

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 4 (94) Июль-Август 2021 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логугова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 16.08.2021
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 9,88
Заказ № 43
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2021

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 16, Number 4 (94), July-August, 2021

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova; Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotel'nikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

| | |
|-------------------|---|
| Scientific Editor | Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova |
| Technical Editor | I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences |
| Art Editor | N.I. Rovneyko |
| Russian editing | N.A. Bragina |
| English editing | O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences |
| | http://mvb-bsmu.ru/ |

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Б.М. Азнабаев, Т.И. Дибаяев, А.С. Шатунова, Т.Р. Мухаммадеев
**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПЛОТНОСТИ СОСУДИСТОГО
РИСУНКА МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ РЕГМА-
ТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ МЕТОДОМ МИКРОИН-
ВАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИТРЕКТОМИИ** 5
- В.М. Aznabaev, T.I. Dibaev, A.S. Shatunova, T.R. Mukhamadeev
**QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE DENSITY OF THE VAS-
CULAR PATTERN OF THE MACULAR ZONE AFTER SUR-
GERY OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
BY THE METHOD OF MICROINVASIVE ULTRASONIC
VITREECTOMY**
- Е.А. Дроздова, А.В. Зурочка, Е.В. Давыдова, А.А. Кузнецов
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАН-
НОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ И НЕОВАСКУЛЯРНОЙ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ** 8
- Е.А. Drozdova, A.V. Zurochka, E.V. Davydova, A.A. Kuznetsov
**EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED TREATMENT
OF CATARACT AND NEOVASCULAR AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION**
- А.Б. Нураева
**ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ** 11
- А.Б. Nuraeva
**TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES
IN THE TREATMENT OF BULLOUS KERATOPATHY**
- Э.Р. Шакирова, Е.М. Гареев,
Д.И. Кошелев, О.Р. Балгазина, Л.З. Яруллина
**ЛАТЕНТНОСТЬ КОМПОНЕНТА N75 ЗРИТЕЛЬНЫХ
ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ НА ОБРАЩАЕМЫЙ ПАТТЕРН
ПРИ ПРОГНОЗЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
АМБЛИОПИИ** 14
- Э.Р. Shakirova, E.M. Gareev,
D.I. Koshelev, O.R. Balgazina, L.Z. Yarullina
**LATENCY OF THE N75 COMPONENT OF PATTERN-
REVERSAL VISUAL EVOKED POTENTIALS IN THE PROG-
NOSIS AND ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS
OF AMBLYOPIA TREATMENT**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Г.Г. Корнилаева, М.П. Корнилаева,
Р.Э. Примов, Е.А. Волгарева, О.Р. Шангина
**АЛГОРИТМ ВЫБОРА БИОМАТЕРИАЛОВ АЛЛОПЛАНТ
ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТАФИЛОМАХ** 19
- Г.Г. Kornilaeva, M.P. Kornilaeva,
R.E. Primov, E.A. Volgareva, O.R. Shangina
**THE ALLOPLANT BIOMATERIAL SELECTION
ALGORYMTH IN POSTTRAUMATIC STAPHYLOMAS**
- Л.А. Мусина, О.Р. Шангина, Р.З. Кадыров, Р.А. Хасанов
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВ-
НЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННЫХ
АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОФТАЛЬМО-
ХИРУРГИИ** 22
- Л.А. Musina, O.R. Shangina, R.Z. Kadyrov, R.A. Khasanov
**THE MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF THE ALTER-
NATIVE TISSUES FOR THE MANUFACTURE OF DISPERSED
ALLOTRANSPLANTS USED IN OPHTHALMOSURGERY**
- О.Р. Шангина, Р.А. Хасанов, Л.А. Булгакова, Р.Д. Гайнутдинова
**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СТРУКТУРЫ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ** 27
- О.Р. Shangina, R.A. Khasanov, L.A. Bulgakova, R.D. Gainutdinova
**MORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL ASSESSMENT
OF VARIOUS TYPES OF CONNECTIVE TISSUE STRUCTURE
IN THE MANUFACTURE OF TRANSPLANTS**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- О.Р. Балгазина, И.В. Сироткина
**ОККЛЮЗИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ СЕТЧАТКИ
У МАЛЬЧИКА 12 ЛЕТ** 33
- О.Р. Balgazina, I.V. Sirotkina
**OCCLUSION OF THE CENTRAL RETINAL ARTERY
IN A 12-YEAR-OLD BOY**
- А.Б. Галимова
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ И ВЕНЫ СЕТЧАТКИ
НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ** 36
- А.Б. Galimova
**CLINICAL CASE OF COMBINED CENTRAL RETINAL
ARTERY AND CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION
IN COVID-19**
- Т.И. Дибаяев, И.Д. Валишин, А.М. Ишбулатова, Т.Н. Исмагилов
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОИНВАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ВИТРЕКТОМИИ 25G В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ** 40
- Т.И. Dibaev, I.D. Valishin, A.M. Ishbulatova, T.N. Ismagilov
**EFFICACY OF 25G MICROINVASIVE ULTRASONIC
VITRECTOMY IN THE SURGICAL TREATMENT
OF EPIRETINAL MEMBRANE (ERM)**
- Г.Г. Корнилаева, И.В. Баранчикова, Р.З. Кадыров
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ** 44
- Г.Г. Kornilaeva, I.V. Baranchikova, R.Z. Kadyrov
**SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL GLAUCOMA
ASSOCIATED WITH THE CORNEAL PATHOLOGY**
- Н.Д. Кульбаев, Е.П. Соловьева
**ФОРМИРОВАНИЕ ВЕК ПРИ СИНДРОМЕ АБЛЕФАРОНА-
МАКРОСТОМИИ** 46
- Н.Д. Kul'baev, E.P. Solov'eva
**THE EYELID FORMATION IN CASE
OF THE ABLEPHARON-MACROSTOMIA SYNDROME**
- Н.Н. Курчатова, Л.Ф. Галимова, И.Т. Мударисова, Б.Р. Назмутдинов
**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТКИ
С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНО-
ПАТИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19** 49
- Н.Н. Kurchatova, L.F. Galimova, I.T. Mudarisova, B.R. Nazmutdinov
**SPECIFIC FEATURES OF THE PATIENT'S IMMUNE STATUS
WITH NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY
AFTER COVID-19**
- У.К. Мусин
**ПРИМЕНЕНИЕ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ
ПРИ МАКУЛОДИСТРОФИИ** 53
- U.K. Musin
**APPLICATIONS OF REVASCULARIZATION SURGERY
IN MACULAR DEGENERATION**

| | |
|---|--|
| <p>О.В. Родионов, Р.Ф. Шакиров, Б.Б. Боходиров СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СКРЫТЫХ РЕТИНАЛЬНЫХ РАЗРЫВОВ В ЭКСТРАСКЛЕРАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ</p> | <p>O.V. Rodionov, R.F. Shakirov, B.B. Bohodirov THE METHOD OF DIAGNOSING HIDDEN RETINAL TEARS IN INTRASCLEARAL SURGERY OF THE RETINAL DETACHMENT</p> |
| 56 | |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

| | |
|---|--|
| <p>Р.З. Кадыров, О.Р. Шангина, С.Р. Гатиятуллина, И.Р. Карачурина, Г.И. Гарипова БИОИНЖЕНЕРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛАГЕНА</p> | <p>R.Z. Kadyrov, O.R. Shangina, S.R. Gatiyatullina, I.R. Karachurina, G.I. Garipova BIOENGINEERING EQUIVALENTS OF THE CORNEAL STROMA BASED ON THE COLLAGEN USE</p> |
| 60 | |
| <p>Р.З. Кадыров, И.Р. Карачурина, Г.И. Гарипова, С.Р. Гатиятуллина БИОИНЖЕНЕРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ НА ОСНОВЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ КОЛЛАГЕНУ МАТЕРИАЛОВ</p> | <p>R.Z. Kadyrov, I.R. Karachurina, G.I. Garipova, S.R. Gatiyatullina BIOENGINEERING EQUIVALENTS OF THE CORNEAL STROMA BASED ON THE MATERIALS ALTERNATIVE TO COLLAGEN</p> |
| 66 | |
| <p>С.А. Муслимов, Г.Г. Корнилаева, Е.П. Соловьева, Е.А. Волгарева, Р.З. Кадыров, М.П. Корнилаева, А.И. Лебедева ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМЫ</p> | <p>S.A. Muslimov, G.G. Kornilaeva, E.P. Solovieva, E.A. Volgareva, R.Z. Kadyrov, M.P. Kornilaeva, A.I. Lebedeva IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF GLAUCOMA PATHOGENESIS</p> |
| 70 | |
| <p>Р.Т. Нигматуллин, Р.З. Кутушев КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНЕЙ: ФРАГМЕНТЫ ИСТОРИИ ЗАРОЖДЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ</p> | <p>R.T. Nigmatullin, R.Z. Katushev XENOTRANSPLANTATION OF TISSUES:FRAGMENTS OF HISTORY AND DEVELOPMENT PROSPECTS</p> |
| 75 | |

ЮБИЛЕЙ

| | |
|--|-----------|
| <p>АЛЯРА НУРМУХАМЕТОВНА ЗАКIROVA (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>81</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>83</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.735-007.281
© Коллектив авторов, 2021

Б.М. Азнабаев^{1,2}, Т.И. Дибаяев^{1,2}, А.С. Шатунова^{1,2}, Т.Р. Мухаммадиев^{1,2} **КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПЛОТНОСТИ СОСУДИСТОГО РИСУНКА МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ МЕТОДОМ МИКРОИНВАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИТРЕКТОМИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

Цель исследования: провести количественный анализ плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки без захвата макулы методами микроинвазивной ультразвуковой и пневматической гильотинной витректомии.

Материал и методы: данное исследование было проведено с участием 54 пациентов с диагнозом регматогенная отслойка сетчатки (РОС) с интактной макулой, которым выполняли витректомию 25G ультразвуковым (основная группа, n=28) и пневматическим (контрольная группа, n=26) методами. В предоперационный и послеоперационный периоды всем пациентам выполнялось комплексное офтальмологическое обследование, а также ОКТА в срок до 3 и до 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты и обсуждение: в исследуемых группах отмечалось статистически не значимое увеличение плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны в срок до 6 месяцев после витректомии по сравнению со сроком до 3 месяцев ($p \geq 0,05$). Статистически значимых различий при межгрупповом сравнении ультразвуковой и пневматической гильотинной витректомии не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

Выводы: таким образом, динамика исследуемых параметров плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны в двух исследуемых группах может свидетельствовать о том, что микроинвазивная ультразвуковая витректомию 25G не оказывает специфического воздействия на микроциркуляторное русло макулярной зоны.

Ключевые слова: ультразвуковая витректомию, пневматическая витректомию, регматогенная отслойка сетчатки, плотность сосудистого рисунка, ОКТА-ангиография.

B.M. Aznabaev, T.I. Dibaev, A.S. Shatunova, T.R. Mukhamadeev **QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE DENSITY OF THE VASCULAR PATTERN OF THE MACULAR ZONE AFTER SURGERY OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT BY THE METHOD OF MICROINVASIVE ULTRASONIC VITREECTOMY**

Purpose: to quantify the vessel density of the superficial and deep plexuses of the macular zone using optical coherence tomography with angiography (OCTA) after surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment by microinvasive ultrasonic and pneumatic guillotine vitrectomy.

Material and methods: this study was conducted on 54 patients with a diagnosis of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) with an intact macula. Surgical treatment included ultrasonic (main group, n=28) and pneumatic (control group, n=26) 25G vitrectomy. In the preoperative and postoperative periods, all patients underwent a comprehensive ophthalmological examination, as well as OCTA up to 3 and up to 6 months after surgery.

Results and discussion: in the studied groups, there was a statistically insignificant increase in the vessel density of the superficial and deep plexus of the macular zone up to 6 months after vitrectomy compared to up to 3 months ($p \geq 0,05$). There were no statistically significant differences in the intergroup comparison of ultrasonic and pneumatic guillotine vitrectomy ($p \geq 0,05$).

Conclusions: the dynamics of the studied parameters of the vessel density of superficial and deep plexuses of the macular zone in the two study groups may indicate that microinvasive ultrasonic vitrectomy 25G does not have a specific effect on the microvasculature of the macular zone.

Key words: ultrasonic vitrectomy, pneumatic guillotine vitrectomy, rhegmatogenous retinal detachment, density of vascular pattern, OCT-angiography.

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) является тяжелым патологическим состоянием в офтальмологии и при отсутствии адекватного лечения влечет за собой слабовидение, слепоту и инвалидность по зрению [1,2]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения РОС считается витректомию, во время которой используется гильотинный витреотом с пневматическим приводом [3,8].

Сотрудниками кафедры офтальмологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета совместно с

сотрудниками ЗАО «Оптимедсервис» разработана новая система для микроинвазивной витректомии 25G, основанная на ультразвуковой фрагментации стекловидного тела. Технология реализована на базе отечественной офтальмохирургической системы «Оптимед Профи» (РУ № ФСР 2011/11396 от 13.11.2013 г.) со следующими параметрами: частота – до 2600000 рез/мин, уровень вакуума 100-600 мм рт. ст. Разработка положительно зарекомендовала себя в ряде экспериментальных и клинических исследований [4-7]. В

аспекте дальнейшего изучения актуальным является оценка микроциркуляторного русла макулярной зоны после хирургического лечения РОС методами ультразвуковой и пневматической гильотинной витрэктомии.

Современной неинвазивной визуализирующей методикой является оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющая на гистологическом уровне оценить прижизненную морфологию тканей и послойное строение сосудистой сети сетчатки [9,10].

Цель исследования – оценить плотность сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны при помощи ОКТА после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки методами микроинвазивной ультразвуковой и традиционной гильотинной витрэктомии.

Материал и методы

В данное исследование было включено 54 пациента (54 глаза) с диагнозом РОС без захвата макулярной зоны. Хирургическое лечение было выполнено с помощью методов микроинвазивной ультразвуковой витрэктомии 25G (основная группа n=28) и традиционной гильотинной пневматической витрэктомии 25G (контрольная группа n=26) на базе

Центра лазерного восстановления зрения «OPTIMED» (г. Уфа).

ОКТ-ангиография выполнялась пациентам в сроки до 3 и до 6 месяцев после операции на спектральном оптическом когерентном томографе с функцией ангиографии Optovue Avanti RTVue XR (США). Нами были изучены ОКТ-ангиограммы поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны с изучением следующих морфометрических параметров: 1) общая плотность сосудов (Whole vessel density, %), 2) плотность сосудов парафовеальной зоны (Parafovea vessel density, %), 3) плотность сосудов перифовеальной зоны (Perifovea vessel density, %).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics (ver. 21). Для определения различий между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны у пациентов после ультразвуковой (основная группа) и пневматической гильотинной (контрольная группа) витрэктомий представлены в нижеследующей таблице.

Таблица

| Срок | Поверхностное сплетение | | | | | | Глубокое сплетение | | | | | |
|-----------|----------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | общая плотность сосудов, % | | плотность сосудов парафовеа, % | | плотность сосудов перифовеа, % | | общая плотность сосудов, % | | плотность сосудов парафовеа, % | | плотность сосудов перифовеа, % | |
| | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) | УЗВЭ (n=28) | ПГВЭ (n=26) |
| До 3 мес. | 43,1±5,8 | 42,2±5,5 | 43,8±6,6 | 44,5±5,8 | 44,6±5,6 | 43±5,2 | 44±5,7 | 43,1±4,6 | 49,9±6,2 | 48,4±5,7 | 43,4±6,4 | 43,8±5,2 |
| До 6 мес. | 45±4,8 | 45,6±6,0 | 45,8±6,0 | 47,3±7,0 | 46,1±5,6 | 46,3±5,8 | 44,6±6,5 | 43,3±6,0 | 51±6,1 | 49,6±6,6 | 45±6,8 | 43,9±6,5 |

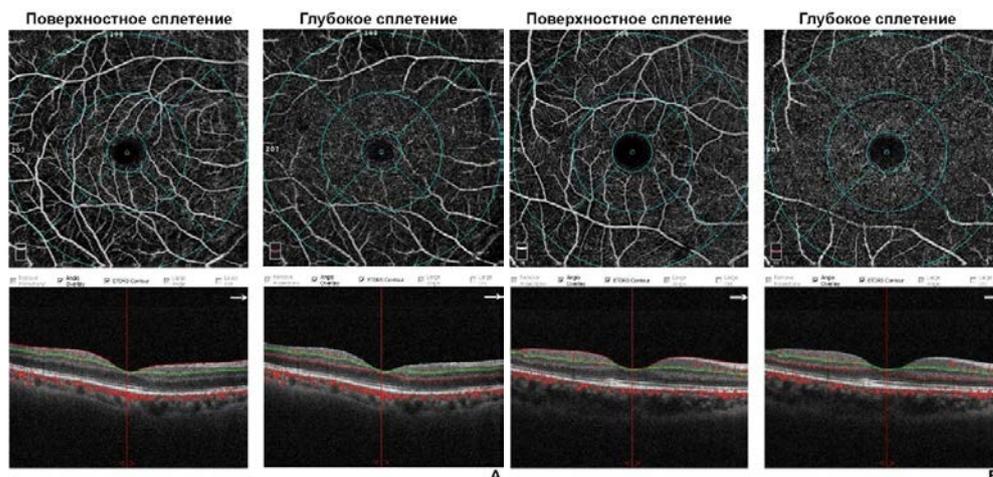


Рис. ОКТ-ангиограммы плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений после хирургии РОС методом ультразвуковой витрэктомии (А) и пневматической гильотинной витрэктомии (Б)

По результатам данного исследования была обнаружена сходная динамика плотности сосудистого рисунка поверхностного и

глубокого сплетений макулярной зоны после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки методами микроинвазивной

ультразвуковой и традиционной гильотинной витрэктомий.

В обеих группах отмечалось статистически незначимое увеличение всех показателей плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны в срок до 6 месяцев после витрэктомии по сравнению со сроком до 3 месяцев.

Статистически значимых различий между параметрами плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений при межгрупповом сравнении микроинвазивной ультразвуковой и пневматической гильотинной витрэктомий не обнаружено.

Примеры ОКТ-ангиограмм макулярной области плотности сосудистого рисунка через 6 месяцев представлены на рисунке.

Заключение

Таким образом, обнаруженная сходная динамика и отсутствие межгрупповых различий в показателях плотности сосудистого рисунка поверхностного и глубокого сплетений макулярной зоны в двух группах позволяет заключить, что микроинвазивная ультразвуковая витрэктомия 25G не оказывает специфического воздействия на микрососудистое русло макулярной зоны.

Сведения об авторах статьи:

Азнабаев Булат Маратович – д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, генеральный директор ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: ophthalmology@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1796-8248.

Дибаяв Тагир Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, завотделом координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: dibayev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7448-6037.

Шатунова Анастасия Сергеевна – аспирант 1 года обучения кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог Центра лазерного восстановления зрения «OPTIMED». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: ana_shats@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5071-3821.

Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич – д.м.н., и.о. завкафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. генерального директора ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. Тел./факс: 8(347)282-91-79. E-mail: ophthalmology@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3078-2464.

