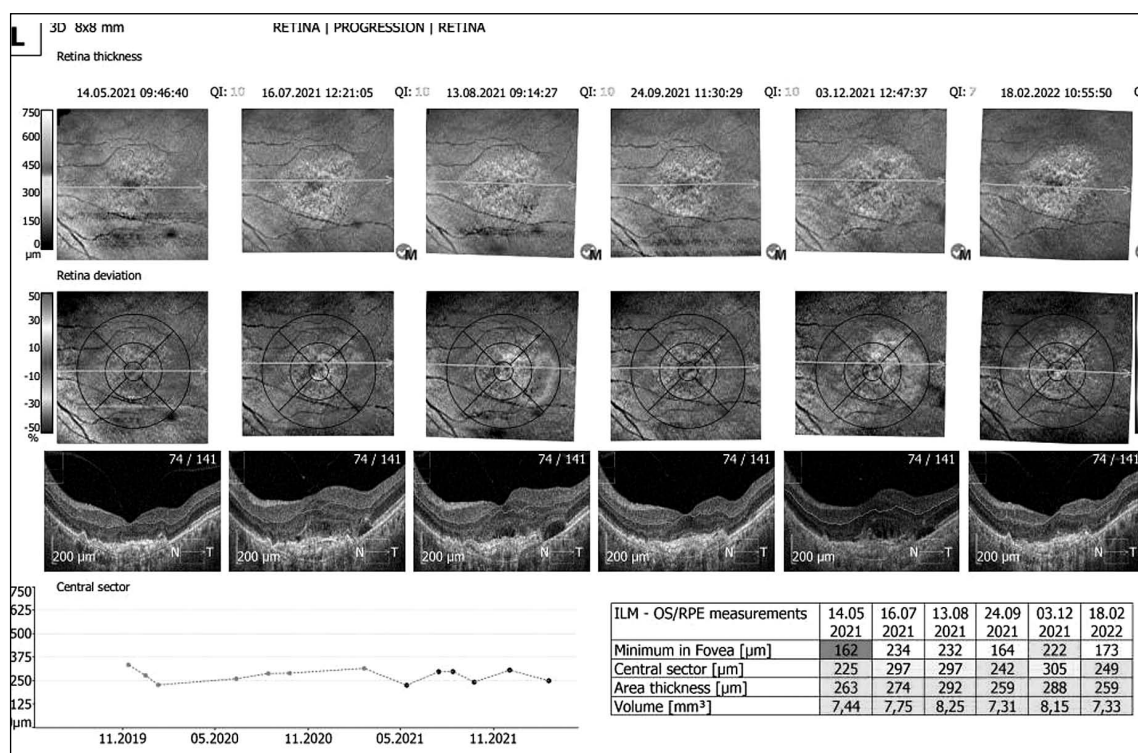


Рис. 4. Протоколы ОКТ пациентки Л. После ИВИ афлиберцепта (скан № 4) и бролуцизумаба (скан № 6). До лечения деформация фовеолярного профиля, СРЖ, ИРЖ, жидкость под ПЭС, друзы, деструкция ПЭС. После лечения: улучшение профиля, разрешение СРЖ, жидкости под ПЭС.

Литература / References

- Wang D, Jiang Y, He M, Scheetz J, Wang W. Disparities in the Global Burden of Age-Related Macular Degeneration: An Analysis of Trends from 1990 to 2015. *Curr Eye Res.* 2019;44(6):657–63. doi: 10.1080/02713683.2019.1576907
- Оганезова Ж.Г. Возрастная макулярная дегенерация: новое средство для профилактики и лечения. *Клиническая офтальмология.* 2013;14(3):130–5. [Oganeyova JG. A new drug for treatment and prophylaxis of age-related macular degeneration. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2013;14(3):130–5 (In Russ.)]
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Будзинская М.В., Плюхова А.А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки. *Офтальмология.* 2021;18(3S):638–45. [Budzinskaya MV, Pluhova AA. Prospects of antiangiogenic therapy in retinal diseases. *Ophthalmology.* 2021;18(3S):638–45 (In Russ.)]
- Королева И.А., Гветадзе А.А., Романова Т.Б. Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций. *Клиническая Офтальмология.* 2019;2:105–9. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-105-109. [Koroleva IA, Gvetadze AA, Romanova TB. Pharmacotherapy of AMD: overview of new trends. *Clin. Ophthalmol.* 2019;2:105–9. URL: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Farmakoterapiya_VMD_obzor_novyh_tendetsiy/#ixzz7NfohCUNz (In Russ.)]
- Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A. Brolucizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2021; 244:93–101. doi: 10.1159/000513048
- Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberg A. Brolucizumab versus Aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *American Academy of Ophthalmology.* 2017;3:1–9. doi: 10/2016/j.ophtha.2017.03.057
- Hussan RM, Ntal A, Yanussi NA, Patel KH, Huo S. Brolucizumab for persistent macular fluid in neovascular age-related macular degeneration after prior anti-VEGF treatments. *Therapeutic Advances in Ophthalmology.* 2021;13:1–10. doi: 10.1177/25158414211055964
- Haensli C, Pfister IB, Garweg JG. Switching to Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Incompletely Responsive to Ranibizumab or Aflibercept: Real-Life 6 Month Outcomes. *J. Clin. Med.* 2021;10:2666. doi: 10.3390/jcm10122666
- Fukuda Y, Sakurada Y, Matsubara M, Hasebe Y, Sugiyama A, Kikushima W. Comparison of outcomes between 3 monthly Brolucizumab and Aflibercept injections for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Biomedicine.* 2021;9:1164. doi: 10.3390/biomedicine9091164
- Montesal A, Bucolo C, Sallo FB, Eandi CM. Short-term efficacy and safety outcomes of Brolucizumab in the real-life clinical practice. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.720345
- Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Bailey Freund K, Walter SD, John V, Rich R, Chaudhry N, Lakhanpal RR. Retinal Vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of Brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1345–59. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017

УДК 617.7:614.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-96-100



Первые итоги и перспективы деятельности Хабаровского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» по обеспечению организационно-методической помощи офтальмологическим клиникам Дальневосточного федерального округа

О.В. Коленко^{1,2}, М.В. Пшеничников¹, А.А. Макарова¹, Е.Н. Кожевникова¹¹ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Хабаровск, Россия;² Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия

В статье представлена оценка первых результатов деятельности организационно-методического отдела (ОМО) Хабаровского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»» (Филиал) за 2018–2021 гг. В феврале 2018 года в Филиале был создан ОМО. Это было необходимо для обеспечения эффективного взаимодействия с закрепленными за Филиалом в качестве национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) медицинскими организациями 3-го уровня, расположенными на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО). Проведен ряд организационных мероприятий по подключению к Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения, организована систематическая оценка уровня офтальмологической помощи в закрепленных медицинских организациях, выявлены проблемы организационного взаимодействия НМИЦ в ДФО, намечены пути их решения, налажена система регулярных телемедицинских консультаций по вопросам ведения наиболее сложных пациентов. За 2018–2021 гг. выполнено 32 выезда в регионы, проведено 24 трансляции знаний, создан научно-образовательный модуль «Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма», проведена оценка эффективности внедрения и применения клинических рекомендаций, включая критерии оценки качества по профилю «Офтальмология» в закрепленных медицинских организациях. За данный период выполнено 657 телемедицинских консультаций, по итогам которых в Филиал госпитализировано 23,3% пациентов в 2019 г., 73% пациентов в 2020 г. и 86,3% пациентов в 2021 г. Установлены деловые контакты с руководителями высших органов исполнительной власти курируемых субъектов ДФО. В результате деятельности ОМО Филиала с 2018 по 2021 г. сформирована четкая система организационно-методической помощи медицинским организациям 3-го уровня, расположенным на территории закрепленных регионов ДФО.

Ключевые слова: национальный медицинский исследовательский центр, организационно-методический отдел, Дальневосточный федеральный округ, телемедицинская консультация, трансляция знаний

Поступила в редакцию 18.03.22. Получена после доработки 05.05.22. Принята к печати 17.05.22

Для цитирования: Коленко О.В., Пшеничников М.В., Макарова А.А., Кожевникова Е.Н. Первые итоги и перспективы деятельности Хабаровского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» по обеспечению организационно-методической помощи офтальмологическим клиникам Дальневосточного федерального округа. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;3:96–100. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-96-100

Для корреспонденции: Коленко Олег Владимирович – д.м.н., директор Хабаровского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); профессор кафедры офтальмологии Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9); ORCID: 0000-0001-7501-5571; тел: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

First results and prospects of the Khabarovsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution on the provision of organizational and methodological support to ophthalmological clinics in the Far Eastern Federal District

O.V. Kolenko^{1,2}, M.V. Pshenichnov¹, A.A. Makarova¹, E.N. Kozhevnikova¹¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch, Khabarovsk, Russia; ² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