ЛИТЕРАТУРА

1. Либман, Е.С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Вестник офтальмологии. – 2006. – №1. – С. 35-37.
2. Аванесова, Т.А. Регматогенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы / Т.А. Аванесова // Офтальмология. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 24-32.
3. Чарльз, С. Микрохирургия стекловидного тела и сетчатки / С. Чарльз, Х. Кальсада, Б.Вуд; пер. с англ. / под ред. А.Н. Самойловой. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 365с.
4. Азнабаев, Б.М. Клинические результаты 117 операций, выполненных методом ультразвуковой витрэктомии 25 G / Б.М. Азнабаев, Т.И. Дибаяв, Т.Р. Мухаммадеев // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – Т. 26, №1. – С. 12-16.
5. Азнабаев, Б.М., Мухаммадеев, Т.Р., Дибаяв, Т.И. Оптическая когерентная томография + ангиография в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней. – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.
6. Азнабаев, Б.М. Оценка эффективности ультразвуковой витрэктомии 25G при хирургическом лечении различной витреоретинальной патологии / Б.М. Азнабаев, Т.И. Дибаяв, Т.Р. Мухаммадеев // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №1. – С. 17-21.
7. Twenty-five-gauge ultrasonic vitrectomy: experimental and clinical performance analysis / B.M. Aznabaev [et al.] // Retina. – 2020. – Vol. 40, №7. – P. 1443-1450.
8. Performance analysis of a new hypersonic vitrectomy system / P.E. Stanga [et al.] // Plos One. – 2017. – Vol. 12, №6. – P. 1-15.
9. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA) / T.E. de Carlo [et al.] // International Journal of Retina and Vitreous. – 2015. – №1:5. – P. 1-15.
10. Optical coherence tomography angiography / S.S. Gao [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57, №9. – P. OCT27-36.

REFERENCES

1. Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. Bulletin of Ophthalmology. 2006;(1):35-37 (in Russ).
2. Avanesova T.A. Regmatogenous retinal detachment: current state of the problem. Ophthalmology. 2015;12(1):24-32 (in Russ).
3. Charles S., Calzada J., Wood B. Microsurgery of the vitreous body and retina. Transl. from English: edited. by prof. A.N. Samoylova. Moscow. MEDpress-inform. 2012. P.169-180 (in Russ).
4. Aznabaev B.M., Dibayev T.I., Muhamadeev T.R. Clinical results of 117 operations performed by ultrasound vitrectomy 25 G. Modern technologies in ophthalmology. 2019;26(1):12-16 (in Russ).
5. Aznabaev B.M., Mukhamadev T.R., Dibayev T.I. Optical coherence tomography + angiography in the diagnosis, therapy and surgery of eye diseases. Moscow. August Borg. 2019. 352 p. (in Russ).
6. Aznabaev B.M., Dibayev T.I., Muhamadeev T.R. Evaluation of the effectiveness of 25G ultrasound vitrectomy in the surgical treatment of various vitreoretinal pathologies. Modern technologies in ophthalmology. 2018;(1):17-21 (in Russ).
7. Aznabaev, B.M. Ultrasound vitrectomy: a study of the rate of removal of the vitreous in the experiment and clinic / B.M.Aznabaev [et al.] // Practical medicine. – 2018. – P.56-60. (in Russ).
8. Stanga P.E. [et al.]. Performance analysis of a new hypersonic vitrectomy system. Plos One. 2017;12(6):1-15 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0178462.
9. Optical coherence angiography / Makita S. [et al.]// Opt Express. – 2006. 14: P. 7821-7840.
10. Gao S.S. [et al.]. Optical coherence tomography angiography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016;57(9):OCT27-36 (in Engl.). doi: 10.1167/iops.15-19043.

Е.А. Дроздова¹, А.В. Зурочка², Е.В. Давыдова¹, А.А. Кузнецов³
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАТАРАКТЫ И НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ
МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург

³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Цель исследования: оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности хирургического лечения катаракты и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) с одномоментным интравитреальным введением (ИВВ) анти-VEGF препаратов.

Материал и методы. Исследовано 52 пациента с сочетанием катаракты и нВМД: 32 женщины и 20 мужчин, средний возраст $68,06 \pm 2,40$ года. Выполнена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и ИВВ ранибизумаба (21) или афлиберцепта (20). Офтальмологическое обследование пациентов и исследование 28 цитокинов в слезной жидкости (СЖ) выполнено до и на 31-й день после хирургии в сравнении с контролем.

Результаты и обсуждение. После ФЭК с ИОЛ и ИВВ анти-VEGF препарата у всех пациентов отмечены повышение остроты зрения к 31-му дню до $0,49 \pm 0,1$ и уменьшение толщины сетчатки в центре. В СЖ до лечения установлено повышение концентрации VEGF, bFGF, IFN- γ , IP-10 и MIP-1 β , при снижении содержания TGF- β . На 31-й день в СЖ выявлены снижение уровня VEGF, TNF- α и увеличение IP-10.

Заключение. Комбинированное лечение при сочетании катаракты и нВМД приводит к повышению зрения, улучшению морфологии макулы, снижению ангиогенных и провоспалительных факторов в СЖ.

Ключевые слова: катаракта, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, анти-VEGF препарат, цитокины.

E.A. Drozdova, A.V. Zurochka, E.V. Davydova, A.A. Kuznetsov
**EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED TREATMENT
OF CATARACT AND NEOVASCULAR AGE-RELATED
MACULAR DEGENERATION**

Purpose: to evaluate the clinical and immunological efficacy and safety of combined surgical treatment of cataract and neovascular age-related macular degeneration (nAMD) with intraoperative intravitreal injection (IVI) of anti-VEGF drugs.

Material and methods. 52 patients with a combination of cataract and nAMD were examined: 32 women and 20 men, with an average age of 68.06 ± 2.40 years. Cataract phacoemulsification (CFE) was performed with implantation of an intraocular lens (IOL), followed by IVV of ranibizumab (21) or aflibercept (20). Ophthalmological examination and examination of 28 cytokines in the lacrimal fluid (LF) were performed before and 31 days after surgery in comparison with the control.

Results and discussion. After performing CFE with IOL and IVI anti-VEGF there were determined an increase in visual acuity to 0.49 ± 0.1 and a decrease of the center retina thickness in all examined groups. In the LF before treatment was found an increase in the concentration of VEGF, bFGF, IFN- γ , IP-10, and MIP-1 β , with a decrease in the concentration of TGF- β . On the 31st day was detected a decrease in the level of VEGF, TNF- α , and an increase of the IP-10.

Conclusions. Combined treatment for a combination of cataracts and nAMD leads to increased visual acuity, improved macular morphology, and reduced angiogenic and pro-inflammatory factors in the LF.

Key words: cataract, neovascular age-related macular degeneration, anti-VEGF drug, cytokines.

На основании эпидемиологических исследований установлено, что наиболее значимыми причинами слепоты в мире являются катаракта, глаукома и неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) [1]. Катаракта и нВМД характеризуются наличием общих факторов риска, таких как возраст, курение, сердечно-сосудистые заболевания, и могут развиваться параллельно у одного пациента [2]. Под влиянием средовых факторов, оксидативного стресса, старения, генетических мутаций происходит активация факторов, стимулирующих иммунный ответ [3,4]. Установлено, что в патогенезе нВМД большое значение имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что привело к разработке методики лечения с применением препаратов на основе фрагментов моноклональных антител к изоформам VEGF [1,5-7]. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о целесо-

образности одномоментного хирургического лечения катаракты и нВМД.

Цель исследования – оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное исследование 52 пациентов с сочетанием катаракты и нВМД на базе отделения офтальмологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Среди пациентов было 32 женщины (61,54%) и 20 мужчин (38,46%) в возрасте от 47 до 87 лет, средний возраст составил $68,06 \pm 2,40$ года. Отбор пациентов в основную группу исследования осуществляли методом сплошной выборки по критериям включения: наличие нВМД (по классификации

International ARM Epidemiologic Study Group, 1995) и незрелой катаракты.

Комбинированное лечение включало: фактоэмульсификацию катаракты (ФЭК) через разрез 2,2 мм по стандартному протоколу и имплантацию эластичной заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ), в завершение операции проводилось интравитреальное введение (ИВВ) антиVEGF препарата ранибизумаба или афлиберцепта в соответствии с инструкцией. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Согласно дизайну исследования пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа (контрольная) для иммунологических исследований – 14 человек (28 глаз) без каких-либо заболеваний глаз соответственного возраста, и три группы исследования: 2-я группа – комбинированное хирургическое лечение (ФЭК с имплантацией ИОЛ) с одномоментным ИВВ ранибизумаба – 21 пациент (21 глаз); 3-я группа – ФЭК с имплантацией ИОЛ и ИВВ афлиберцепта – 20 пациентов (20 глаз) и 4-я группа (сравнения) – ФЭК с имплантацией ИОЛ без введения антиVEGF препарата – 11 пациентов (11 глаз). Сформированные группы пациентов до операции были однородны по возрасту, максимальной корригированной остроте зрения (МКОЗ) и морфологическим изменениям макулярной области сетчатки.

Офтальмологическое обследование и оптическая когерентная томография (ОКТ) (RTVuePremier, «Оптовью», США) проводились до операции и на 1-, 3-й дни после хирургии. Окончательный срок динамического наблюдения за всеми пациентами составил 31 день, что обусловлено механизмом действия вводимых препаратов.

Иммунологическое исследование слезной жидкости (СЖ) включало определение 28 цитокинов: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста – β (TGF- β); хемокинаэотаксин (Eotaxin), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон-гамма (IFN- γ); интерлейкины (IL): IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A; интерфероном-гамма индуцируемый белок-10 (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный

белок 1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α и 1 β (MIP-1 α и MIP-1 β).

Исследование выполнено методом мультиплексного анализа с применением набора реактивов для Bio-Rad (США) на приборе LuminexMagpix100 (США). Забор образцов СЖ проводился при включении в исследование и на 31-й день после хирургии. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на использование биологического материала в научных целях. Статистическая обработка результатов с применением методов параметрической и непараметрической статистики выполнена с помощью Windows XP и пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Windows. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным офтальмологического обследования и спектральной ОКТ исходно на 15 глазах (28,8%) выявлена «скрытая» неоваскулярная мембрана (1-й тип хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ)); на 11 глазах (21,2%) – «классическая» (2-й тип ХНВ); у 50% пациентов (26 глаз) диагностирован смешанный тип ХНВ. В большинстве случаев (75%) изменения в макуле характеризовались наличием отслойки нейрорепителлия (ОНЭ) различной высоты (от 21 до 386 мкм) и протяженности (от 127 до 4120 мкм). Отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) высотой от 50 до 524 мкм и протяженностью от 291 до 4100 мкм была выявлена в 23% случаев. На одном глазу (1,9%) имелись признаки фиброза в макулярной области.

Во всех исследуемых группах оперативное вмешательство протекало в штатном режиме, без развития каких-либо осложнений. После проведенной ФЭК с имплантацией ИОЛ у всех пациентов отмечалось повышение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) в среднем на одну строку по таблице Сивцева–Головина уже на 1-й день после операции. Результаты динамического исследования пациентов на 31-е сутки после операции представлены в нижеследующей таблице.

Из представленных данных следует, что в послеоперационном периоде к 31-му дню МКОЗ в среднем увеличилась на 3 строки ($0,49 \pm 0,1$). На основании ОКТ установлена положительная динамика морфометрических изменений в виде уменьшения толщины сетчатки в центральной зоне, прилегания ОНЭ и уменьшения ОПЭ.

Динамика клинических показателей на 31-е сутки после оперативного вмешательства

| Параметр | Исходное состояние | ФЭК с ИОЛ и ИВВ ранибизумаб (2) | ФЭК с ИОЛ и ИВВ афлиберцепт (3) | ФЭК с ИОЛ (4) | p |
|--|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------|---|
| МКОЗ (по Снеллену) | 0,19±0,03 | 0,36±0,01 | 0,28±0,01 | 0,49±0,10 | < 0,01 _{2,3,4} |
| Толщина сетчатки в фовеальной области, мкм | 462,58±91,21 | 305,73±37,25 | 267,45±16,74 | 452,20±70,54 | 0,03 ₂ < 0,01 ₃ 0,92 ₄ |
| Толщина сетчатки в парафовеальной области, мкм | 538,33±71,66 | 439,82±58,09 | 374,36±20,77 | 491,10±49,12 | 0,05 ₂ < 0,01 ₃ 0,96 ₄ |
| Высота ОНЭ, мкм | 106,58±8,92 | 15,64±5,99 | 16,82±6,14 | 88,30±9,16 | < 0,01 _{2,3} 0,12 ₄ |
| Протяженность ОНЭ, мкм | 1063,92±87,18 | 314,45±14,78 | 202,45±10,82 | 1026,50±84,86 | < 0,01 _{2,3} 0,33 ₄ |
| Высота ОПЭ, мкм | 64,33±9,58 | 28,73±8,73 | 50,73±39,34 | - | < 0,01 ₂ 0,23 ₃ |
| Протяженность ОПЭ, мкм | 686,75±31,16 | 300,91±30,91 | 556,36±21,61 | - | < 0,01 _{2,3} |

При иммунологическом исследовании СЖ до лечения установлено многократное повышение концентрации VEGF. Впервые выявлено увлечение концентрации основного фактора роста фибробластов (bFGF), что указывает на его участие в патогенезе данной патологии. Снижение концентрации TGF- β может свидетельствовать о снижении или потере иммунной привилегии глаза в развитии аутоиммунных паравоспалительных реакций. Кроме того, выявлено повышение концентрации IFN- γ , IP-10 и MIP-1 β в группе пациентов с нВМД и катарактой в сравнение с группой здоровых пациентов ($p=0,004$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно).

Полученные результаты могут отражать процесс привлечения активированных Т-клеток в очаг воспаления. Важнейшим свойством IP-10 является ингибирование ангиогенеза, поэтому при нВМД он может быть сдерживающим фактором. Сравнительная оценка цитокинов в СЖ в динамике на 31-й день выявила однотипные изменения без статистической значимости между ранибизумабом и афлиберцептом. Наиболее существен-

ным было снижение уровней VEGF в 4 раза, TNF- α – в 1,6 раза, на фоне роста показателя IP-10.

Выводы

Комбинированная терапия сочетанной патологии нВМД и катаракты: ФЭК с имплантацией ИОЛ и интравитреальным введением ранибизумаба или афлиберцепта приводит к повышению остроты зрения, значимым изменениям морфометрических показателей сетчатки в динамике через 1 месяц от начала терапии и не ухудшает течение нВМД в послеоперационном периоде.

Через 1 месяц после комбинированного хирургического лечения с одномоментным ИВВ афлиберцепта или ранибизумаба в СЖ снижается концентрация VEGF, TNF α при росте уровня антиангиогенного IP-10.

Учитывая иммунокорректирующее действие ингибиторов ангиогенеза при сочетанной патологии катаракты и нВМД целесообразно проводить комбинированное хирургическое вмешательство с одномоментным интраоперационным ИВВ ранибизумаба или афлиберцепта.

Сведения об авторах статьи:

Дроздова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: dhelena2006@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1799-5297-211X.

Зурочка Александр Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН. Адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: davidova-ev.med@yandex.ru.

Кузнецов Андрей Александрович – заведующий офтальмологическим центром ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70. E-mail: cheloptic@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис / В.В. Нероев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6, №3. – С. 62-66.
- Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy / H. Tabandeh [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2012. – Vol. 38, №4. – P. 677-682.
- Мухамедьянова, А.Ш. Клинические и иммунологические факторы возникновения и течения возрастной макулярной дегенерации / А.Ш. Мухамедьянова, Р.А. Азнабаев, Л.Ф. Азнабаева // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, №3. – С. 9-13.
- Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации / О.С. Слепова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, №3. – С. 245-252.
- Campa, C. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration / C. Campa, S.P. Harding // Curr. Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 173-181.

6. Cheung, L.K. Age-related macular degeneration / L.K. Cheung, A. Eaton // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, №8. – P. 838-855.
7. Локальный уровень цитокинов при различных морфологических вариантах неоваскулярной мембраны у пациентов с влажной формой макулярной дегенерации / М.М. Бикбов [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2014. – №1. – С. 66-68.

REFERENCES

1. Neroev V.V. [et al.]. The change of VEGF content in tear fluid and blood serum of patients with the wet form of age macular degeneration treated by lucentis. *Russian ophthalmological journal*. 2013;6(3):62-66. (in Russ.).
2. Tabandeh H. [et al.]. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012;38(4):677-82 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jcrs.2011.10.036.
3. Mukhamed'ianova A.Sh., Aznabaev R.A., Aznabaeva L.F. Clinical and immunological factors of the onset and development of age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(3):9-13 (in Russ.).
4. Slepova O.S. [et al.]. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum: early biomarkers of age-related macular degeneration. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):245-52 (in Russ.).
5. Campa C., Harding S.P. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr. Drug Targets*. 2011;12(2):173-81 (in Engl.). doi: 10.2174/138945011794182674.
6. Cheung L.K., Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-55 (in Engl.). doi:10.1155/2011/252549.
7. Bikhov M.M. [et al.]. Local level of cytokines in case of different morphological variants of neovascular membrane of patients with moist form of age macular degeneration. *Medical Almanac*. 2014;(1):66-68 (in Russ.).

УДК 617.713.-007.17.089

© А.Б. Нураева, 2021

А.Б. Нураева
**ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
 В ЛЕЧЕНИИ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ**
 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценить эффективность оперативного лечения с применением аутоэпителиальных клеток и биоматериала «Аллоплант» у пациентов с симптоматической буллезной кератопатией.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 44 пациента (21 мужчина, 23 женщины) в возрасте от 57 до 85 лет с диагнозом буллезная кератопатия. Пациентам проведена эпителиокератопластика с трансплантацией аутоэпителиальных клеток и применением биоматериала Аллоплант в качестве биопокрытия для роговицы.

Результаты и обсуждение. После проведения операции наблюдались снижение болевого синдрома в 79,5% и уменьшение слезотечения и светобоязни – в 72% случаев.

Заключение. Эпителиокератопластика может быть успешно использована для лечения симптоматической буллезной кератопатии. Данная операция способствует снятию болевого и роговичного синдромов и улучшает состояния роговицы у большинства (>70%) прооперированных больных.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, буллезная кератопатия, биоматериалы, «Аллоплант».

A.B. Nuraeva
**TRANSPLANTATION TECHNOLOGIES
 IN THE TREATMENT OF BULLOUS KERATOPATHY**

Purpose: to evaluate the efficiency of the operation with the transplantation of autoepithelial cells and the use of Alloplant biomaterial in patients with symptomatic bullous keratopathy.

Material and methods. The study group consisted of 44 patients (21 men, 23 women) aged 57 to 85 years with a diagnosis of bullous keratopathy. The patients underwent epitheliokeratoplasty with autoepithelial cell transplantation and the use of Alloplant biomaterial as a corneal biopsy.

Results and discussion. Results of the operation showed a decrease in pain in 79.5% of cases, a decrease in lacrimation and photophobia – in 72%.

Conclusions. Epitheliokeratoplasty can be successfully used for the treatment of symptomatic bullous keratopathy. The operation helps to relieve pain and corneal syndrome and improve the condition of the cornea in the majority (>70%) of operated patients.

Key words: endothelial cells, bullous keratopathy, biomaterials, "Alloplant".

Буллезная кератопатия – это вторичная эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД), характеризующаяся стромальным отеком и буллезными изменениями эпителия роговицы, выраженным болевым и роговичным синдромами. Экстракция катаракты и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы как наиболее распространенные внутриглазные операции в 1-2% случаев осложняются развитием буллезной кератопатии.

Основной причиной развития буллезной кератопатии является травма эндотелия

роговицы, которая приводит к нарушению плотных контактов между эндотелиоцитами и их стремительной потере. Травмирование эндотелия происходит во время неосторожных хирургических манипуляций. Продолжительная фаза ультразвукового воздействия при факоэмульсификации, удлиненный период аспирации-ирригации с увеличением скорости при данной процедуре, синдром мелкой передней камеры являются факторами, повышающими риск повреждения эндотелия роговицы.