This article evaluates the first results of operation of the Organizational and Methodological Department (OMD) of the Khabarovsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution during the period 2018–2021. The OMD was established in February, 2019 as part of the Khabarovsk Branch in order to ensure effective interactions between the Branch as a national medical research center (NMRC) and affiliated 3rd level medical organizations situated in the Far Eastern Federal District (FEFD). A number of organizational procedures were implemented, including connection of the NMRC to the Unified State Health Information System, monitoring of the level of ophthalmological care in affiliated medical organizations, identification of bottlenecks in the interaction between the NMRC and affiliated medical organizations, establishment of

a system of telemedicine consultations concerning difficult medical cases. Over the period 2018–2021, 32 visits to regional clinics were implemented, 24 knowledge transfer projects were realized, a scientific and educational module “Age-related macular degeneration, dry form” was developed. In addition, the effectiveness of implementation and application of clinical recommendations, including quality assessment criteria for the “Ophthalmology” profile in affiliated medical organizations, was assessed. Over this period, 657 telemedicine consultations were held, as a result of which 23.3%, 73%, and 86.3% of patients were admitted to the Khabarovsk Branch in 2019, 2020, and 2021, respectively. Business relations were established with the senior executive authorities of regions where the affiliated medical organizations are located. The OMD activity during the period 2018–2021 resulted in the establishment of a clear system of organizational and methodological support to 3rd level medical organizations located in the FEFD.

Keywords: national medical research center, organizational and methodological department, Far Eastern Federal District, telemedicine consultations, knowledge transfer

Received 18 March 2022. Revised 05 May 2022. Accepted 17 May 2022

For citation: Kolenko O.V., Pshenichnov M.V., Makarova A.A., Kozhevnikova E.N. First results and prospects of the Khabarovsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution on the provision of organizational and methodological support to ophthalmological clinics in the Far Eastern Federal District. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:96–100. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-96-100

Corresponding author: Oleg V. Kolenko, M.D., director of the Khabarovsk branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211, Tikhookeanskaya Str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation), professor of the Ophthalmology Chair at the Postgraduate Institute for Public Health Workers (9, Krasnodarskaya Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7501-5571; phone: +7 (4212) 22-40-90; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (Филиал) с момента своего создания был рассчитан на оказание высокотехнологичной офтальмохирургической помощи населению Дальнего Востока. Все эти годы данные обязанности выполнялись им в полном объеме [1–4].

28 февраля 2018 года в соответствии с приказом Минздрава России от 08.02.2018 г. № 58 ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России присвоен статус Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ). Это было сделано в соответствии с Указом Президента России от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» и входящего в его состав федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» [5].

В обязанности НМИЦ помимо основной деятельности МНТК по профилю «Офтальмология» была включена также аналитическая работа по вопросам приоритетных исследований в сфере охраны здоровья, стандартам оказания медицинской помощи, по актуализации перечней лекарственных препаратов и организационно-методическое руководство закрепленными краевыми, республиканскими, областными и окружными медицинскими организациями субъектов РФ.

В связи с этим в обязанности Филиала было вменено организационно-методическое руководство офтальмологической службой обширной территории Дальневосточного федерального округа (ДФО). Хотя ДФО является самым крупным административным округом РФ (общая площадь его территории составляет 6 952 555 км², что соответствует 40,6% всей площади РФ), по данным Росстата на 1 января 2021 г., здесь проживает сравнительно небольшая

часть населения – 8 124 053 млн чел. [6]. Особенностью данного региона является разобщенность населенных пунктов, связанная с огромными расстояниями между ними и сравнительно низкой обеспеченностью железнодорожными путями и автомобильными дорогами общего пользования с твердым покрытием.

На сегодня за Филиалом закреплены 8 из 11 субъектов ДФО: Приморский край, Чукотский автономный округ, Хабаровский край, Сахалинская, Магаданская, Еврейская автономная и Амурская области, Камчатский край. В данных регионах Филиал осуществляет функции НМИЦ и обеспечивает оказание населению высококвалифицированной медицинской помощи по профилю «Офтальмология».

Филиал оказывает организационно-методическую помощь следующим медицинским организациям 3-го уровня, расположенным в регионах ДФО:

- в Магаданской области – ГБУЗ «Магаданская областная больница» (г. Магадан);
- в Чукотском автономном округе – ГБУЗ «Чукотская окружная больница» (г. Анадырь);
- в Хабаровском крае – КГБУЗ «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого (г. Хабаровск);
- в Еврейской автономной области – ОГУЗ «Областная больница» (г. Биробиджан);
- в Камчатском крае – ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского» (г. Петропавловск-Камчатский);
- в Амурской области – ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск);
- в Сахалинской области – ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница» (г. Южно-Сахалинск);
- в Приморском крае – ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток).

Учитывая возложенные на Филиал в качестве НМИЦ обязанности, возникла производственная необходимость создания организационно-методического отдела (ОМО). Он был создан в феврале 2019 г.

Первоначально в его структуре было два сотрудника – специалист организационно-методического отдела и специалист в области информационных технологий. В обязанности специалиста ОМО входили: планирование и организация выездов в регионы ДФО, ведение документации НМИЦ, контроль за сроками выполнения планов, составление аналитических отчетов. Специалист в области телемедицины и компьютерного обеспечения должен был обеспечивать техническую поддержку телемедицинских консультаций, вебинаров, обеспечить работу с порталом Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Руководство отделом поначалу осуществлялось заместителем директора по медицинской части, но с ноября 2021 г. отдел возглавил врач-методист, принятый в штат. На сегодня ОМО выполняет координирование организационных, методических и иных аспектов деятельности офтальмологических учреждений ДФО в соответствии с планами работ Минздрава Российской Федерации.

На первоначальном этапе для выполнения Филиалом функций НМИЦ по обеспечению организационно-методической работы с офтальмологическими клиниками регионов ДФО (медицинскими организациями 3-го уровня) прежде всего необходимо было наладить эффективное взаимодействие с ними.

Большую помощь в организации сотрудничества с медицинскими организациями 3-го уровня ДФО оказала Головная организация ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Так, в ноябре 2018 г. в адрес министров здравоохранения закрепленных субъектов РФ от Головной организации были направлены письма с просьбой оказать содействие в подключении медицинских организаций к ЕГИСЗ.

Подключение к данной системе являлось чрезвычайно важным, поскольку она на постоянной основе с 2019 г. используется в РФ для проведения телемедицинских консилиумов, консультаций, а также в образовательных целях.

21 декабря 2018 г. на базе Филиала после проведенных выездов в закрепленные субъекты РФ состоялось совещание главных внештатных специалистов-офтальмологов и заведующих офтальмологическими отделениями медицинских организаций субъектов ДФО. Главным докладчиком выступил заместитель Генерального директора ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по организационной работе и инновационному развитию, профессор Н.С. Ходжаев. По его инициативе и был создан ОМО в Хабаровском филиале.

Первые выездные мероприятия сотрудников Филиала в регионы Дальнего Востока в качестве НМИЦ были организованы в ноябре 2018 г. Основной целью первых выездов в регионы было определить уровень офтальмологической помощи в закрепленных организациях 3-го уровня, расположенных на территории

ДФО. Это касалось оказания медицинской помощи по профилю «Офтальмология», уровня лекарственного обеспечения, обеспечения кадрами и подготовки их по профилю. Особо важным было оценить уровень использования телемедицинских технологий с использованием Федеральной телемедицинской системы Минздрава России.

В состав каждой выездной группы Филиала входили: руководитель – директор либо его заместитель по медицинской части, два врача-офтальмолога, как правило, заведующие отделениями, два специалиста ОМО. В ходе выездных мероприятий в каждой из закрепленных медицинских организаций 3-го уровня была проведена выборочная экспертиза 100 стационарных карт пациентов для оценки соблюдения стандартов оказания помощи и утвержденных клинических рекомендаций.

Региональные выезды, состоявшиеся в первом полугодии 2019 г., выявили ряд проблем в организации оказания офтальмологической помощи в регионах ДФО. Они выражались в кадровом дефиците врачей-офтальмологов, в отсутствии полной укомплектованности необходимым оборудованием, в отсутствии системы телемедицины.

Были намечены пути решения данных проблем. Они включали внедрение системы телемедицины; заполнение пустующих вакансий офтальмологов; оснащение и обновление офтальмологического оборудования в офтальмологических отделениях регионов.

Особое внимание в 2019 г. было уделено организационно-методической работе по подключению с организаций 3-го уровня к системе ЕГИСЗ с целью оперативного взаимодействия, а также для проведения телемедицинских консультаций (ТМК) [7].