Важное значение имеет первоначальная плотность эндотелиальных клеток (ПЭК), которая снижена до 900–1400 кл/мм² у лиц старшей возрастной группы, составляющей основной контингент пациентов на операцию по поводу катаракты. Нормой ПЭК принято считать среднее значение 2400 кл/мм². Эндотелий роговицы перестает выполнять свою барьерную роль, когда ПЭК снижается до критического уровня – 1000 кл/мм² [3,11,12].

Нарушение барьерной функции эндотелия приводит к тому, что внутриглазная жидкость беспрепятственно проникает в строму роговицы, вызывая ее отечное пропитывание и нарушая упорядоченное расположение коллагеновых фибрилл. Появление межклеточного отека приводит к формированию эпителиальных булл, разрыв которых вызывает у пациента болевой синдром.

Одновременно со стороны эндотелия происходят процессы миграции и трансформации неповрежденных эндотелиоцитов, которые, уплощаясь и увеличиваясь в размерах, стремятся заполнить дефекты ткани. Патологические изменения эндотелиоцитов, которые со временем приобретают свойства фибробластов, запускают процессы фибротизации с формированием ретрокорнеальных и субэпителиальных пленок в роговице и неоваскуляризации [2,10].

Консервативная терапия, направленная на улучшение трофики роговицы, снятие отечных и воспалительных явлений, улучшение регенерации эпителия, малоэффективна при буллезной кератопатии, либо эффект от лечения носит временный характер. Прогрессирование дистрофического процесса в роговице со временем требует хирургического вмешательства.

Несмотря на активное развитие за последние 20 лет эндотелиальной кератопластики, параллельно шли разработки по применению аллогенных биоматериалов для лечения симптоматической буллезной кератопатии. Примером использования биологических свойств подобных материалов является трансплантация амниотической мембраны и фетальных клеток роговицы [4;9].

Разработанные под руководством проф. Э.Р. Мулдашева трансплантационные технологии позволяют использовать регенеративный потенциал биоматериалов Аллоплант (БМА) в лечении заболеваний, в том числе воспалительного и дистрофического характера, к которым относится буллезная кератопатия.

Цель исследования – оценить эффективность операции с трансплантацией ауто-

эпителиальных клеток и применением БМА у пациентов с симптоматической буллезной кератопатией (БК).

Материал и методы

Для обеспечения полноценных репаративных процессов в роговой оболочке при БК в качестве биологического покрытия мы использовали трансплантацию аутоэпителиальных клеток и БМА [1]. Биоматериал Аллоплант относится к мембранным трансплантатам, имеет высокие деформативные свойства в сочетании с малой толщиной, что позволяет использовать его для покрытия поверхностей сложного рельефа [6]. Особым свойством трансплантатов для мембранной пластики является способность к быстрой эпителизации с возможным замещением рыхлой соединительной тканью.

Для лечения пациентов с буллезной кератопатией мы разработали эффективную операцию эпителиокератопластики с трансплантацией аутоэпителиальных клеток и применением БМА в качестве биологического покрытия для роговицы [8]. Для этого на деэпителизованную поверхность роговицы мы трансплантировали «островки» эпителия в количестве 4-6, взятые с аутоконъюнктивы того же глаза, а в качестве биопокрытия использовали аллотрансплантат для пластики конъюнктивы, который временно фиксировали к эписклере, а на 4-е сутки после операции его снимали [7].

Мы проанализировали результаты операций по предложенному методу у 44 пациентов (21 мужчина, 23 женщины) в возрасте от 57 до 85 лет с диагнозом БК. Давность заболевания составила от 1 до 180 месяцев (в среднем – 41,9 мес.). У 39 пациентов БК развилась после операции по поводу катаракты. Из них у 13 пациентов была проведена экстракапсулярная экстракция катаракты, у 26 – факоемульсификация с имплантацией интраокулярной линзы. У 5 больных БК развилась после антиглаукоматозных операций. Диагностическое исследование пациентов включало визометрию, периметрию, тонометрию, кератопахиметрию, ультразвуковое В-сканирование, электрофизиологическое исследование.

Основными клиническими проявлениями БК были: жалобы пациентов на боль, светобоязнь, слезотечение, отек, снижение прозрачности роговицы, буллезные изменения эпителия, снижение чувствительности роговицы, ухудшение зрения (средняя острота зрения в исследуемой группе составила – 0,01±0,03).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных операций оценивали по следующим критериям: боль, светобоязнь, слезотечение, отек, буллезные изменения эпителия, чувствительность роговицы, острота зрения до и после операции.

Изучение ближайших результатов операции эпителиоkerатоластики показало, что при биомикроскопии, после удаления биопокровытия, наблюдались трансплантированные аутоэпителиальные полупрозрачные «островки», плотно фиксированы к роговице. Поверхность роговицы покрыта слоем эпителия. У большинства пациентов в послеоперационном периоде было отмечено снижение проявлений роговичного синдрома: уменьшились болевой синдром у 42 (95%) пациентов, слезотечение и светобоязнь – у 37 (84%), отек роговицы – у 43 (97%). У всех 44 больных, которым была проведена эпителиоkerатоластика, было отмечено уменьшение или исчезновение буллезных изменений эпителия. Исследование чувствительности роговицы выявило, что изменений по этому показателю не отмечалось ни у одного больного. Острота зрения повысилась у 17 (38%) больных, осталась прежней у 27 пациентов.

Трансплантация аутоэпителиальных клеток конъюнктивы и использование лечебного биопокровытия способствовали ранней, в течение 2-4 дней после операции, эпителизации роговицы, которая была полной у 37, почти полной – у 7 больных.

Ранее проведенные исследования доказали, что конъюнктивальный эпителий, оказываясь на деэпителизированной поверхности роговицы, трансформируется в корнеоподобный [2,5]. При этом БМА при пластике конъюнктивы выступает стимулятором репаративных процессов в эпителиальном слое. Аутоэпителиальные «островки» под лечебным биопокровытием ускоряли процесс реэпителизации роговицы.

В отдаленные сроки наблюдения (в среднем до 1,5 лет) у всех 44 пациентов, кото-

рым была проведена эпителиоkerатоластика, было отмечено уменьшение субъективных проявлений эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Снижение болевого синдрома было отмечено у 35 (79,5%) больных, уменьшение слезотечения и светобоязни – у 32 (72%). При объективном осмотре у 14 (32%) больных улучшилась прозрачность роговицы. У 22 (50%) больных прозрачность роговицы не изменилась. У 34 (77%) больных уменьшился отек и у 36 (82%) больных уменьшился буллез. У 3 пациентов повысилась чувствительность роговицы, у 2 больных – снизилась, у 32 (73%) больных – не изменилась. За период от ближайших до отдаленных сроков наблюдения у 7 (12%) больных острота зрения стала ниже, чем до операции. У 14 (24,5%) пациентов зрительные функции несущественно повысились.

В целом в отдаленные сроки наблюдения в основном сохранялись полученные в послеоперационном периоде результаты, заключающиеся в значительном снижении болевого и роговичного синдромов.

Заключение

Операция эпителиоkerатоластики с трансплантацией аутоэпителиальных клеток и применением в качестве биологического покровытия БМА может быть успешно использована для лечения симптоматической БК. Операция способствует снятию болевого и роговичного синдромов и улучшению состояния роговицы у большинства (>70%) оперированных больных.

Представленный метод хирургического лечения не приводит к значительному улучшению зрительных функций, однако является операцией выбора в случаях, когда необходимо снять болевой и роговичный синдромы и в дальнейшем не предполагаются оптикореконструктивные вмешательства. В перспективных в отношении зрения случаях предложенный хирургический может стать подготовительным этапом для последующих операций.

Сведения об авторе статьи:

Нураева Айгуль Булатовна – д.м.н., офтальмохирург, заведующий ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Тел.: 8(347)293-42-28. E-mail: a.nuraeva@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова, В.У. Аллопластика конъюнктивы фиброзной капсулой почки: автореф. дис... канд. мед. наук. – Л., 1983. – 22 с.
2. Горгиладзе, Т.У. Причины, механизм развития и клинко-анатомическая классификация буллезной кератопатии / Т.У. Горгиладзе, Е.В. Ивановская, Л.Т. Горгиладзе // Офтальмологический журнал. – 1992. – №3. – С. 129-133.
3. Изменение эндотелия роговицы человека в возрастном аспекте / Т.И. Ронкина [и др.] // МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1990. – С. 11.
4. Каспаров, А.А. Использование консервированной амниотической мембраны для реконструкции поверхности переднего отрезка глазного яблока / А.А. Каспаров, С.В. Труфанов // Вестник офтальмологии. – 2001. – №3. – С. 45-46.
5. Мулдашев, Э.Р. Эпителиоkerатоластика при лечении трофических нарушений роговицы / Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин // Тезисы докл. межд. конфер. по кератопластике и кератопротезированию. – Одесса, 1978. – С.101-102.
6. Нигматуллин, Р.Т. Очерки трансплантации тканей: курс лекций для врачей. – Уфа: Ксерокс СТМ; 2003. – 156 с.

7. Нураева, А.Б. Опыт применения биоматериалов Аллоплант в лечении буллезной кератопатии / А.Б. Нураева, В.У. Галимова, Р.З. Кадыров // Российская науч.-практ. конф. «Новые технологии микрохирургии глаза (проблемы доказательной медицины)». – Оренбург, 2006. – С. 229-230.
8. Способ хирургического лечения буллезной кератопатии: пат. № 2266083 Рос. Федерация / Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, Р.З. Кадыров, Р.Т. Булатов, А.Б. Нураева. – Приор. 01.09.2003.
9. Ченцова, Е.В. Новый метод лечения патологии эндотелиальных клеток роговицы / Е.В. Ченцова, И.Р. Арутюнова // Федоровские чтения: новые технологии в лечении заболеваний роговицы: материалы Всеросс. научно-практич. конф. – М., 2004. – С. 519-521.
10. Corneal anatomy and wound healing / P.S. Binder [et al.] // Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. – New Orleans, 1980. – P. 1-35.
11. Hoffer, K.J. Normal endothelial cell count range / K.J. Hoffer, M.C. Kraff // Ophthalmology. – 1980. – Vol. 87, № 9. – P. 861-866.
12. Endothelial cell densities in corneal donor material / G. Singh [et al.] // Ann. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 17, № 10. – P. 627-631.

REFERENCES

1. Galimova, V.U. Alloplastika kon'yunktivy fibroznoi kapsuloj pochki (Alloplasty of the conjunctiva with fibrous capsule of the kidney): avtoref. dis... kand. med. nauk. Leningrad. 1983. 22 p. (in Russ.).
2. Gorgiladze T.U., Ivanovskaya E.V., Gorgiladze L.T. Prichiny, mekhanizm razvitiya i kliniko-anatomicheskaya klassifikatsiya bulleznoi keratopatii (Etiopathogenesis, clinical and morphological classification of bullous keratopathy). Oftal'mologicheskii zhurnal (Journal of Ophthalmology). 1992;(3):129-133 (in Russ.).
3. Ronkina T.I. [et al.]. Izmeneniye endoteliya rogovitsy cheloveka v vozrastnom aspekte (Changes in the endothelium of the human cornea in the age aspect). MNTK «Mikrokhirurgiya glaza» (MNTK «Eye microsurgery»). Moscow. 1990. P. 11 (in Russ.).
4. Kasparov A.A., Trufanov S.V. Ispol'zovanie konservirovannoi amnioticheskoi membrany dlya rekonstruktsii poverkhnosti perednego otrezka glaznogo yabloka (The use of preserved amniotic membrane for the reconstruction of the surface of the anterior segment of the eyeball). Vestnik oftal'mologii (The Russian Annals of Ophthalmology). 2001;(3):45-46 (in Russ.).
5. Muldashev E.R., Nigmatullin R.T. Epiteliokeratoplastika pri lechenii troficheskikh narushenii rogovitsy (Epithelialkeratoplasty in the treatment of trophic disorders of the cornea). Tezisy dokl. mezhd. konfer. po keratoplastike i keratoprotezirovaniyu (Abstracts of the international conference on keratoplasty and keratoprosthetics). Odessa. 1978. P. 101-102 (in Russ.).
6. Nigmatullin R.T. Ocherki transplantatsii tkanei. Kurs lektsii dlya vrachei (Essays on tissue transplantation. A course of lectures for physicians). Ufa. XeroxCTM. 2003. 156 p. (in Russ.).
7. Nuraeva A.B., Galimova V.U., Kadyrov R.Z. Opyt primeneniya biomaterialov Alloplant v lechenii bulleznoi keratopatii (Experience of using Alloplant biomaterials in the treatment of bullous keratopathy). Rossiiskaya nauch.-prakt. konf. «Novye tekhnologii mikrokhirurgii glaza (problemy dokazatel'noi meditsiny)» (Russian scientific-practical conference «New technologies of eye microsurgery (problems of evidence-based medicine)»). Orenburg. 2006. P. 229-230 (in Russ.).
8. Muldashev E.R., Galimova V.U., Kadyrov R.Z., Bulatov R.T., Nuraeva A.B. Sposob khirurgicheskogo lecheniya bulleznoi keratopatii (A method for the surgical treatment of bullous keratopathy). Patent № 2266083 Russian Federation. Priority 01.09.2003 (in Russ.).
9. Chentsova E.V., Arutyunova I.R. Novyi metod lecheniya patologii endotelial'nykh kletok rogovitsy (A new method for the treatment of pathology of corneal endothelial cells). Fedorovskie chteniya: novye tekhnologii v lechenii zabelevanii rogovitsy: mat. Vseross. nauchno-praktich. konf. (Fedorov readings: new technologies in the treatment of corneal diseases: materials of the All-Russian scientific and practical conference). Moscow. 2004. P. 519-521 (in Russ.).
10. Binder P.S. [et al.]. Corneal anatomy and wound healing. Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. New Orleans. 1980. P. 1-35 (in Engl.).
11. Hoffer K.J., Kraff M.C. Normal endothelial cell count range. Ophthalmology. 1980;87(9):861-866 (in Engl.). doi: 10.1016/s0161-6420(80)35149-x.
12. Singh G. [et al.]. Endothelial cell densities in corneal donor material. Ann. Ophthalmol. 1985;17(10):627-631 (in Engl.).

УДК 617.751.6

© Коллектив авторов, 2021

Э.Р. Шакирова, Е.М. Гареев, Д.И. Кошелев, О.Р. Балгазина, Л.З. Яруллина
**ЛАТЕНТНОСТЬ КОМПОНЕНТА N75 ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ
 ПОТЕНЦИАЛОВ НА ОБРАЩАЕМЫЙ ПАТТЕРН ПРИ ПРОГНОЗЕ
 И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АМБЛИОПИИ**
*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: оценить возможность прогноза эффекта лечения амблиопии у детей по латентности компонента N75 зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на реверсивный шахматный паттерн.

Материал и методы. Исследовано 20 детей в возрасте от 3 до 15 лет. Проведен анализ латентности компонента N75 ЗВП, зарегистрированного в стандартных условиях. Регистрация ЗВП проводилась до и после аппаратного лечения. В качестве стимула была использована последовательная серия шахматных паттернов с размером ячеек 240', 96', 48', 24' и 12'. Для лечения пациентов применялись аппараты «Амблиокор», «Амблиотер», «Спекл-М».

Результаты и обсуждение. В процессе лечебных мероприятий наблюдалось статистически значимое уменьшение латентности компонента N75 ЗВП, наиболее выраженное при стимуляции высокими пространственными частотами. Обнаружена связь выраженности изменений латентности компонента N75 ЗВП и эффективности лечебных мероприятий. Выявлено, что для прогноза и оценки эффективности лечения амблиопии по значениям латентности N75 ЗВП наиболее эффективны регистрация и анализ зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн с угловым размером ячеек 12' и 24'.

Заключение. Полученные данные подтверждают эффективность использования латентности компонента N75 ЗВП в качестве достоверного метода прогноза и оценки эффективности аппаратного лечения амблиопии у детей.

Ключевые слова: амблиопия, зрительные вызванные потенциалы, паттерн ЗВП, латентность N75.

E.R. Shakirova, E.M. Gareev, D.I. Koshelev, O.R. Balgazina, L.Z. Yarullina
**LATENCY OF THE N75 COMPONENT OF PATTERN-REVERSAL VISUAL
 EVOKED POTENTIALS IN THE PROGNOSIS AND ASSESSMENT
 OF THE EFFECTIVENESS OF AMBLYOPIA TREATMENT**

Purpose: to assess the possibility of using the latency of the N75 component of pattern-reversal visual evoked potentials (VEP) for predicting the effect of treating amblyopia in children.

Material and methods. The study included 20 children between ages 3 and 15 with amblyopia. The analysis of the latency of the N75 VEP component recorded under standard conditions was carried out. Registration of VEP was carried out before and after apparatus treatment. Sequential series of checkboard patterns with a check size of 240', 96', 48', 24' and 12' was used as a stimulus. For the treatment of patients, the devices «Ambliokor», «Amblioter», «Speckle-M» were used.

Results and discussion. In the course of therapeutic measures, a statistically significant decrease in the latency of the N75 component of VEP was observed, which was most pronounced upon stimulation with high spatial frequencies. It was found that the registration and analysis of the latency of the N75 VEP for a checkboard pattern with a check size of 12' and 24' are effective for the prognosis and assessment of the effectiveness of treatment of amblyopia.

Conclusions. The data obtained confirm the effectiveness of using the latency of the N75 component of VEP registration as a reliable method for predicting and evaluating the effectiveness of hardware-based treatment of amblyopia in children.

Key words: amblyopia, visual evoked potential, pattern VEP, latency N75.

Амблиопия у детей – одна из актуальных проблем детской офтальмологии, которая является второй по встречаемости причиной снижения остроты зрения после миопии у детей дошкольного и школьного возраста. Дети с амблиопией составляют 6% от всего числа детей с патологией зрительной системы [1,2].

Амблиопия представляет собой сложный симптомокомплекс сенсорных и моторных функциональных нарушений. Основным ее проявлением ранее считали снижение остроты зрения. Однако по мере изучения патогенеза и клиники этого заболевания был выявлен ряд других свойственных ему расстройств центрального и периферического зрения, свето- и цветоощущения, контрастной, электрической чувствительности и лабильности, а также аккомодационной способности [3].

Регистрация зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) является широко распространенной методикой, с помощью которой можно выявить и объективно оценить степень нарушения зрительных функций [4]. Во всем мире ЗВП традиционно используются для оценки эффективности проводимого лечения при амблиопии [5].

Цель исследования – оценить эффективность лечения амблиопии по латентности компонента N75 зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 детей в возрасте от 3 до 15 лет, из них 17 – в возрасте до 10 лет (85%). Амблиопия диагностирована на 32 глазах, в 8 случаях – односторонняя. В 14 случаях выявлена амблиопия слабой степени, в 8 случаях – средней и в 10 случаях – высокой степени. Для лечения пациентов использовались комплексные лечебные программы с применением аппаратов «Амблиокор», «Амблиотер», «Спекл-М».

Регистрация ЗВП осуществлялась при монокулярной стимуляции с расстояния 1 м при помощи 4-канального электронейромиографа «Нейро-МВП-4» производства компании «Нейрософт» и соответствующего программного обеспечения. Электроды для записи ЗВП устанавливались по международной системе 10-20 на точки Oz (активный электрод), Cz (референтный) и Fpz (заземляющий). Импеданс под электродами не превышал 5 кОм. В качестве стимула использовалась последовательная серия шахматных паттернов с размером ячеек 240', 96', 48', 24' и 12'. Математико-статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica.

Результаты и обсуждение

Острота зрения (ОЗ), измеренная без оптической коррекции, варьировала от 0,05 до 0,7. Острота зрения, полученная в условиях оптической коррекции (ОЗК), имела аналогичный диапазон варьирования: от 0,05 до 0,7.

При исходной остроте зрения с коррекцией от 0,1 и более значимым приростом считали увеличение значения остроты зрения не менее чем на 0,1, а при ОЗК ниже 0,1 – не менее чем на 0,04. В противном случае изменения ОЗК считались несущественными. Из 32 случаев амблиопии значимое увеличение ОЗК наблюдалось в 24 случаях (75%). При этом в 15 случаях сохранялась неполная коррекция (ОЗК < 0,9). В 9 случаях корригированная острота зрения повышалась до уровня 0,9 и более, т.е. достигалась полная оптическая коррекция.

В случаях ОЗК с неполной коррекцией исходные значения остроты зрения, измеренной до лечения, варьировали от 0,05 до 0,55 (медиана 0,3), в группе с полной коррекцией – от 0,1 до 0,7 (медиана 0,6). Сравнение ОЗК в группах с полной и неполной коррекцией по критерию Манна–Уитни показало, что, не-

смотря на существенное перекрытие областей варьирования ОЗК, в группе больных с полной коррекцией имело место значимое ($Z=3,0$, $p<0,002$) превалирование более высоких значений остроты зрения, что вероятно было определено благоприятными «стартовыми» условиями.

Лечебные мероприятия независимо от уровня конечного результата оказали положительный эффект на остроту зрения. Так, в группе с неполной оптической коррекцией после лечения произошел значимый ($Z=3,5$, $p<0,0007$ по парному критерию Уилкоксона) прирост ОЗК: медиана возросла до 0,5, нижняя граница – до 0,09, верхняя – до 0,8, т.е. произошло смещение ОЗ в область более высоких показателей. Необходимо отметить, что и в тех случаях, когда лечение оказало недостаточно значимое влияние на уровень ОЗК, начальный уровень ОЗК в группе был практически таким же, что и в группе с неполной коррекцией – медиана 0,3, границы варьирования от 0,09 до 0,6.

Сравнение вышеуказанных групп по исходной остроте зрения не выявило значимых различий ($Z=0,45$, $p>0,68$). Также не различался и исходный уровень сферического эквивалента рефракции: в группе без выраженного эффекта лечения медиана (Me) составляла 3,7 дптр, а в группе с достижением неполной оптической коррекции Me имела значение 4,7 дптр ($Z=0,85$, $p>0,40$). Напротив, группа, в которой была достигнута полная оптическая коррекция, имела исходный сферический эквивалент рефракции значительно меньший (Me = 2,12), чем в двух других группах ($p<0,001$). Следовательно, повышение остроты зрения с коррекцией, пусть и без достижения уровня нижней границы нормы, в результате лечения происходит независимо от исходного уровня ОЗК и состояния оптической системы глаза, а достижение максимального эффекта лечения или полной оптической коррекции происходит при исходно более благоприятном состоянии оптической системы глаза.

Оценка зависимости эффекта лечения от степени амблиопии при помощи многопольного коэффициента корреляции Крамера (V) показала, что такая связь существует, но достаточно слабая ($V=0,41$, $p<0,02$). Основную долю от общего количества пациентов, достигших полной оптической коррекции, составляли пациенты с амблиопией слабой степени (8 из 9). В то же время в группе пациентов с амблиопией слабой степени доля случаев достижения полной оптической коррек-

ции составляла чуть более половины (8 из 14), где имели место также 2 случая отсутствия эффекта лечения и 4 случая повышения ОЗК с сохранением неполной оптической коррекции. Более того, результаты отсутствия эффекта лечения были представлены во всех трех группах примерно в равной степени (от 25 до 37%), а в группе с высокой степенью амблиопии имел место единственный случай достижения полной коррекции (от 0,1 до 1,0). Несмотря на явную тенденцию увеличения эффективности лечения в случае амблиопии слабой степени, детерминации эффекта лечебных мероприятий степенью амблиопии не выявлено.

Была рассмотрена возможность выявления различий в латентности компонента N75 ЗВП на стимулы разной пространственной частоты между вариантами отсутствия выраженного эффекта лечения, наличия эффекта без достижения полной коррекции и при достижении полной оптической коррекции. Для этого был использован реверсивный шахматный паттерн с угловыми размерами его ячеек 240', 96', 48', 24' и 12'. Были проанализированы только изменения латентного периода (ЛП) компонента N75 ЗВП как наиболее раннего, устойчивого и наименее зависимого от таких факторов, как внимание, намерение, интерес и т.п. Наиболее часто в клинической практике используется компонент ЗВП P100, который, по мнению ряда авторов, является наиболее информативным показателем [7,8]. Тем не менее было показано, что зависимость латентности от размера ячеек стимулирующего паттерна, соблюдается у компонента N75 более строго, чем у P100 при сопоставимом по величине коэффициенте вариации на различных пространственных частотах стимула ($Cv<6$) [9,10]. Учитывая, что эффект лечения мог быть оценен лишь после его проведения, анализ особенностей изменения ЛП компонента N75 при стимулах разной пространственной частоты производился с учетом достигнутого эффекта лечения и включал в себя анализ изменений исходных электрофизиологических данных.

Во всех группах до лечения уменьшение угловых размеров стимула (повышение пространственной частоты) сопровождалось постепенным ростом ЛП N75 (табл. 1). При этом средний уровень ЛП N75 имел значимо большие значения при угловых размерах шахматного паттерна 12'. При 24' он был значимо выше, чем при 96' и 240', при 96' и 240' значимо не различался, а при 48' занимал промежуточное положение.

Таблица 1

Средний уровень ЛП компонента N75 ЗВП в миллисекундах (мс)
при различных угловых размерах реверсивного шахматного паттерна на уровень ОЗК до начала лечения амблиопии

| Группы с разной эффективностью лечения | Размер стимула в угловых минутах (°) | | | | |
|--|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | 240 | 96 | 48 | 24 | 12 |
| Незначительный эффект, мс(M±Sd) | 73,5±3,9 | 75,5±4,8 | 79,2±7,8 | 83,1±8,8 | 92,3±8,4 |
| Неполная оптическая коррекция, мс (M±Sd) | 73,0±3,4 | 73,4±3,1 | 76,7±4,9 | 83,2±5,5 | 87,5±9,3 |
| Полная оптическая коррекция, мс (M±Sd) | 70,9±3,6 | 73,1±2,1 | 75,0±1,8 | 78,7±4,2 | 83,9±4,0 |
| Здоровый глаз, мс (M±Sd) | 71,4±3,6 | 71,4±4,1 | 73,2±3,5 | 75,8±4,7 | 80,4±4,7 |

Дисперсионный анализ показал, что ЛП N75 во всех группах зависит от угловых размеров стимула ($\eta=0,65\div0,83$, $p<<0,0001$). Межгрупповые различия малозаметны при низких пространственных частотах, но становятся все более выраженными при уменьшении угловых размеров стимула. При стимуле 240' все межгрупповые различия статистически незначимы ($p>0,15\div0,74$). Наиболее заметные различия имели место при размере ячеек паттерна 12'. Различия между средним уровнем ЛП N75 ЗВП здорового глаза в сравнении с группами различной эффективности оптической коррекции увеличилась: 80,4±4,8 мс против 92,3±8,4 мс ($p<0,003$), 87,5±9,3 мс ($p<0,04$) и 83,9±4,0 мс ($p<0,05$) соответственно (табл.1). При данной пространственной частоте стимула появляется статистически значимое различие в значении среднего ЛП N75 в группе пациентов с полной оптической коррекцией, и аналогичным показателем группы без выраженного эффекта лечения: 83,9±4,0 мс против 92,3±8,4 мс ($p<0,02$) (табл.1). Это позволяет считать значение латентности компонента N75 ЗВП на обрабатываемый паттерн с размером ячеек 12' эффективным критерием для прогноза результатов лечения амблиопии.

После курса лечения зависимость ЛП N75 ЗВП от угловых размеров стимула оста-

лась прежней ($\eta=0,56\div0,79$, $p<<0,0001$) (табл. 2). Средние уровни ЛП N75 по всем угловым размерам практически не изменились за исключением достоверного снижения при угловых размерах стимула 24' в группе с неполной оптической коррекцией – с 83,2±5,5 мс до 79,7±5,3 мс ($p<0,001$). Следовательно, при рассмотрении динамических изменений ЛП N75 ЗВП на различные пространственные частоты динамика латентности N75 при угловых размерах стимула 24' также является хорошим прогностическим показателем.

Обнаружено, что средние уровни ЛП N75 ЗВП при угловых размерах ячеек паттерна 12' здорового глаза и аналогичный показатель в группе с достижением полной оптической коррекции после лечения практически сравнялись и значимо не различались – 80,0±4,7 мс и 81,6±3,7 мс соответственно ($p>0,66$). При этом оба значения оказались статистически значимо ниже ($p<0,01$ и $p<0,03$ соответственно), чем в группе с невыраженным эффектом лечения (90,5±11,8 мс).

При неполной оптической коррекции средний уровень ЛП N75 на этой пространственной частоте занимал промежуточное положение (85,1±7,8 мс) и не отличался от трех всех представленных групп (табл. 2).

Таблица 2

Средний уровень ЛП компонента N75 ЗВП в миллисекундах (мс)
при различных угловых размерах реверсивного шахматного паттерна на уровень ОЗК после лечения

| Группы с разной эффективностью лечения | Размер стимула в угловых минутах (°) | | | | |
|--|--------------------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| | 240 | 96 | 48 | 24 | 12 |
| Незначительный эффект, мс(M±Sd) | 74,3±5,2 | 76,4±5,7 | 79,2±6,8 | 83,4±8,5 | 90,5±11,8 |
| Неполная оптическая коррекция, мс (M±Sd) | 73,4±3,6 | 73,2±3,1 | 76,8±4,6 | 79,7±5,3 | 85,1±11,8 |
| Полная оптическая коррекция, мс (M±Sd) | 71,9±3,9 | 72,4±2,8 | 73,9±1,2 | 78,2±3,0 | 81,6±3,7 |
| Здоровый глаз, мс (M±Sd) | 73,3±3,8 | 72,9±3,7 | 74,2±2,8 | 75,8±4,7 | 80,0±4,7 |

Заключение

Таким образом, для прогноза и оценки эффективности лечения амблиопии по латентности компонента N75 ЗВП наиболее эффективны регистрация и анализ зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн с угловым размером ячеек 12' или 24'.

Принимая во внимание отсутствие значимых различий между группами по латентности компонента N75 ЗВП при крупном размере клеток паттерна (240' и 96'), регистрация частот в этом диапазоне может использоваться для исключения патологии проводящих структур зрительной системы.

Сведения об авторах статьи:

Шакирова Эльвина Рифовна – младший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии зрения ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: shaki.ehlvina@yandex.ru.

Гареев Евгений Мусинович – доцент, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии зрения ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: gem46@list.ru.

Кошелев Дмитрий Иванович – к.б.н., доцент, завлабораторией нейрофизиологии зрения ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: koshelev_d@mail.ru.

Балгазина Оксана Рашидовна – врач-офтальмолог первой квалификационной категории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: mulyukova_o@mail.ru.

Яруллина Лаура Закировна – врач-офтальмолог высшей квалификационной категории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. E-mail: Laura.yarullina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чупров, А.Д. Некоторые аспекты лечения амблиопии у детей / А.Д. Чупров, Е.Л. Борщук, А.Е. Воронина // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, №1. – С. 24-29.
2. Ефимова, Е.Л. Результаты стимуляции коркового отдела зрительного анализатора у детей с амблиопией / Е.Л. Ефимова // Офтальмологический журнал. – 2007. – №2. – С. 59-61.
3. Тимошенко, Т.А. Современные методы лечения амблиопии у детей / Т.А. Тимошенко, А.Л. Штилерман // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 59-62.
4. Jeon, J. Assessment of visual disability using visual evoked potentials / J. Jeon, S. Oh, S. Kyung // BMC Ophthalmol. – 2012. – №12. – P. 36.
5. Visual evoked potential-based acuity assessment: overestimation in amblyopia / Y. Wenner [et al.] // Doc Ophthalmol. – 2014. – Vol. 128, № 3. – P. 191-200.
6. Singh, V. Visual functions in amblyopia as determinants of response to treatment / V. Singh, S. Agrawal // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2013. – Vol. 50, №6. – P. 348-354.
7. Должич, А.В. Особенности здоровья детей с амблиопией, оценка и коррекция / А.В. Должич // Детская и подростковая реабилитация. – 2017. – №1. – С. 51-55.
8. Dysfunction in the fellow eyes of strabismic and anisometric amblyopic children assessed by visually evoked potentials / E.P. Andrade [et al.] // Arq Bras Oftalmol. – 2016. – Vol. 79, №5. – P. 294-298.
9. Ивлева, А.А. Нормативные значения амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обрабатываемый шахматный паттерн у детей 7-14 лет без нарушения зрения / А.А. Ивлева, Д.И. Кошелев // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №1. – С. 134-140.
10. Вариативность параметров зрительных вызванных потенциалов на паттерн у детей без нарушения зрения и вопросы доклинической диагностики / Д.И. Кошелев [и др.] // Сенсорные системы. – 2020. – Т. 34, №3. – С. 179-187.

REFERENCES

1. Chuprov A.D., Borshchuk E.L., Voronina A.E. Certain aspects of amblyopia treatment in children. Russian Ophthalmological Journal. 2018;11(1):24-29 (in Russ.).
2. Efimova E.L. The results of cortex stimulation of visual analyzer in children with amblyopia. Oftal'mologicheskii zhurnal (Journal of ophthalmology). 2007;(2):59-61 (in Russ.).
3. Timoshenko T.A., Shtilerman A.L. Advanced methods of amblyopia treatment in children. Pacific Medical Journal. 2013;(4):59-62 (in Russ.).
4. Jeon J., Oh S., Kyung S. Assessment of visual disability using visual evoked potentials. BMC Ophthalmol. 2012;(12):36 (in Engl.). doi: 10.1186/1471-2415-12-36.
5. Wenner Y. [et al.]. Visual evoked potential-based acuity assessment: overestimation in amblyopia. Doc Ophthalmol. 2014;128(3):191-200 (in Engl.). doi: 10.1007/s10633-014-9432-3.
6. Singh V., Agrawal S. Visual functions in amblyopia as determinants of response to treatment. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2013;50(6):348-354 (in Engl.). doi: 10.3928/01913913-20131001-01.
7. Dolzhich A.V. Health peculiarity of children with amblyopia, estimate and correction. Detskaya i podrozkovaya reabilitatsiya (Rehabilitation for children and adolescents). 2017;(1):51-55 (in Russ.).
8. Andrade E.P. [et al.]. Dysfunction in the fellow eyes of strabismic and anisometric amblyopic children assessed by visually evoked potentials. Arq Bras Oftalmol. 2016;79(5):294-298 (in Engl.). doi: 10.5935/0004-2749.20160085.
9. Ivleva A.A., Koshelev D.I. Normative values of the amplitude-latency parameters of the visual evoked potentials (VEP) on the reversal checkboard pattern in 7-14 y.o. children without visual impairments. Prakticheskaya meditsina (Practical medicine). 2019;17(1):134-140 (in Russ.).
10. Koshelev D.I. [et al.]. Variability of the pattern VEP parameters in children without visual impairment and questions of preclinical diagnostics. Sensornye sistemy (Sensory systems). 2020;34(3):179-187 (in Russ.). doi: 10.31857/S023500922003004X.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-035.1

© Коллектив авторов, 2021

Г.Г. Корнилаева, М.П. Корнилаева, Р.Э. Примов, Е.А. Волгарева, О.Р. Шангина
**АЛГОРИТМ ВЫБОРА БИОМАТЕРИАЛОВ АЛЛОПЛАНТ
 ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТАФИЛОМАХ**
 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа

Травмы глаза в ряде случаев могут иметь самые неблагоприятные последствия, даже спустя многие годы. Одним из таких осложнений является стафилома склеры, формирующаяся на фоне длительного повышения внутриглазного давления.

Цель исследования: разработка алгоритма выбора биоматериалов Аллоплант для хирургического лечения стафилом склеры.

Материал и методы. В исследовании были использованы сведения из литературных источников, а также клинический опыт ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и обсуждение. Разработан алгоритм выбора биоматериалов Аллоплант при стафиломе, основанный на использовании метода ультразвуковой биомикроскопии, который позволяет с точностью до 0,1 мм определить толщину дефекта склеры. Он позволяет подбирать биоматериал Аллоплант при стафиломах в зависимости от толщины дефекта склеры (0,1-0,2 мм; 0,3-0,4 мм; 0,4-0,5 мм).

Заключение. Предложенный нами алгоритм позволяет восстановить целостность фиброзной капсулы глаза, создает благоприятный внешний вид глазного яблока и повышает качество жизни пациента.

Ключевые слова: посттравматическая глаукома, стафилома склеры, биоматериалы Аллоплант, ультразвуковая биомикроскопия.

G.G. Kornilava, M.P. Kornilava, R.E. Primov, E.A. Volgareva, O.R. Shangina
**THE ALLOPLANT BIOMATERIAL SELECTION ALGORITHM
 IN POSTTRAUMATIC STAPHYLOMAS**

The eye traumas, in a number of cases, may have the most adverse consequences even many years after. The scleral staphyloma forming against the background of the prolonged intraocular pressure is one of these complications.

Purpose: development of an algorithm for the selection of Alloplant biomaterials for surgical treatment of scleral staphylomas.

Material and methods. To achieve the goal of the study, information from literature sources, as well as the clinical experience of the Federal State Budgetary Institution «Russian Eye and Plastic Surgery Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation have been used.

Results and discussion. The Alloplant biomaterial selection algorithm in staphyloma based on the use of the ultrasonic biomicroscopy method, which makes it possible to determine the scleral defect thickness to an accuracy of 0,1 mm, has been developed. The algorithm allows surgeons to select of Alloplant biomaterials for staphylomas, depending on the thickness of the scleral defect (0,1-0,2 mm; 0,3-0,4 mm; 0,4-0,5 mm).

Conclusions. The proposed tactics of the developed algorithm allows to restore the integrity of the fibrous capsule of the eye and opens up real prospects for creating a favorable appearance of the eyeball and improving the quality of life.

Key words: glaucoma, scleral staphyloma, Alloplant biomaterials, ultrasonic biomicroscopy.

Нарушение целостности склеры после перенесенных травм глазного яблока в ряде случаев имеют самые непредсказуемые и неблагоприятные последствия. Иногда при длительном повышении офтальмотонуса в зоне рубца происходит растяжение истонченного участка склеры [10]. Одновременно истончается сосудистая оболочка глаза и создаются условия для растяжения склеры и взбухания подлежащих структур, что по внешнему виду порой напоминают «тутовую ягоду» по выражению Т.И. Ерошевского [1].

После проникающих травм фиброзной оболочки глаза наблюдаются различные по виду, форме локализации и уровню возвышения над склерой стафиломы [2,4,9]. Формируются эктазированные стафиломы склеры.

Цель исследования – разработка алгоритма выбора биоматериала Аллоплант (БМА) для хирургического лечения стафилом склеры.

В ранее опубликованных работах мы освещали механизм растяжения склеры при стафиломах [3,5]. Кардинальными моментами в их развитии, являются высокий уровень внутриглазного давления (ВГД), величина действующей силы, продолжительность действия, а также прочностные свойства ткани.

В поврежденной склере после травмы развиваются морфологические изменения основной субстанции и волокнистых компонентов, которые не могут обеспечить ей необходимую прочность. Это сопровождается уменьшением ее сопротивляемости к механическим воздействиям [7,12]. Так, при вторичной посттравматической глаукоме в склере происходят структурные нарушения, которые являются пусковым моментом в развитии болезни.

Нельзя не упомянуть о метаболических нарушениях в системе гидро- и гемодинамики

глаза. Как известно, склера является проницаемой структурой и, как показали исследования, в 20% случаев через нее происходит отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) [6].