ТМК – достаточно важный аспект работы НМИЦ, поскольку позволяет оказывать высококвалифицированную консультативную помощь врачам-офтальмологам медицинских организаций по проблемам адекватной диагностики, в выборе тактики лечения, оценке его эффективности. Консультации проводят ведущие специалисты профильных отделений Филиала [7].

Внедрение системы ТМК значительно упростило оперативное взаимодействие между врачами-офтальмологами ДФО и Филиала, позволив на высоком профессиональном уровне оказывать помощь путем разбора сложных клинических случаев пациентам, проживающим в отдаленных регионах, и осуществлять выбор оптимальной тактики лечения (динамическое наблюдение либо при наличии показаний направление пациентов на лечение в Филиал).

В 2019 г. Филиалом проведено 180 телеконсультаций, в 2020 г. – 200, в 2021 г. – 277, по результатам которых в Филиал было госпитализировано 23,3% пациентов в 2019 г., 73% пациентов – в 2020 г. и 86,3% пациентов – в 2021 г.

Во втором полугодии 2019 г. важным прорывом в работе НМИЦ стало подписание соглашений между Министерством здравоохранения РФ и высшим

исполнительным органом государственной власти субъектов РФ о взаимодействии с целью осуществления НМИЦ организационно-методического руководства медицинскими организациями субъекта РФ. Начиная с 2020 г., в ходе выездных мероприятий руководители Филиала в обязательном порядке стали проводить встречи с руководителями высших органов исполнительной власти субъектов РФ, курирующих вопросы здравоохранения.

В 2020 г. план выездных мероприятий в регионы был выполнен согласно графику, утвержденному Министерством здравоохранения РФ с учетом изменений, возникших в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 (3 выезда были сделаны до пандемии, 5 выездов перенесены на осень 2020 г.).

Всего за 2018 г. было выполнено 6 выездов, в 2019 г. – 15, в 2020 г. – 8, в 2021 г. – 3 выезда очно и 5 дистанционных выездных мероприятий.

В обязанности ОМО входит формирование графика проведения трансляций знаний (научно-практических мероприятий – ВКС) с применением телемедицинских технологий. Подсчет числа участников, подключившихся к трансляции, проводится автоматически на платформе ВЦМК «Защита». В 2019 г. согласно плану НМИЦ, утвержденному Головной организацией, Филиалом было проведено 24 трансляции знаний с числом подключившихся офтальмологов – 318 человек; в 2020 г. проведено 8 трансляций знаний с количеством подключившихся слушателей – 64 человека; в 2021 г. – 8 трансляций со 115 подключившимися офтальмологами.

Помимо этого Филиал в качестве НМИЦ обязан создавать для врачей-офтальмологов интерактивные образовательные модули, темы которых заранее согласовываются с научным отделом. Обязанности по формированию данных модулей также возложены на ОМО.

В 2019 г. врачами-офтальмологами Филиала был разработан научно-образовательный модуль по теме «Возрастная макулярная дегенерация, сухая форма» (ответственный – проф. Егоров В.В.). В 2020 и в 2021 годах поручений от Головной организации по составлению модулей не поступало.

Исполняя функции НМИЦ, Филиал обязан систематически и своевременно предоставлять в Головную организацию отчетность о проделанной работе. Данная обязанность возложена на ОМО и включает ежемесячные отчеты по телемедицине (ВКС и ТМК), ежеквартальный сбор и анализ информации о состоянии организации офтальмологической помощи в закрепленных субъектах РФ, по результатам которых формируется итоговый отчет, передаваемый в Головную организацию.

Анализ контроля качества медицинской помощи на основе клинических рекомендаций и критериев оценки качества медицинской помощи в медицинских организациях закрепленных субъектов РФ по профилю «Офтальмология» показал, что в лечебной

деятельности медицинские организации не в полном объеме используют клинические рекомендации и стандарты офтальмологической помощи. При этом было выявлено, что в части медицинских организаций 3-го уровня отсутствует возможность оказания лечебной помощи при витреоретинальной патологии, включая макулярные отеки различного генеза, при офтальмоонкологии, при врожденной патологии у детей. Причины этого заключаются в отсутствии необходимого оборудования и подготовленных специалистов. Это приводит к повышению заболеваемости и несвоевременному оказанию офтальмологической помощи нуждающимся пациентам с данной патологией, проживающим в регионах ДФО. На основании выявленных проблем сформированы конкретные рекомендации по совершенствованию развития офтальмологической службы для каждой из организаций 3-го уровня (развивать витреоретинальную хирургию, хирургию катаракты, антиглаукомные операции). Эти рекомендации приняты к сведению и уже частично выполняются: в отдельных регионах ДФО приобретено необходимое оборудование для проведения витреоретинальной хирургии, факоэмульсификации катаракты, проведено обучение специалистов.