Все указанные факторы, а также скудность кровоснабжения склеры являются одной из основных причин, приводящих к дистрофическим изменениям в ней, потере коллагена и образованию пустот и, как следствие, к постепенному истончению фиброзной оболочки.

Материал и методы

Для разработки алгоритма выбора биоматериалов Аллоплант при посттравматических стафиломах были использованы сведения из литературных источников, а также клинический опыт ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение данной категории больных представляет особую сложность. На первом этапе выполняется антиглаукомная операция (АГО), цель которой длительная нормализация офтальмотонуса. Второй этап через 6 месяцев включает пластику истонченной склеры с применением аллотрансплантационной технологии для восстановления нормальной анатомии оболочек глаза и достижения благоприятного косметического эффекта. В качестве АГО в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации уже в течение более двух десятилетий используется нерассасывающийся губчатый (пористый) биоматериал Аллоплант (БМА) [8].

Приступая к окулопластическому этапу операции, необходимо выбрать «адекватный» биоматериал с целью надежного восстановления фиброзной капсулы глаза, который способен выдержать индивидуальные колебания ВГД для достижения благоприятного косметического эффекта.

Во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии производятся биоматериалы для замещения дефектов склеры при травмах и опухолях, а также для замещения дефектов склеры при стафиломах, различающиеся по толщине и биомеханическим свойствам ткани [11]. Выбор трансплантата зависит от толщины истонченной склеры. В настоящее время современные технологии ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) позволяют исследовать толщину склеры и выбрать подходящий биоматериал.

С этой целью в нашей хирургической практике мы руководствуемся следующими

критериями: всем пациентам со стафиломами склеры в комплексе с базовой офтальмодиагностикой проводили УБМ на ультразвуковом диагностическом аппарате для аксиального сканирования UBM plus (Accutome Inc., США). Пример результатов УБМ показан на рисунке 1. Все расчеты производили исходя из того, что толщина нормальной склеры составляет 0,6-0,8 мм.

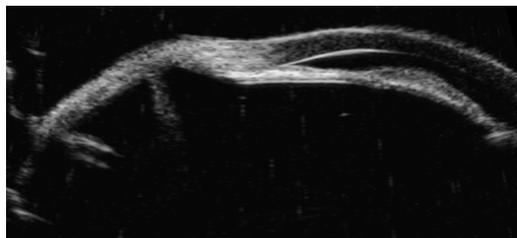


Рис.1. Ультразвуковая биомикроскопия глаза пациента после перенесенной травмы и сформированной стафиломы склеры

При толщине дефекта склеры 0,1-0,2 мм мы используем БМА для пластики склеры при стафиломах большей толщины и более плотной структуры.

Данный биологический материал предназначен для укрепления склеры при стафиломах, толщина которого составляет 800 мкм. Его преимуществами является хорошая приживляемость, слабая реакция на проведенную операцию и надежный склероукрепляющий эффект.

При толщине дефекта склеры 0,3-0,4 мм используется БМА для замещения обширных дефектов склеры. Он представляет собой специальный трансплантационный биоматериал, легко моделирующийся по форме дефекта склеры, толщиной 600 мкм. Он предотвращает прогрессирование стафиломы склеры, восстанавливает анатомию фиброзной оболочки и способствует достижению надежного эффекта за счет пластического укрепления истонченной склеры.

При дефекте склеры 0,4-0,5 мм используется тонкий БМА мембранного типа для пластики конъюнктивы. Для усиления тектонического эффекта его используют в виде дубликатуры толщиной 300 мкм. Преимуществами данного биоматериала являются возможность замещения дефекта истонченной склеры любого размера и удобство хирургического моделирования во время операции. На месте БМА через 1-2 месяца образуется конъюнктив, не отличающаяся от окружающих тканей.

Исходя из вышесказанного и клинического опыта, нами разработан алгоритм выбора биоматериалов Аллоплант при стафиломах в зависимости от толщины дефекта склеры (рис. 2).



Рис. 2. Алгоритм выбора биоматериалов Аллоплант при стафиломах

Заключение

Таким образом, при посттравматических стафиломах с повышенным внутриглазным давлением первым и неизменным этапом лечения является достижение длительной нормализации офтальмотонуса. Вторым шагом в зависимости от степени и площади поражения склеральной оболочки является

адекватный подбор Аллопланта для пластики склеры. Предложенная тактика разработанного алгоритма позволяет восстановить целостность фиброзной капсулы глаза и открывает реальные перспективы для создания благоприятного внешнего вида глазного яблока и повышения качества жизни пациента.

Сведения об авторах статьи:

Корнилаева Гузель Галеевна – д.м.н., врач-офтальмолог, заведующий учебной частью ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: g.kornilaeva@alloplant.ru.

Корнилаева Маргарита Павловна – к.м.н., врач-офтальмолог, заведующий офтальмологическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: rita_k2004@mail.ru.

Примов Равшан Эркинович – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: 89173712276@mail.ru.

Волгарева Елена Александровна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: ea-volgareva@yandex.ru.

Шангина Ольга Ратмировна – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией консервации тканей, заместитель генерального директора ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: aloolga@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерошевский Т.И., Токарева Б.А. Врожденная детская глаукома и ее лечение. – М.: Медицина, 1971. – 152 с.
2. Кольцова, В.М. Вторичная посттравматическая глаукома по материалам глазной клиники КГМИ за 5 лет / В.М. Кольцова // Научно-практическая конференция глазных врачей Красноярского края: тезисы докладов. – Красноярск, 1972. – С. 168-171.
3. Корнилаева, Г.Г. Некоторые патогенетические аспекты формирования стафилом переднего отдела склеры при вторичной глаукоме / Г.Г. Корнилаева // Новое в офтальмологии. – 2002. – №2. – С. 40-43.
4. Корнилаева, Г.Г. Реконструктивная хирургия вторичной глаукомы и ее осложнений биоматериалами «Аллоплант»: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 217 с.
5. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г. Стафиломы склеры. – Уфа, Изд-во: Башкортостан – 2000 – 96 с.
6. Нестеров А.П., Брикман В.Г. Физиология и патология внутриглазного давления. – Т. СХХХV, вып. 6. – М.: II МОЛГМИ, 1980. – 174 с.
7. Райх, Г.М. Коллаген. Проблемы, методы исследования, результаты. – М., Изд-во: Легкая и пищевая промышленность. – 1969. – 328с.
8. Регенеративная медицина. Биоматериалы Аллоплант в офтальмохирургии / под ред. Э.Р. Мулдашева. – Уфа, Изд-во: Башкортостан. – 2014. – 432 с.
9. Сайфуллина, М.Г. Вторичная посттравматическая глаукома / М.Г. Сайфуллина, А.В. Куфтина, М.А. Марундик // Актуальные вопросы офтальмологии. – Киев, 1970. – №1. – С. 31-35.
10. Гундорова Р.А. [и др.]. Травмы глаза. – М., Изд-во: Медицина – 1986. – 253 с.
11. Шангина, О.Р. Морфологические основы радиационной устойчивости соединительнотканых трансплантатов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Саранск, 2007. – 34 с.
12. Curtin, B.J. Long-term results of sclera reinforcement surgery / B.J. Curtin, W.G. Whitmore // Am. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 103, №4. – P. 544-548.

REFERENCES

1. Eroshevskii T.I., Tokareva B.A. Vrozhdannaya detskaya glaukoma i ee lechenie (Congenital pediatric glaucoma and its treatment). Moscow. Meditsina (Medicine). 1971. 152 p. (in Russ.).
2. Kol'tsova V.M. Vtorichnaya posttravmaticheskaya glaukoma po materialam glaznoi kliniki KGMI za 5 let (Secondary post-traumatic glaucoma based on the materials of the eye clinic of KSMI for 5 years). Nauchno-prakticheskaya konferentsiya glaznykh vrachei Krasnoyarskogo kraia: tezisy dokladov (Scientific-practical conference of eye doctors of the Krasnoyarsk Territory: abstracts). Krasnoyarsk. 1972:168-171 (in Russ.).
3. Kornilaeva G.G. Nekotorye patogeneticheskie aspekty formirovaniya stafilom perednego otdela sklery pri vtorichnoi glaukome (Some pathogenetic aspects of anterior scleral staphyloma formation in secondary glaucoma) // Novoe v oftalmologii (New in ophthalmology). 2002;(2):40-43 (in Russ.).
4. Kornilaeva G.G. Rekonstruktivnaya khirurgiya vtorichnoi glaukomy i ee slozhnenii biomaterialami «Alloplant» (Reconstructive surgery of secondary glaucoma and its complications with Alloplant biomaterials): dissertatsiya ... d-ra med. nauk. Moscow. 2004. 217 p. (in Russ.).
5. Muldashev E.R., Kornilaeva G.G. Stafilyomy sklery (Sclera staphylomas). Ufa. 2000. 96 p. (in Russ.).
6. Nesterov A.P., Brikman V.G. Fiziologiya i patologiya vnutriglaznogo davleniya (Physiology and pathology of intraocular pressure). Moscow. II MOLGMI. 1980. Vol. CXXXV. Issue № 6. 174 p. (in Russ.).
7. Raikh G.M. Kollagen (Collagen). Moscow. 1979. 327 p. (in Russ.).
8. Regenerativnaya meditsina. Biomaterialy Alloplant v oftalmokhirurgii (Regenerative medicine. Alloplant biomaterials in ophthalmic surgery) / pod red. E.R. Muldasheva s soavt. Ufa. 2014. 432 p. (in Russ.).

9. Saifullina M.G., Kuftina M.A., Marundik A.V. Vtorichnaya posttraumaticheskaya glaukoma (Topical issues of ophthalmology). Aktual'nye voprosy oftal'mologii (Topical issues of ophthalmology). Kiev. 1970;(1):31-35 (in Russ.).
10. Travmy glaza (Eye injuries) / R.A. Gundorova [et al.]. Moscow. 1986. 253 p. (in Russ.).
11. Shangina O.R. Morfologicheskie osnovy radiatsionnoi ustoychivosti soedinitel'notkannykh transplantatov (Morphological bases of radiation resistance of connective tissue grafts): avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. – Saransk. 2007. 34 p. (in Russ.).
12. Curtin B.J., Whitmore W.G. Long-term results of sclera reinforcement surgery. Am. J. Ophthalmol. 1987;103(4):544-548 (in Engl.). doi: 10.1016/s0002-9394(14)74278-3.

УДК 616.-089.843
© Коллектив авторов, 2021

Л.А. Мусина¹, О.Р. Шангина^{1,2}, Р.З. Кадыров¹, Р.А. Хасанов¹
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ТКАНЕЙ
ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

¹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель – морфологическое изучение альтернативной кадаверной ткани широкой фасции бедра в процессе изготовления диспергированных аллотрансплантатов для офтальмохирургии.

Материал и методы. Стандартными гистологическими методами исследовали нативные кадаверные ткани широкой фасции бедра (Fascia lata), консервированные в 70% этаноле, и диспергированную форму (по 10 образцов). Измеряли толщину пучков коллагеновых волокон и просветы между ними в цельных образцах и гистохимически выявляли гликозаминогликаны (реакция Хейла).

Результаты и обсуждение. Установлено, что технологическая обработка не оказывает выраженного разрушающего действия на структуру и гликозаминогликаны в аллотрансплантатах широкой фасции бедра, что имеет важное значение непосредственно как для качества диспергированных биоматериалов, так и для регенераторных процессов при их использовании в офтальмохирургии. Окончательная морфологическая оценка по определению регенеративного потенциала диспергированных аллотрансплантатов из кадаверной ткани широкой фасции бедра может быть дана после проведения эксперимента на животных, поэтому полученные результаты позволят рекомендовать продолжение научных исследований альтернативных кадаверных тканей.

Ключевые слова: кадаверные ткани, структура, диспергированные аллотрансплантаты, гликозаминогликаны

L.A. Musina, O.R. Shangina, R.Z. Kadyrov, R.A. Khasanov
**THE MORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF THE ALTERNATIVE TISSUES
FOR THE MANUFACTURE OF DISPERSED ALLOTRANSPLANTS
USED IN OPHTHALMOSURGERY**

Aim is a morphological study of the alternative cadaver tissue of thigh fascia lata during the manufacturing process of dispersed allotransplants for ophthalmosurgery.

Material and methods. We have studied the native cadaver tissues of the thigh fascia lata conserved in 70% ethanol and dispersed form (10 samples each) by standard histological methods. We measured bundle thickness of the collagen fibres and lumen between them in the integral samples; glycosaminoglycans were histochemically detected (Hale's reaction).

Results and discussion. It is established that the technological treatment doesn't have a pronounced effect on the structure and glycosaminoglycans in the allotransplants of the thigh fascia lata which is important both for the quality of dispersed biomaterials and regenerative processes when they are used in ophthalmosurgery. The final morphological assessment to determine the regenerative potential of the dispersed allotransplants from the cadaver tissue of thigh fascial lata will be given after carrying out the experiment on animals. The obtained results allow to recommend further research of the alternative cadaver tissues.

Key words: cadaver tissue, structure, dispersed allotransplants, glycosaminoglycans

С годами увеличивается потребность отечественных офтальмологических клиник в аллотрансплантатах диспергированной формы, изготовленных из соединительнотканых образований. Они широко применяются для перилимбального введения при патологии роговицы глаза (дистрофии, язвы, кератоконус) [1,4,6,7]. В то же время забор определенных кадаверных тканей (в их числе твердая мозговая оболочка) для изготовления аллотрансплантатов строго ограничен [2]. Поэтому становится актуальным поиск альтернативных видов соединительной ткани, из которых мож-

но изготавливать диспергированный биоматериал, для чего учеными были предложены кадаверные ткани широкой фасции бедра (Fascia lata) и перикарда (Pericardium) [8,10,11].

Цель исследования – морфологическое изучение альтернативной кадаверной ткани широкой фасции бедра в процессе изготовления диспергированных аллотрансплантатов для офтальмохирургии.

Материал и методы

Материалами исследования были: нативные кадаверные ткани широкой фасции бедра (Fascia lata) (10 образцов); консервиро-

ванные в 70% этаноле цельные аллотрансплантаты, изготовленные из этих тканей (10 образцов); диспергированные аллотрансплантаты, изготовленные из консервированных аллотрансплантатов (10 образцов). Кадаверные ткани были обработаны по технологии, разработанной в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа), которая заключается в многоступенчатой физико-химической обработке биологических тканей.

Диспергированные аллотрансплантаты подготовлены во время технологических стадий производства (высушивание-лиофилизация, измельчение, фракционирование с применением высокотехнологичного оборудования). Нативные кадаверные ткани широкой фасции бедра фиксировали в 10% растворе забуференном (до pH 7,0) формалине по Лилли. После обезживания в батарее восходящих спиртов, фиксированные нативные ткани и консервированные в 70% этаноле аллотрансплантаты заливали в парафин по стандартной методике. Из диспергированных аллотрансплатов изготавливали мазки. Парафиновые срезы и мазки окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и проводили гистохимическую реакцию на выявление гликозаминогликанов (ГАГ) по методу Хейла. Измерение толщины пучков коллагеновых волокон и просветов между ними на гистологических препаратах проводили с использованием светового микроскопа AxioImager Z1 при общем увеличении X200 и программы анализа изображений Axiovision (Carl Zeiss, Германия).

Математико-статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы SPSS версии 21 (IBM SPSS Statistics, USA). Сравнение данных проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента. При гистохимическом исследовании использовалась полуколичественная оценка полученных результатов (принцип Астальди, основанный на выявлении различной степени интенсивности специфической окраски после постановки гистохимической реакции). Парафиновые срезы готовили на ротационном микротоме LEICA RM 2145 (LEICA, Germany). Микроскопирование и фотографирование всех окрашенных препаратов проводили на микроскопе марки LEICA DMD 108 (LEICA, Germany).

Результаты и обсуждение

Гистологические исследования нативной кадаверной ткани широкой фасции бедра показали, что ткань представляет собой сухо-

жильную пластину волокнистой соединительной ткани, состоящую из плотно упакованных коллагеновых волокон, которые окрашиваются пикрофуксином по методу Ван-Гизон в ярко красно-оранжевые тона (рис. 1А). Между коллагеновыми волокнами видны удлиненные ядра фибробластических клеток (рис. 1Б).

Фасции трудно растяжимы вследствие того, что пучки коллагеновых волокон располагаются в определенном порядке в несколько слоев друг над другом. Между слоями есть прослойки рыхлой соединительной ткани. В каждом отдельном слое волнообразно изогнутые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг к другу и ориентированы в одном направлении, которое не совпадает с направлением в соседних слоях. Такая структура обеспечивает хорошие прочностные свойства фасции. Отдельные солитарные пучки тонких коллагеновых волокон переходят от одного слоя в другой, связывая их между собой. Кроме коллагеновых волокон, в ткани фасции есть и тонкие эластические волокна, которые определяются лишь при специфическом окрашивании ткани.

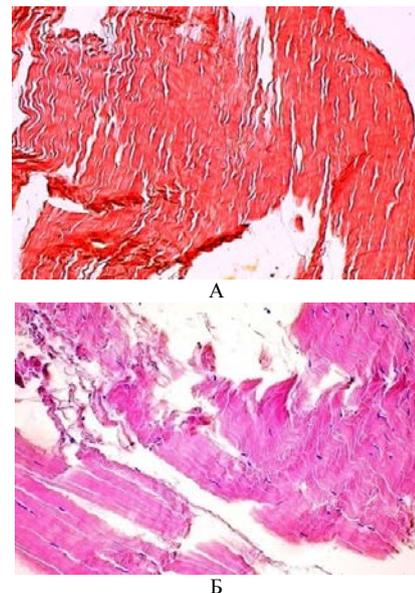


Рис. 1. Структура нативной кадаверной широкой фасции бедра человека: А – окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, увел. $\times 100$; Б – окраска гематоксилином и эозином, увел. $\times 200$

После технологической обработки гистологическая структура широкой фасции бедра меняется незначительно: коллагеновый каркас сохраняется, при этом немного увеличиваются промежутки между пучками коллагеновых волокон (рис. 1Б). Тинкториальные свойства ткани сохраняются полностью, коллагеновые волокна окрашиваются в ярко-красный цвет пикрофуксином (рис. 2А). Клеточные элементы после обработки подвергаются полному разрушению, способствуя тем

самым снижению иммуногенности трансплантата (рис. 2Б).

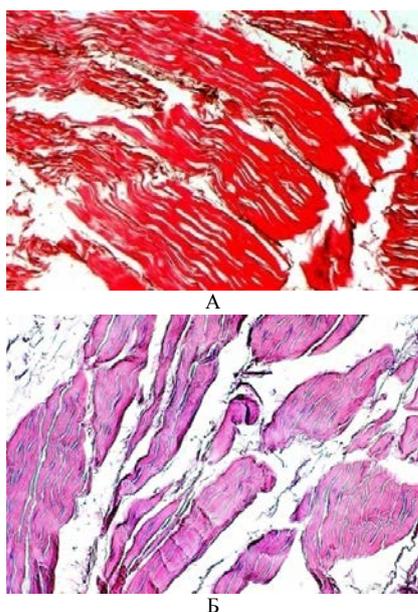


Рис. 2. Структура консервированных цельных аллотрансплантатов широкой фасции бедра человека: А – окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, увел. $\times 100$; Б – окраска гематоксилином и эозином, увел. $\times 200$

Консервация трансплантатов в 70% этаноле позволяет максимально сохранить микроструктуру их волокнистого остова. В пределах каждого пучка коллагеновые волокна по-прежнему ориентированы в одном направлении, а в разных слоях фасции волокнистые пучки ориентированы под углом друг к другу. Между слоями плотно уложенных коллагеновых волокон прослойки рыхлой соединительной ткани сохраняются. Но при этом морфометрические исследования выявили достоверное уменьшение толщины пучков коллагеновых волокон в консервированном аллотрансплантате широкой фасции бедра в сравнении с нативной тканью и достоверное увеличение межпучковых пространств (табл. 1-2). Этот факт мы объясняем тем, что после технологической обработки широкой фасции бедра происходит слабо выраженное разволокнение пучков коллагеновых волокон, что не является отрицательным моментом для качества конечного продукта (диспергированного аллотрансплантата) [12].

Таблица 1

Сравнение показателей (переменных) толщины пучков коллагеновых волокон в нативной ткани широкой фасции бедра и в целом консервированном аллотрансплантате широкой фасции бедра

| Образцы | Среднее \pm Стд. отклонение | Стд. ошибка среднего | Минимум | Максимум |
|---|-------------------------------|----------------------|---------|----------|
| Нативная ткань широкой фасции бедра | 116,44 \pm 14,22 | 2,6 | 89,73 | 147,72 |
| Консервированные аллотрансплантаты широкой фасции бедра | 63,49 \pm 14,12* | 2,58 | 36,64 | 89,68 |

* Статистически значимые различия при $p < 0,001$.

Таблица 2

Сравнение показателей (переменных) ширины межпучковых пространств в нативной ткани широкой фасции бедра и в целом консервированном аллотрансплантате широкой фасции бедра

| Образцы | Среднее \pm Стд. отклонение | Стд. ошибка среднего | Минимум | Максимум |
|---|-------------------------------|----------------------|---------|----------|
| Нативная ткань широкой фасции бедра | 10,01 \pm 3,56 | 0,65 | 3,94 | 21,73 |
| Консервированные аллотрансплантаты широкой фасции бедра | 42,96 \pm 10,44* | 1,9 | 19,78 | 63,03 |

* Статистически значимые различия при $p < 0,001$.

Гистохимическая реакция по Хейлу на выявление гликозаминогликанов (ГАГ) в нативной кадаверной ткани широкой фасции бедра показала, что плотные волокнистые пучки окрашиваются в основном в синие и голубые тона, свидетельствующие о значительном содержании ГАГ в составе основного вещества (рис. 3А). Мы оценили этот факт как положительная реакция (++) . В отдельных участках, где пучки коллагеновых волокон были довольно широкими, преобладало интенсивное окрашивание эозином, хотя ГАГ определялись в местах разволокнения и в рыхлых прослойках между пучками. Такие участки мы оценивали как слабоположительная реакция (+). В консервированных цельных аллотрансплантатах, изготовленных из ткани широкой фасции бедра человека, содержание ГАГ после технологической обработки ткани

расценивались как положительная реакция (++) (рис. 3Б). Лишь изредка встречались небольшие участки со слабоположительной реакцией (+), в которых широкие пучки толстых коллагеновых волокон местами окрашивались эозином, а более тонкие коллагеновые волокна между ними окрашивались в синий цвет.

В измельченных препаратах аллотрансплантатов широкой фасции бедра (диспергированная форма) при окраске по Ван-Гизону фрагменты коллагеновых волокон так же, как в цельных образцах нативной ткани и консервированных аллотрансплантатах, окрашивались пикрофуксином в ярко-красные тона, что свидетельствовало о сохранности микроструктуры волокон (рис. 4А). Частицы аллотрансплантатов, окрашенные в синий цвет, давали положительную реакцию (++) Хейла на высокое содержание в них гликозаминогликанов (рис. 4Б).

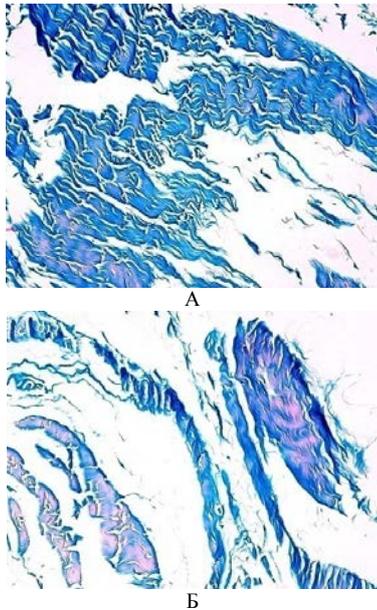


Рис. 3. Положительная реакция (++) на ГАГ (сине-голубые цвета): А – в нативной кадаверной ткани широкой фасции бедра, увел. $\times 200$; Б – в консервированном целом аллотрансплантате широкой фасции бедра, увел. $\times 200$

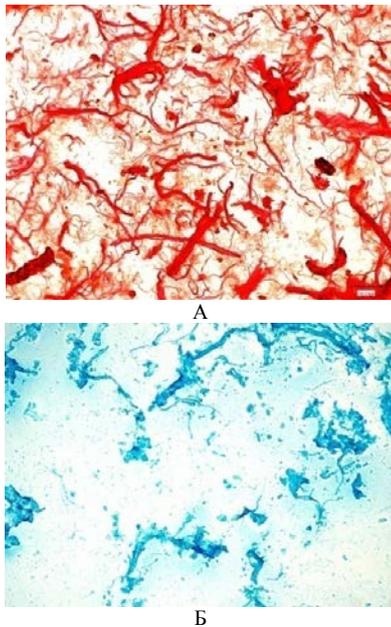


Рис. 4. Структура диспергированного биоматериала, изготовленного из консервированного целого аллотрансплантата широкой фасции бедра: А – окраска по Ван-Гизону, увел. $\times 200$; Б – положительная реакция Хейла на содержание ГАГ, увел. $\times 200$

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что диспергированные аллотрансплантаты широкой фасции бедра, про-

шедшие ряд технологических стадий производства (физико-химическая обработка, консервирование в 70% этаноле, лиофильное высушивание, измельчение, фракционирование), не претерпевали денатурации и сохраняли основные свойства, присущие нативным, цельным консервированным образцам, способным к регенерации. Сохранность регенеративного потенциала соединительнотканых аллотрансплантатов в дальнейшем можно определить с использованием лабораторных животных [4,7].

Известно, что главной задачей при изготовлении соединительнотканых аллотрансплантатов является удаление иммунных клеточных элементов, а также максимальное сохранение коллагеновых волокон и гликозаминогликанов, входящих в состав как коллагеновых пучков, так и основного вещества соединительной ткани, играющих большую роль в регенерации тканей при пересадке [3,5]. Предварительные исследования показали, что качество диспергированных аллотрансплантатов после технологической обработки ткани широчайшей фасции бедра соответствует требованиям, предъявляемым к готовым образцам соединительнотканых аллотрансплантатов [12].

Выводы

1. Технологическая обработка не оказывает выраженного разрушающего действия на структуру и гликозаминогликаны в аллотрансплантатах широкой фасции бедра (*Fascia lata*), что имеет важное значение непосредственно как для качества диспергированных биоматериалов, так и для регенераторных процессов при их использовании в офтальмохирургии.

2. Окончательная морфологическая оценка по определению регенеративного потенциала диспергированных аллотрансплантатов из кадаверной ткани широкой фасции бедра может быть дана после проведения эксперимента на животных, поэтому полученные результаты позволяют рекомендовать продолжение научных исследований альтернативных кадаверных тканей.

Сведения об авторах статьи:

Мусина Ляля Ахияровна – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: morphoplant@mail.ru.

Шангина Ольга Ратмировна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией консервации тканей, зам. генерального директора ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: alloolga@mail.ru.

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.

Хасанов Руслан Алмазович – к.ф.н., ведущий научный сотрудник лаборатории консервации тканей ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: khrusall@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова, В.У. Результаты лечения больных кератоконусом диспергированным в различной степени биоматериалом «Аллоплант» / В.У. Галимова, Р.Ф. Шакиров, Е.М. Гареев // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Т. 7, №1. – С.26-28.
2. Проблемы организации донорства, трансплантации и банкирования тканей в Российской Федерации / К.А. Воробьев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 21-22.
3. Мулдашев, Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Санкт-Петербург, 1994. – 40 с.
4. Восстановление структуры роговицы после перилимбального введения аллогенного биоматериала / Л.А. Мусина [и др.] // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 207.
5. Муслимов, С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии / С.А. Муслимов. – Уфа: Башкортостан, 2000. – 168 с.
6. Шакиров, Р.Ф. Изменение толщины роговицы при кератоконусе до и после перилимбального введения диспергированного биоматериала «Аллоплант» / Р.Ф. Шакиров // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 229-230.
7. Шакиров, Р.Ф. Экспериментально-морфологическое обоснование перилимбального введения диспергированного биоматериала Аллоплант (ДБМА) при дистрофических поражениях роговицы / Р.Ф. Шакиров, Р.З. Кадьров, Р.Ф. Галияхметов // III Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник трудов научно-практической конференции с международным участием. – М., 2010. – С. 445-448.
8. Шангина, О.Р. Разработка новых форм модифицированных диспергированных биоматериалов для нужд регенеративной медицины / О.Р. Шангина, Р.А. Хасанов // Материалы научно-практической конференции «Современные технологии в хирургии головы и шеи». – М.: Мир науки, 2019. – С.48-49.
9. Шангина, О.Р. Принципиальные основы технологии изготовления аллогенных биоматериалов / О.Р. Шангина, Р.А. Хасанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 165.
10. В поисках альтернативных биоматериалов для регенеративной медицины / О.Р. Шангина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 164.
11. Морфологическое обоснование применения перикарда для изготовления аллотрансплантатов / О.Р. Шангина [и др.] // Морфология. – 2020. – Т. 157, № 2-3. – С. 241-242.
12. Shangina, O.R. Basic criteria of the connective tissue evaluation when manufacturing powder-like allografts / O.R. Shangina, R.A. Khasanov, L.A. Musina // 27th International Symposium on Morphological Sciences. Annals of Anatomy. – 2020. – Vol. 230, № S1. – P. 83.

REFERENCES

1. Galimova V.U., Shakirov R.F., Gareev E.M. Rezul'taty lecheniya bol'nykh keratokonusom dispergirovannym v razlichnoi stepeni biomaterialom «Alloplant» (Results of treatment of patients with keratoconus dispersed to varying degrees with biomaterial «Alloplant») // Oftal'mologicheskie vedomosti. 2013;(1):26-28 (in Russ.).
2. Vorob'ev K.A. [et al.]. Problemy organizatsii donorstva, transplantatsii i bankirovaniya tkanei v Rossiiskoi Federatsii (Problems of organization of donation, transplantation and tissue banking in the Russian Federation) // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2020;22(S):21-22 (in Russ.).
3. Muldashev E.R. Teoreticheskie i prikladnye aspekty sozdaniya allotransplantatov serii «Alloplant» dlya plasticheskoi khirurgii litsa (Theoretical and applied aspects of creating allografts of the «Alloplant» series for facial plastic surgery): avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk. Saint Petersburg. 1994. 40 p. (in Russ.).
4. Musina L.A. [et al.]. Vosstanovlenie struktury rogovitsy posle perilimbal'nogo vvedeniya allogennogo biomateriala (Restoration of the corneal structure after perilimbal injection of allogeneic biomaterial). Morfologiya. 2019;155(2):207 (in Russ.).
5. Muslimov S.A. Morfologicheskie aspekty regenerativnoi khirurgii (Morphological aspects of regenerative surgery). Ufa. Bashkortostan. 2000. 168 p. (in Russ.).
6. Shakirov R.F. Izmenenie tolshchiny rogovitsy pri keratokonusе do i posle perilimbal'nogo vvedeniya dispergirovannogo biomateriala «Alloplant» (Changes in the thickness of the cornea in keratoconus before and after perilimbal administration of dispersed biomaterial «Alloplant»). Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012;(12):229-230 (in Russ.).
7. Shakirov R.F., Kadyrov R.Z., Galiyakhmetov R.F. Eksperimental'no-morfologicheskoe obosnovanie perilimbal'nogo vvedeniya dispergirovannogo biomateriala Alloplant (DBMA) pri distroficheskikh porazheniyakh rogovitsy (Experimental and morphological substantiation of perilimbal administration of dispersed Alloplant biomaterial (DBMA) in dystrophic corneal lesions). III Rossiiskii obshchenatsional'nyi oftal'mologicheskii forum: sbornik trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow. 2010. P. 445-448 (in Russ.).
8. Shangina O.R., Khasanov R.A. Razrabotka novykh form modifitsirovannykh dispergirovannykh biomaterialov dlya nuzhd regenerativnoi meditsiny (Development of new forms of modified dispersed biomaterials for the needs of regenerative medicine). Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye tekhnologii v khirurgii golovy i shei». Moscow. Mir nauki. 2019. P. 48-49 (in Russ.).
9. Shangina O.R., Khasanov R.A. Printsipial'nye osnovy tekhnologii izgotovleniya allogennykh biomaterialov (Basic principles of manufacturing technology of allogeneic biomaterials). Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2020;22(3):165 (in Russ.).
10. Shangina O.R. [et al.]. V poiskakh al'ternativnykh biomaterialov dlya regenerativnoi meditsiny (In search of alternative biomaterials for regenerative medicine). Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2020;22(3):164 (in Russ.).
11. Shangina O.R. [et al.]. Morfologicheskoe obosnovanie primeneniya perikarda dlya izgotovleniya allotransplantatov (Morphological justification of the use of the pericardium for the manufacture of allografts). Morfologiya. 2020;157(2-3):241-242 (in Russ.).
12. Shangina O.R., Khasanov R.A., Musina L.A. Basic criteria of the connective tissue evaluation when manufacturing powder-like allografts. 27th International Symposium on Morphological Sciences. Annals of Anatomy. 2020; 230(S1):83 (in Engl.).

О.Р. Шангина^{1,2}, Р.А. Хасанов¹, Л.А. Булгакова¹, Р.Д. Гайнутдинова¹
**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ
РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ**

¹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценка состояния волокнистого остова основного вещества и биомеханических свойств различных типов соединительной ткани.

Материал и методы. Исследовали образцы различных типов соединительной ткани человека: сухожилия различной локализации, дерму опорных участков стопы (сетчатый слой), висцеральные оболочки органов, реберный хрящ, подкожно-жировую клетчатку. Были использованы методы световой, поляризационно-оптической, электронно-сканирующей микроскопии, морфометрия, гистохимический анализ. Физико-механические свойства образцов оценивали на растяжение и сжатие.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка состояния волокнистого остова основного вещества и физико-механических свойств исследуемых образцов. Результатом микроскопических исследований стали макро- и микрофотографии с различным увеличением. В результате морфометрических исследований были получены средние значения толщины пучков коллагеновых волокон и размеров межпучковых пространств. В итоге проведенных физико-механических испытаний образцов были получены данные об упругопрочностных свойствах ткани, а именно предел прочности, относительное удлинение, модуль Юнга. Проведенный гистохимический анализ показал степень содержания гликозаминогликанов в основном веществе.

Выводы. Определен комплекс универсальных методов для оценки структурных и физико-механических свойств различных соединительных тканей при изготовлении аллотрансплантатов.

Ключевые слова: соединительная ткань, фиброархитектоника, коллагеновые волокна, основное вещество, гликозаминогликаны, морфометрия, поляризационно-оптический анализ.

O.R. Shangina, R.A. Khasanov, L.A. Bulgakova, R.D. Gainutdinova
**MORPHOLOGICAL AND BIOMECHANICAL ASSESSMENT
OF VARIOUS TYPES OF CONNECTIVE TISSUE STRUCTURE
IN THE MANUFACTURE OF TRANSPLANTS**

Purpose: evaluation of the fibrous framework condition, basic substance and biomechanical properties of various types of connective tissue.

Material and methods. There were studied the specimens of various types of connective tissue: tendons of various localization, derma of the supporting foot areas (reticular layer), visceral membranes, costal cartilage, subcutaneous fat. We used the following methods: those of polarizing-optical, electron-scanning microscopy as well as morphometry, histochemical analysis. The physico-mechanic properties of the specimens were evaluated for tension and compression.

Results and discussion. There was carried out the assessment of the fibrous framework condition, basic substance and physico-mechanical properties of the specimens under study. Macro- and microphotographs with different magnification were the results of the microscopic studies. As a result of the morphometric studies there were obtained the thickness mean values of the collagen fibre bundles and size of the interbundle spaces. As a result of the carried our physico-mechanical tests of the specimens we obtained data on elastic-strength properties of different tissues, namely tensile strength, relative elongation, Young modulus. The carried out histochemical analysis showed the glycosaminoglycan content degree in the basic substance.

Conclusions. A set of the universal methods is defined for the assessment of the structural and physico-mechanical properties of different connective tissues when manufacturing allotransplants.

Key words: connective tissue, fibroarchitectonics, collagen fibers, basic substance, glycosaminoglycans, morphometry, polarizing-optical analysis.

Важной задачей восстановительной хирургии является воссоздание целостности нарушенных функций органов и тканей [1,4,5,11]. Для решения этой задачи разрабатываются и внедряются в клиническую практику различные виды соединительнотканых трансплантатов (СТТ), позволяющие создавать в реципиентном ложе регенерат, по своим морфологическим и физико-механическим характеристикам соответствующий окружающим дефект тканям [3,6,8,9,12].

Цель исследования – подбор определенного комплекса методов для оценки морфофункционального состояния соединительной ткани в процессе изготовления аллотрансплантатов.

Материал и методы

Были исследованы образцы следующих анатомических структур: сухожилия подвздошно-реберной мышцы (СМ), дермы опорных участков стопы (ДП) (сетчатый слой), фиброзной капсулы почки (ФКП), реберного хряща (РХ), подкожно-жировой клетчатки (ПЖК). Основу предлагаемой методологии составили следующие методы изучения структуры биологических тканей – световая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, поляризационно-оптический анализ.

Количественные показатели (толщина пучков коллагеновых волокон и величина межпучковых пространств) определяли морфометрическим методом. Для определения

основного вещества соединительной ткани был использован гистохимический метод выявления гликозаминогликанов по Хейлу. Физико-механический потенциал образцов оценивали на растяжение и сжатие. Оценку фиброархитектоники соединительнотканых аллотрансплантатов проводили при помощи поляризационной микроскопии неокрашенных гистологических срезов толщиной 10 мкм.

Исследование и фотографирование образцов проводили с использованием поляризационного микроскопа МИН-8 и цифровой фотонасадки Nikon Coolpix 4500 при скрещенных фильтрах. Для гистологических исследований срезы окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином по Вейгерту и по Ван-Гизону. Для определения основного вещества соединительной ткани был использован гистохимический метод выявления гликозаминогликанов (ГАГ) по Хейлу. Микроскопические исследования проводили на световых микроскопах JENVAL и AXIO IMAGER-Z1 (C.Zeiss, Германия).

Для ультраструктурного исследования СТТ использовали метод сканирующей электронной микроскопии. Микрофотографирование проводили на сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония) при увеличениях 100-3000. Количественные показатели (толщину пучков коллагеновых волокон и величина межпучковых пространств) определяли морфометрическим методом. Для этого использовали микроскоп AXIO IMAGER – Z1 (C.Zeiss, Германия) с аппаратно-программным комплексом Axiovision. Исследование физико-механических свойств аллотрансплантатов проводили на универсальной машине для испытания прочностных свойств материалов модели 1185 INSTRON (Англия).

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании структура сухожилия подвздошно-реберной мышцы представлена плотно упакованными пучками коллагеновых волокон (КВ), имеющих преимущественно однонаправленную ориентацию (рис. 1).