Заключение

Таким образом, за период с 2018 по 2021 г. ОМО организовал четкую систему взаимодействия с медицинскими организациями 3-го уровня, расположенными на территории закрепленных за Хабаровским филиалом регионов ДФО. Ее результатами стали создание постоянного оперативного взаимодействия между НМИЦ и медицинскими организациями 3-го уровня; оценка их оснащения медицинским оборудованием и кадрами, проведение 657 телеконсультаций в системе ЕГИСЗ, 26 выездных мероприятий, 40 видеотрансляций знаний с общим числом подключившихся 497. По сформированным рекомендациям в ряде закрепленных медицинских организаций 3-го уровня произведена закупка необходимого офтальмологического оборудования и организовано обучение офтальмологов. Данная работа лишь начата, она требует дальнейшего развития и совершенствования, поскольку ее результаты направлены на улучшение офтальмологической помощи населению в отдаленных от центра субъектах РФ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КОВ, ПМВ

Сбор и обработка материала – МАА, КЕН

Статистическая обработка – МАА

Написание текста – ПМВ, МАА, КЕН

Редактирование – КОВ

Литература / References

1. Егоров В.В., Коленко О.В. 30 лет на страже здоровья жителей Дальнего Востока. Итоги и перспективы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(2):17–20. [Egorov VV, Kolenko OV. 30 years of guarding health of people of the Far East of Russia. Results and prospects. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;(2):17–20 (In Russ.).]
2. Коленко О.В., Егоров В.В. Об оказании высокотехнологичной медицинской помощи специалистами Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России жителям ДФО в 2018 году по профилю «Офтальмология». *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2019;(1):15–9. [Kolenko OV, Egorov VV. On the provision of high-tech ophthalmological medical care by the specialists of the Khabarovsk branch of Eye Microsurgery ResearchC named after S.N. Fedorov under the Health Ministry of Russia to the residents of the Far East Federal District in 2018. *Public health of the Far East*. 2019;(1):15–9 (In Russ.)] doi: 10.33454/1728-1261-2019-1-15-19
3. Егоров В. В., Сорокин Е.Л., Бадогина С. П. Оказание высокотехнологичной офтальмологической помощи жителям дальневосточного федерального округа. Достижения и нерешенные проблемы. *Офтальмохирургия*. 2015;(1):43–7. [Egorov VV, Sorokin EL, Badogina SP. Provision of high-tech ophthalmic care to inhabitants of the Far Eastern Federal District. Achievements and unresolved problems. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015;(1):43–7 (In Russ.)]
4. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Бадогина С.П., Барабанова Г.И., Дьяченко Ю.Н., Лисневская Г.В. О работе Хабаровского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» по совершенствованию офтальмологической помощи жителям Дальневосточного федерального округа. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2008;(2):2–6. [Egorov VV, Sorokin EL, Badogina SP, Barabanova GI, Dyachenko YuN, Lisnevskaya GV. Work of the Khabarovsk branch of the Federal State Institution «Eye Microsurgery» named after academician S.N. Fedorov of Rosmedtekhologii to improve ophthalmological care for residents of the Far Eastern Federal District. *Public health of the Far East*. 2008;(2):2–6 (In Russ.)]
5. Указ Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 (ред. от 19.07.2018 г.) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Ukaz Prezidenta RF ot 07.05.2018 g. № 204 (red. ot 19.07.2018 g.) «O natsionalnykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda» (In Russ.)]. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (Accessed March 18, 2022).
6. Официальный сайт Росстата. [Ofitsialnyy sayt Rosstata (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Accessed March 18, 2022).
7. Коленко О.В., Пшеничных М.В., Сорокин Е.Л., Греков М.Г., Кожевникова Е.Н. Первый опыт применения технологий телемедицины в офтальмологии Дальневосточного федерального округа. *Офтальмохирургия*. 2021;(4):57–63. [Kolenko OV, Pshenichnov MV, Sorokin EL, Grekov MG, Kozhevnikova EN. First experience using telemedicine technologies in ophthalmology of the Far Eastern Federal District of the Russian Federation. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2021;(4):57–63 (In Russ.)] doi: 10.25276/0235-4160-2021-4-57-63

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