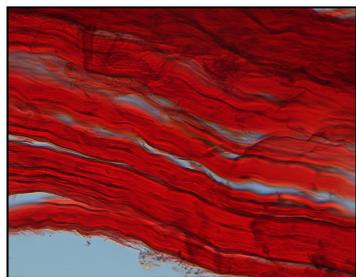


Рис. 1. Структурная организация сухожилия. Световая микроскопия. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 200$

Исследование в поляризационном свете демонстрирует выраженный эффект двойного лучепреломления, что свидетельствует о высокой оптической активности пучков коллагеновых волокон, характерной для плотной оформленной соединительной ткани. На сканограммах прослеживаются тонкие солитарные волокна, образующие связочную систему сухожилия. Плотная упаковка и однонаправленность пучков КВ параллельно длинной оси сухожилия определяют высокие механические свойства, что является основным показателем для данного вида ткани, поэтому нами был сделан акцент на морфометрию и биомеханическое исследование.

Среднее значение толщины пучков КВ составило $47,49 \pm 10,37$ мкм, величины межпучковых пространств – $19,17 \pm 3,57$ мкм. Физико-механические свойства образцов сухожилия определялись при продольном растяжении. В результате испытаний были получены следующие показатели: предел прочности равен $104,5 \pm 3,3$ МПа, относительное удлинение – $0,15 \pm 0,002$. Модуль Юнга составил $1110,0 \pm 36,0$ МПа. Гистохимическое исследование показало слабopоложительную реакцию (+), что свидетельствует о незначительном содержании ГАГ в основном веществе исследуемых образцов сухожилия (рис. 2).

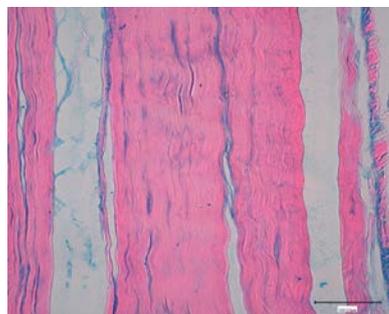


Рис. 2. Слабopоложительная реакция на содержание ГАГ в ткани сухожилия. Гистохимическая реакция по Хейлу с окраской эозином. Ув. $\times 200$

Фиброархитектонику дермы опорных участков стопы можно охарактеризовать как коллагено-волоконистый каркас, образованный извилистыми, способными к растяжению волокнами. Пучки КВ, переплетенные во всех направлениях, имеют сложную пространственную ориентацию, что подтверждает световая микроскопия препаратов, окрашенных по Ван-Гизону. Поляризационно-микроскопическое исследование демонстрирует высокий уровень оптической активности коллагеновых волокон. Сканирующая электронная микроскопия показала разнонаправленный характер пучков КВ, связанных между собой системой тонких волокон и фибрилл (рис. 3).



Рис. 3. Ультраструктура дермы опорных участков стопы. Сканирующая электронная микроскопия. Ув. $\times 2500$

В связи с тем, что структура ДП имеет неориентированный тип коллагенового остова, присущего плотной неоформленной соединительной ткани, в котором волокнистые элементы расположены без определенной геометрической закономерности, проведение полноценного морфометрического анализа не представляется возможным. Гистохимическое исследование ДП по Хейлу свидетельствует о значительном содержании ГАГ в составе основного вещества расположенного между пучками КВ (рис. 4).

Характерной особенностью ДП является способность к ремоделированию коллагеновых и эластиновых волокон в направлении их удлинения и соответственно, возвращения им исходной спиральности, утраченной при растяжении. Этим объясняются высокие упругопрочностные свойства ДП, что подтверждается результатами физико-механических исследований: относительное удлинение образцов ДП составило $0,6 \pm 0,06$, значение предела прочности – $12,9 \pm 0,7$ МПа. Параметр модуля Юнга составил $23,5 \pm 1,2$ МПа.

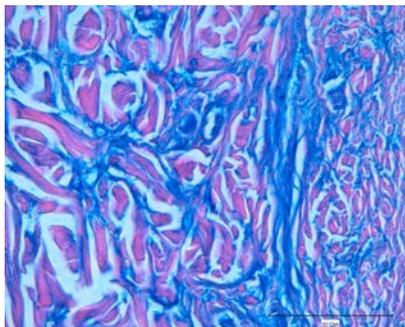


Рис. 4. Положительная реакция Хейла на содержание ГАГ в основном веществе дермы опорных участков стопы. Гистохимическая реакция по Хейлу с докраской эозином. Ув. $\times 400$

Изучение фиброархитектоники фиброзной капсулы почки, которая относится к плотной неоформленной соединительной ткани, показало, что в структуре ткани определяются два слоя КВ: внутренний – рыхлый и наружный – более плотный. На препаратах, окрашенных по Ван Гизону, внутренний слой

представлен множеством тонких, разнонаправленных, переплетенных КВ между собой (диаметр 1-3 мкм) и их пучками, имеющими рыхлую организацию (рис. 5).

Данные сканирующей электронной микроскопии свидетельствуют о том, что наружный слой представляет собой извилистую и компактную тонковолокнистую сеть, образованную как отдельными плотно лежащими КВ, так и их пучками. Данные гистохимического анализа наглядно демонстрируют высокое содержание ГАГ в основном веществе ткани. При проведении поляризационной микроскопии образцов ФКП КВ показали высокую оптическую активность. Из-за трехмерной организации пучков КВ данной ткани морфометрический анализ не показателен. Физико-механическое исследование проводить в данном случае также нецелесообразно, так как трансплантаты, изготовленные из ФКП, как правило, не несут биомеханической нагрузки.

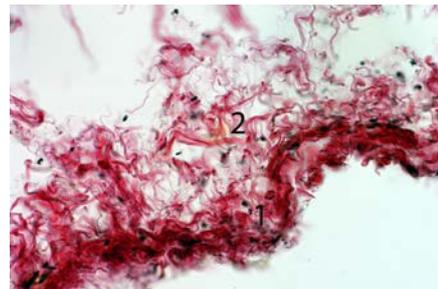


Рис. 5. Структура фиброзной капсулы почки: 1 – наружный слой; 2 – внутренний слой. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 100$

Для реберного хряща, который относится к скелетной ткани, характерна структура, представленная территориальным и межтерриториальным межклеточным матриксом из переплетенных КВ и фибрилл, образующих лакуны, что отчетливо прослеживается на сканограммах (рис. 6).

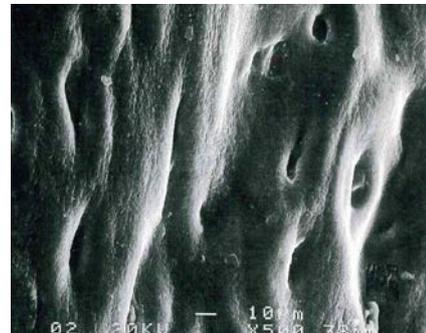


Рис. 6. Архитектоника реберного хряща. Сканирующая электронная микроскопия. Ув. $\times 500$

Наружные волокна стенок лакун переходят непосредственно в волокнистый каркас межтерриториального матрикса, в котором КВ ориентированы в направлении вектора

действия сил основных нагрузок. Пространство между коллагеновыми структурами заполнено основным веществом. Поляризационная микроскопия демонстрирует высокую оптическую активность КВ хряща (рис. 7).



Рис. 7. Архитектоника реберного хряща. Поляризационная микроскопия. Объектив 20. Гомаль 3

Показательными методами исследования реберного хряща (РХ) являются поляризационная и сканирующая электронная микроскопии. Применение гистологических красителей в данном случае нецелесообразно, так как высокое содержание ГАГ в основном веществе РХ не позволяет рассмотреть в препаратах волокнистую структуру коллагенового остова. Морфометрические исследования РХ не проводились в связи с особенностью его структуры. Важным для РХ являются его упруго-прочностные свойства. Проведенные физико-механические исследования на сжатие показали, что предел прочности РХ составил $10,8 \pm 0,8$ МПа, относительное укорочение – $0,26 \pm 0,08$.

Исследование фиброархитектоники подкожно-жировой клетчатки при помощи световой микроскопии показало ярко выраженную ячеистость структуры данной ткани. Крупные, различной формы жировые дольки диаметром от 30 до 70 мкм окружены коллагеново-эластическими оболочками. Между жировыми ячейками расположены соединительнотканые пластины и коллагеновые тяжи (рис. 8).

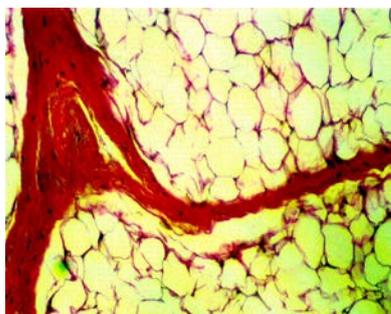


Рис. 8. Структура подкожно жировой клетчатки. Окраска по Ван-Гизону. Ув. $\times 60$

Данные поляризационной микроскопии свидетельствуют о высокой оптической ак-

тивности КВ оболочек жировых ячеек и коллагеновой стромы. На сканограммах наблюдаются плотно расположенные и слабоизвилистые пучки КВ тяжелой стромы. Морфометрическая оценка волокнистых структур стромы ПЖК показала, что плотность КВ межпучковых пространств составила $19,3 \pm 2,22\%$. Ячеистая структура ПЖК придает ей объем, а упругость и эластичность обеспечивает развитая сеть эластиновых волокон. Наличие сети эластиновых волокон подтверждают результаты световой микроскопии окраски орсеином по Вейгерту (рис. 9).

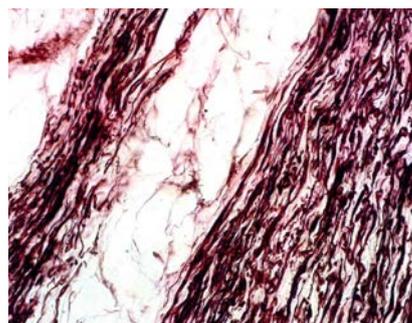


Рис. 9. Сеть эластических волокон подкожно-жировой клетчатки. Окраска орсеином. Ув. $\times 400$

Данные биомеханических испытаний подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) показывают, что при сжатии относительное ее укорочение в среднем составило $1,21 \pm 0,01$.

Выводы

По нашему мнению, методы исследования структуры КВ при помощи световой микроскопии препаратов, окрашенных по Ван-Гизону, и поляризационной микроскопии неокрашенных срезов являются для всех видов соединительной ткани универсальными, за исключением исследования РХ [10]. Кроме того, для плотной оформленной волокнистой соединительной ткани (на примере сухожилия), также информативными методиками являются морфометрия и биомеханика [6].

В процессе изготовления соединительнотканых трансплантатов (СТТ) необходимо сохранить целостность пучков КВ и избежать увеличения межпучковых пространств, так как в противном случае произойдет разволокнение ткани и, как следствие, снижение ее биомеханических свойств. Сохранность КВ и их прочностных свойств является необходимым условием для СТТ, применяемых при укрепляющих операциях. Для СТТ, изготовленных из плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани (дерма опорных участков стопы), основными показателями являются сохранность фиброархитектоники пучков КВ и содержание ГАГ, а также упругодеформативных свойств.

Поэтому при изготовлении СТТ из дермы, кроме универсальных методов, необходимо проведение гистохимического анализа и физико-механических испытаний [8]. Для соединительнотканых трансплантатов, изготовленных из фиброзной капсулы почки, важным фактором является степень сохранности волокнистого остова и основного вещества ткани. В связи с этим, кроме результатов световой и поляризационной микроскопии, важными являются данные гистохимического анализа [9]. Соединительнотканые трансплантаты, изготовленные из РХ, применяются в операциях, где трансплантат несет физико-механическую нагрузку, поэтому упруго прочностные свойства в данном случае являются приоритетными [7,8]. Кроме этого, необходимо проведение анали-

за состояния ГАГ и традиционных методов исследования КВ [2].

Трансплантаты, изготовленные из ПЖК, используются при заполнении объемных дефектов различных тканей. В связи с этим при изготовлении СТТ из соединительной ткани со специальными свойствами необходимо сохранить объем, упругость и эластичность, характерные для данной ткани. Наглядными методами исследования ПЖК являются биомеханика, окраска орсеином по Вейгерту, а также классические методы изучения структуры КВ.

Предложенные методы и методики могут быть рекомендованы для комплексной оценки структурных и физико-механических свойств биологических тканей при изготовлении СТТ и дальнейшего их применения в хирургической практике.

Сведения об авторах статьи:

Шангина Ольга Ратмировна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией консервации тканей, зам. генерального директора ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: aloolga@mail.ru.

Хасанов Руслан Алмазович – ведущий научный сотрудник лаборатории консервации тканей, кандидат фармацевтических наук ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. Тел. 8(347)286-00-27. E-mail: khirusall@mail.ru.

Булгакова Людмила Александровна – научный сотрудник лаборатории консервации тканей, кандидат биологических наук ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. Тел.: 8(347)286-00-27. E-mail: mila.bulg@list.ru.

Гайнутдинова Раушания Дамировна – научный сотрудник лаборатории консервации тканей, кандидат биологических наук ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1. Тел.: 8(347)286-00-27. E-mail: rushanagai@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимович, М.М. Заготовка аллотрансплантатов для клиник / М.М. Максимович, Н.В. Отцецкая, С.В. Тараненко // Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (17–18 мая 2012 г., Уфа). – Уфа, 2012. – С. 39.
2. Идентификация гликозаминогликанов в соединительной ткани при имплантации различных биоматериалов. / Л.А. Мусина [и др.] // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1-2 (приложение № 1). – С. 194-196.
3. Морфологическая оценка структурно-модифицированного сухожильного трансплантата для офтальмохирургии / Л.А. Мусина [и др.] // Морфология. – 2010. – Т. 137, №4. – С. 136-137.
4. Мусин, У.К. Реваскуляризация хориоидеи биоматериалом «Аллоплант» при лечении гемофтальма / У.К. Мусин, Р.З. Нурхакимов // Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (17–18 мая 2012 г., Уфа). – Уфа, 2012. – С. 83-84.
5. Нигматуллин, Р.Т. Очерки трансплантации тканей / Р.Т. Нигматуллин. – Уфа: Ксерокс СТМ, 2003. – 160 с.
6. Нигматуллин, Р.Т. Биомеханические свойства эластинового биоматериала при деформации на сжатие / Р.Т. Нигматуллин, Р.З. Кутушев, Ю.С. Первушин // Морфология. – 2020. – Т. 157, №2-3. – С. 153-154.
7. Сравнительный анализ пластических свойств аллотрансплантатов гиалинового хряща / О.Р. Шангина [и др.] // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 323.
8. Шангина, О.Р. Упругодеформативные свойства комбинированных аллотрансплантатов для восстановления стенок орбиты / О.Р. Шангина, Л.А. Мусина // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – №12. – С. 300-302.
9. Шангина, О.Р. Морфологическая оценка соединительнотканых аллотрансплантатов для урологических операций / О.Р. Шангина, Л.А. Мусина // Морфология. – 2014. – Т. 145, №3. – С. 218.
10. Шангина, О.Р. Поляризационно-оптический анализ как метод оценки сохранности волокнистого остова аллотрансплантатов / О.Р. Шангина, Л.А. Булгакова // Морфология. – 2018. – Т. 153, №3. – С. 313.
11. Шангина, О.Р. Принципиальные основы технологии изготовления аллогенных биоматериалов / О.Р. Шангина, Р.А. Хасанов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, №5. – С. 165.
12. Щербаков, Д.А. Восстановление переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса аллогенными биоматериалами / Д.А. Щербаков, А.И. Лебедева, А.И. Каримова // Гены и Клетки. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 104-109.

REFERENCES

1. Maksimovich M.M. Otetskaya N.V., Taranenko S.V. Zagotovka allotransplantatov dlya klinik (Preparation of allografts for clinics). Materials of the V All-Russian symposium with international participation «Aktual'nye voprosy tkanevoi i kletchnoi transplantologii» («Topical issues of tissue and cell transplantology»), Ufa. 2012:39 (in Russ.).
2. Musina L.A. [et al.]. Identifikatsiya glikozaminoglikanov v soedinitel'noi tkani pri implantatsii razlichnykh biomaterialov (Identification of glycosaminoglycans in connective tissue during implantation of various biomaterials). Morfologicheskie vedomosti (Morphological newsletter). 2006;(1-2, app. № 1):194-196 (in Russ.).

3. Musina L.A. [et al.]. Morfoloicheskaya otsenka strukturno-modifitsirovannogo sukhozhi'nogo transplantata dlya oftal'mokhirurgii (Morphological evaluation of a structurally modified tendon graft for ophthalmic surgery). *Morfologiya (Morphology)*. 2010;137(4):136-137 (in Russ.).
4. Musin U.K., Nurkhakimov R.Z. Revaskulyarizatsiya khorioidei biomaterialom «Alloplant» pri lechenii gemoftal'ma (Revascularization of the choroid with the «Alloplant» biomaterial in the treatment of hemophthalmos). Materials of the V All-Russian symposium with international participation «Aktual'nye voprosy tkanevoi i kletchoi transplantologii» («Topical issues of tissue and cell transplantology»), Ufa. 2012:83-84 (in Russ.).
5. Nigmatullin R.T. Ocherki transplantatsii tkanei (Essays on tissue transplantation). Ufa, Kseroks STM. 2003:160 (in Russ.).
6. Nigmatullin R.T., Kutushev R.Z., Pervushin Yu.S. Biomechanical properties of elastin biomaterial under compression deformation. *Morfologiya (Morphology)*. 2020;157(2-3):153-154 (in Russ.).
7. Shangina O.R. [et al.]. A comparative analysis of the plastic properties of hyaline cartilage allografts. *Morfologiya (Morphology)*. 2019;155(2):323 (in Russ.).
8. Shangina O.R., Musina L.A. Elastic-deformative properties of combined allografts for the restoration of the orbital walls. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta (Bulletin of the Orenburg State University)*. 2015;(12):300-302 (in Russ.).
9. Shangina O.R., Musina L.A. Morphological evaluation of connective tissue allotransplants for urological operations. *Morfologiya (Morphology)*. 2014;145(3):218 (in Russ.).
10. Shangina O.R., Bulgakova L.A. Polarization-optical analysis as the evaluation method of the allograft fibrous skeleton preservation. *Morfologiya (Morphology)*. 2018;153(3):313 (in Russ.).
11. Shangina O.R., Khasanov R.A. Printsipial'nye osnovy tekhnologii izgotovleniya allogennykh biomaterialov (Fundamentals of the technology for the manufacture of allogeneic biomaterials). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov (Russian journal of transplantation and artificial organs)*. 2020;22(5):165 (in Russ.).
12. Shcherbakov D.A., Lebedeva A.I., Karimova A.I. Replacement of the anterior-lateral wall of the maxillary sinus with allografts. *Geny i Kletki (Genes and Cells)*. 2014;9(2):104-109 (in Russ.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 617.735-072.1

© О.Р. Балгазина, И.В. Сироткина, 2021

О.Р. Балгазина, И.В. Сироткина

ОККЛЮЗИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ СЕТЧАТКИ У МАЛЬЧИКА 12 ЛЕТ

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. В статье рассматривается клинический случай у ребенка 12 лет с окклюзией центральной артерии сетчатки ее нижнетемпоральной ветви. Данная патология зрения практически не встречается в детском возрасте, соответственно, клинический случай представляет интерес в современной офтальмологии.

Материал и методы. В статье приведены и описаны методы диагностики, такие как первичный осмотр врача, острота зрения, внутриглазное давление (ВГД), оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и сосудов, компьютерная периметрия (30°), электроретинография (ЭРГ), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на обрабатываемый паттерн и вспышку и методы лечения в течение первых 1,5-2 месяцев от начала окклюзии.

Результаты и обсуждение. В ходе лечения у пациента достигнут относительно благоприятный и устойчивый результат. Отмечались постепенное расширение полей зрения в верхнем полюсе глаза и уменьшение отека сетчатки, нормализация ее кровообращения в нижнетемпоральной области.

Заключение. Несмотря на раннее обращение в медицинское учреждение и своевременно проведенное комплексное лечение, полное восстановления полей зрения не произошло.

Ключевые слова: окклюзия центральной артерии сетчатки, ребенок, диагностика, оптическая когерентная томография (ОКТ), компьютерная периметрия (КП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), лечение, восстановление.

O.R. Balgazina, I.V. Sirotkina

OCCLUSION OF THE CENTRAL RETINAL ARTERY IN A 12-YEAR-OLD BOY

Purpose. The article discusses a clinical case of a 12-year-old child with occlusion of the central retinal artery of its inferior temporal branch. This pathology of vision practically does not occur in childhood, which, accordingly, is of interest to this clinical case in modern ophthalmology.

Material and methods. The article presents and describes diagnostic methods such as initial examination by a doctor, visual acuity, intraocular pressure (IOP), optical coherence tomography (OCT) of the macular region, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and blood vessels, computer perimetry (30°), electroretinography (ERG), visual evoked potentials (VEP) for reversible pattern and flash and treatment methods within the first 1.5-2 months from the onset of occlusion.

Results and discussion. In the course of treatment, a relatively favorable and stable result was achieved. There was a gradual expansion of the visual fields in the upper pole of the eye and a decrease in retinal edema, normalization of its blood circulation in the lower temporal region.

Conclusions. Despite an early visit to a medical institution, timely complex treatment, complete restoration of the visual fields is not observed.

Key words: occlusion of the central retinal artery, child, diagnostics, optical coherence tomography (OCT), computed perimetry (CP), visual evoked potentials (VEP), treatment, recovery.

Окклюзия центральной артерии сетчатки (ОЦАС) – это артериальный ишемический инсульт, который редко встречается у детей. Это заболевание часто сопровождается бессимптомным нарушением кровообращения головного мозга с последующей резкой потерей остроты зрения до полной слепоты. У детей и подростков с ОЦАС необходимо исключить заболевания, сопровождающиеся повышенной вязкостью крови, а также различные виды тромбозов [1].

Несмотря на бурное развитие современной офтальмологии, эффективных методов лечения окклюзии сосудов сетчатки не существует. Общепринятыми неотложными лечебными мероприятиями являются: компрессионный массаж глазного яблока, применение сосудорасширяющих средств и препаратов, снижающих сопротивление сосудистой стенки; снижение внутриглазного давления, приводящее к повышению перфузионного давле-

ния, способствующего улучшению микроциркуляции и выбросу биологически активных веществ, стимулирующих фибринолиз, назначение фибринолитических агентов [2].

Цель исследования – изучить особенности клинической картины пациента 12-и лет с окклюзией нижнетемпоральной ветви центральной артерии сетчатки. В связи с малым числом описаний данной патологии у детей клинический случай интересен для современной офтальмологии.

Материал и методы

В ходе данного исследования был проведен анализ клинического наблюдения пациента, находившегося на лечении в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ВЦГПХ» МЗ РФ).

Результаты и обсуждение

16 февраля 2021 года в ФГБУ «ВЦГПХ» МЗ РФ на прием к врачу-офтальмологу обра-

тились родители мальчика 12 лет с жалобами на низкое зрение и его отсутствие в верхнем поле правого глаза. У родителей пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию в медицинском журнале личных данных.

Из анамнеза: со слов мальчика, вечером 12 февраля 2021 г. он катался на коньках, поскользнулся, но успел совершить компенсирующие движения телом и сохранить равновесие. Через несколько секунд произошла резкая потеря зрения обоих глаз. Спустя несколько минут на левом глазу зрение полностью восстановилось. На правом глазу постепенно, в течение часа восстановилась только нижняя половина поля зрения, в верхней половине зрение всё также отсутствовало.

В этот же день родители обратились в травматологический пункт ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», где был выставлен предварительный диагноз OD – окклюзия артерии сетчатки. До осуществления полного обследования было назначено предварительное лечение: 1/2 таблетки нитроглицерина, 1 таблетка но-шпы. На следующий день проведен полный осмотр пациента.

Данные на 13 февраля 2021 г.:
vis OD 0,06 с корр. sph-2,5 cyl-1,75 ax6° = 1,0
OS 0,3 с корр. sph-1,5 cyl-2,5 ax 163° = 1,0

Внутриглазное давление (ВГД):

OD – 19 мм рт. ст.

OS – 20 мм рт. ст.

Рефрактометрия на узкий зрачок:

OD sph-2,5 cyl-1,75 ax6°

OS sph-1,5 cyl-2,5 ax163°

St. oculorum: OD//OS – глазное яблоко спокойное, движение в полном объеме, передний отрезок без видимой патологии. Оптические среды прозрачные.

Глазное дно:

OD – диск зрительного нерва бледно-розовый, миопический конус, границы четкие, артерии сужены, вены полнокровны, сетчатка прилежит, в макуле отечность в нижнетемпоральном секторе.

OS – диск зрительного нерва бледно-розовый, миопический конус, границы четкие,

артерии сужены, вены полнокровны, сетчатка прилежит.

В течение суток на амбулаторно-поликлиническом приеме пациенту проведены неотложные медикаментозные лечебные мероприятия. Назначено лечение: местно капли в правый глаз Трусопт, Эмоксипин в/м, таблетки внутрь: Диакарб, Аспаркам (Панангин) по 1 табл., электрофорез с эуфиллином на шейно-воротниковую зону, магнитотерапия правого глаза.

Проведено полное обследование организма ребенка: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и сосудов головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), электроретинография (ЭГР), консультация специалистов.

Заключение МРТ головного мозга от 16.02.2021: магнитно-резонансных данных о наличии изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не получено.

МРТ сосудов головного мозга от 16.02.2021: интракраниальные сегменты позвоночных артерий асимметричны, D<S, диаметр артерий справа 0,25 см, слева 0,35 см (норма 0,15-0,38), участков с патологическим кровотоком не выявлено. Глазничные артерии хорошо дифференцированы, асимметричны, D<S. Заключение: магнитно-резонансная картина развития замкнутого Виллизиева круга. Магнитно-резонансных данных о наличии артерио-венозных мальформаций, аневризматического расширения, патологического стенотического сужения интракраниальных артерий не получено.

Заключение УЗДС ветвей дуги аорты от 17.02.2021: патологических изменений со стороны брахиоцефальных артерий не выявлено. Легкая венозная дисфункция.

Заключение невролога от 19.02.2021: окклюзия нижнетемпоральной ветки центральной артерии сетчатки. Рекомендовано: Пентоксифиллин, Цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота), массаж шейно-воротниковой зоны.

13.02.2021 и 17.03.2021 проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области, результаты которой показаны на рис. 1.

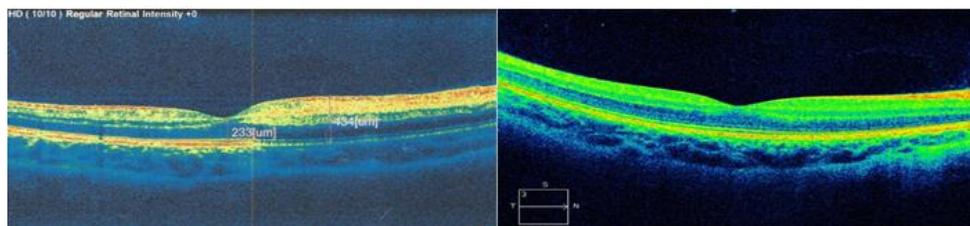


Рис. 1. ОКТ макулярной области OD от 13.02.2021 (слева) и от 17.03.2021 (справа)

OS sph -1,0 cyl -1,5 ax 171°

Закключение

Считается, что эффективность лечебных мероприятий прямо пропорциональна срокам обращения к офтальмологу, а возможность восстановления зрительных функций сохраняется в том случае, если лечебные мероприятия будут начаты не позднее 40-60 минут от момента возникновения окклюзии. И даже в этом случае офтальмологический прогноз неблагоприятный: в 50% случаев острота зрения снижается до счета пальцев у лица, а в 10% случаев развивается полная слепота [2]. Все лечебно-профилактические мероприятия и

рекомендации специалистов ребенок выполнял строго по назначению.

В нашем случае ребенок находился под наблюдением 1,5-2 месяца от начала окклюзии. За этот период КП (70° и 30°) и осмотр глазного дна проводились 1 раз в неделю. В данный период времени отмечались постепенное расширение полей зрения в верхнем полюсе глаза, уменьшение отека сетчатки в нижнетемпоральной области и нормализация ее кровообращения. Однако, несмотря на ранее обращение в медицинское учреждение, своевременно проведенное комплексное лечение полного восстановления полей зрения не произошло.

Сведения об авторах статьи:

Балгазина Оксана Рашидовна – врач-офтальмолог первой квалификационной категории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: г. Уфа ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: mulyukova_o@mail.ru.

Сироткина Инна Владимировна – научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии зрения ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: sirotkinaina@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Офтальмология: Национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. – 904 с.
2. Тактика ведения пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки / Т.С. Мищенко [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 153-156.

REFERENCES

1. Oftal'mologiya. Natsional'noe rukovodstvo (Ophthalmology. National guide) / edited by S.E. Avetisov [et al.]. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. 904 p. (in Russ.).
2. Taktika vedeniya patsientov s okklyuziei tsentral'noi arterii setchatki (Management of patients with central retinal artery occlusion) / T.S. Mishchenko [et al.]. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii (Modern technologies in ophthalmology). 2016;(1):153-56. (in Russ.).

УДК 616.145.154-065.6

© А.Б. Галимова, 2021

А.Б. Галимова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ И ВЕНЫ СЕТЧАТКИ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
Минздрава России, г. Уфа

К настоящему времени пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) охватила более 165 миллионов человек во всем мире. В числе офтальмологических проявлений COVID-19 в литературе описаны случаи окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей, а также изолированной окклюзии центральной артерии сетчатки.

Цель исследования: анализ клинического случая сочетанной окклюзии центральной артерии и вены сетчатки на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Визометрия, тонометрия по Маклакову, биомикроофтальмоскопия, спектральная оптическая когерентная томография, ультразвуковая доплерография сосудов глазного яблока и орбиты, магнитно-резонансная томография головного мозга, исследование уровня артериального давления, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма.

Результаты и обсуждение. По нашему мнению, развитие столь редкой сочетанной патологии обусловлено комплексом факторов, среди которых ведущая роль принадлежит окклюдизирующему ретиноваскулиту, вызванному аутоиммунным повреждением эндотелия сосудов сетчатки и гиперкоагуляционному синдрому, характерному для новой коронавирусной инфекции.

Закключение. Мы надеемся, что представленный клинический случай способствует расширению представлений об офтальмологических проявлениях COVID-19 и углубленному пониманию патогенеза коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: окклюзия центральной вены сетчатки, окклюзия центральной артерии сетчатки, васкулит, новая коронавирусная инфекция.

A.B. Galimova

CLINICAL CASE OF COMBINED CENTRAL RETINAL ARTERY AND CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION IN COVID-19

The pandemic of novel coronavirus disease (COVID-19) has affected more than 165 million of people worldwide so far. Among the reported ocular manifestations of COVID-19 is central and branch retinal vein occlusion and isolated retinal artery occlusion.

Purpose: to study a clinical case of combined central retinal artery and central retinal vein occlusion secondary to COVID-19.

Material and methods. Visual acuity measurement, tonometry, slit-lamp and fundus examination, spectral-domain optical coherence tomography, ultrasonic Doppler examination of the eye and the orbit, magnetic resonance imaging of the brain, blood pressure examination, general blood test, blood chemistry and coagulation test.

Results and discussion. We believe that this rare case of combined vascular occlusion is associated with a combination of factors of which the key role plays the occlusive retinal vasculitis caused by immune-mediated endothelial damage and the hypercoagulable state specific to COVID-19.

Conclusions. We hope this study will provide valuable insights into ocular manifestations of COVID-19 and contribute to better understanding of coronavirus disease pathogenesis.

Key words: central retinal vein occlusion, central retinal artery occlusion, vasculitis, COVID-19.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая началась в г. Ухань (Китайская Народная Республика) в декабре 2019 года, за прошедшие полтора года охватила более 165 миллионов человек во всем мире. Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до тяжелой двусторонней пневмонии с развитием у 3-4% пациентов острого респираторного дистресс-синдрома [2]. Установлено, что микроангиопатия является ведущим компонентом патогенеза новой коронавирусной инфекции и сопровождается множественными тромбозами и тромбоземболиями, преимущественно легких, реже – других органов и систем [2].

Одним из описанных в литературе офтальмологических проявлений COVID-19 является окклюзия центральной вены сетчатки или ее ветвей [4,5,6,8,10].

Цель исследования – анализ клинического случая сочетанной окклюзии центральной артерии и вены сетчатки на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы

В ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации обратилась пациентка М. 61 года с жалобами на боли в левом глазу и одноименной половине головы, длящиеся на протяжении трех месяцев, слепоту левого глаза в течение полугода. Потерю зрения в левом глазу пациентка связывает с перенесенной в октябре 2020 года в тяжелой форме коронавирусной инфекции, протекавшей в виде двусторонней пневмонии. Коронавирусная этиология заболевания подтверждена полимеразной цепной реакцией.

Из анамнеза: в 2010 году на левом глазу пациентки проведена фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), после чего развился хронический вялотекущий увеит, осложнившийся вторичной глаукомой. В 2014 году на левом глазу проведена синустрабекулэктомия с имплантацией аллогенного дренажа, в 2016 году – реоперация по поводу вторичной некомпенсированной глаукомы. В апреле 2020 года зрительные функции левого глаза сохранялись на уровне неправильной светопроекции, достигнута ком-

пенсация внутриглазного давления на фоне медикаментозной терапии. Потерю световосприятия левого глаза пациентка заметила в первую неделю заболевания новой коронавирусной инфекцией.

На момент обращения (в апреле 2021 года) острота зрения правого глаза составила 1,0, левого глаза – 0,0. По данным тонометрии по Маклакову уровень внутриглазного давления правого глаза составил 22 мм рт. ст., левого глаза – 39 мм рт. ст., по данным автотонометрии – 20,9 и 49,8 мм рт. ст. соответственно на фоне ежедневных инстилляций в левый глаз бримонидина 2% и комбинированного препарата, содержащего тимолол 0,5% и бринзоламид 1%.

При объективном осмотре заметна застойная инъекция левого глазного яблока. При биомикроскопии на 12 часах над лимбом видна плоская фильтрационная подушка, отек эндотелия роговицы, неравномерность глубины передней камеры, выраженный рубец радужки, мидриаз и отсутствие реакции зрачка на свет. Имплантированная интраокулярная линза в задней камере смещена во фронтальной плоскости. При офтальмоскопии видны бледный с сероватым оттенком диск зрительного нерва (ДЗН) с тотальной экскавацией, запустевшие центральная артерия и вена сетчатки (рис. 1).



Рис. 1. Фотография глазного дна пациентки с сочетанной окклюзией центральной артерии и вены сетчатки

Спектральная оптическая когерентная томография выявила существенное снижение толщины сетчатки в макулярной области за счет атрофии ее внутренних слоев (слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя) и атрофии слоя фоторецепторов (рис. 2). Перечисленные изменения соответствуют тя-

жести ишемического повреждения сетчатки на фоне сочетанной сосудистой окклюзии.

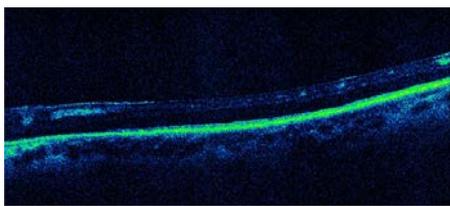


Рис. 2. Спектральная оптическая когерентная томография макулярной области пациентки с сочетанной окклюзией центральной артерии и вены сетчатки

Ультразвуковая доплерография сосудов глазного яблока и орбиты выявила существенное обеднение кровотока в ретробульбарной области. Центральная артерия и центральная вена сетчатки не визуализируются. Установлено значительное снижение диастолической скорости кровотока в латеральных ветвях задних коротких цилиарных артерий при сохранности показателей систолической скорости кровотока, что является признаком окклюзии мелких артериол (см. таблицу).

Таблица

Параметры кровотока в левом глазном яблоке и орбите пациентки с сочетанной окклюзией центральной артерии и вены сетчатки

| Сосуд | Скорость кровотока, см/с | | Индекс резистентности | Индекс пульсации |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|
| | пиковая систолическая | конечная диастолическая | | |
| Глазная артерия | 38,6 | 10,4 | 0,7 | 1,48 |
| Центральная артерия сетчатки | Не лоцируется | | | |
| Центральная вена сетчатки | Не лоцируется | | | |
| Латеральные задние короткие цилиарные артерии | 11,7 | 0,2 ↓ | 0,98 ↑ | 2,7 |
| Медиальные задние короткие цилиарные артерии | 11,2 | 4,5 | 0,6 | 1,0 |
| Вортикозные вены | 6,1 | | - | |
| Верхняя глазная вена | 10,8 | | - | |

Исследование уровня артериального давления, клинический анализ крови и коагулограмма не выявили значимых отклонений показателей от возрастной нормы. Биохимический анализ крови установил повышенное содержание холестерина (8,3 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (6,08 ммоль/л). Прочие биохимические показатели находились в пределах возрастной нормы.

Проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием позволило исключить очаговые изменения головного мозга или левого зрительного нерва, которые могли бы стать причиной сочетанной окклюзии магистральных сосудов сетчатки.

Пациентке был установлен диагноз сочетанной окклюзии центральной артерии и центральной вены сетчатки, оперированной вторичной (неоваскулярной) IVc глаукомы, хронического вялотекущего увеита, артерии левого глаза.

Первый этап лечения состоял в панретинальной лазерной коагуляции с целью достижения регресса неоваскуляризации радужки. Вторым этапом планировалось проведение хирургического вмешательства с гипотензивной целью.

Результаты и обсуждение

Острое нарушение кровообращения в магистральных сосудах глазного дна приводит к тяжелой утрате зрительных функций и в 51% случаев становится причиной инвалидизации пациента [1]. Окклюзия центральной артерии или центральной вены сетчатки чаще

развивается на фоне невыявленной или некомпенсированной артериальной гипертензии, гипер- и дислипидемии, сахарного диабета [8]. В отсутствие перечисленных факторов риска причиной острого нарушения кровообращения в магистральных сосудах глазного дна может являться ретиноваскулит и гиперкоагуляционный синдром [3,7].

Окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) является одним из описанных в литературе сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции [4,5,6,10], которые развиваются в сроки от одной до трех недель от начала заболевания вне зависимости от тяжести его течения. Особенностью ОЦВС на фоне COVID-19 является развитие венозной окклюзии у лиц молодого возраста, не имеющих системных факторов риска острой сосудистой катастрофы. В этих случаях причиной венозной окклюзии является ретиноваскулит, обусловленный специфическим вирусным или аутоиммунным повреждением эндотелия [2,6,7]. Большинство авторов сходится во мнении, что основным звеном патогенеза ретиноваскулита является отложение на поверхности эндотелия циркулирующих иммунных комплексов, которые инициируют каскад воспалительных реакций, завершающихся формированием тромба в просвете венозного сосуда [6,7]. Подобный окклюзирующий ретиноваскулит описан и при других вирусных инфекциях, в частности при лихорадке денге [9].

В литературе описан случай изолированной окклюзии центральной артерии сет-

чатки на фоне новой коронавирусной инфекции у пациента с артериальной гипертензией, дислипидемией и ишемической болезнью сердца в анамнезе [3]. Авторы предположили, что причиной острого нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки явился гиперкоагуляционный синдром, характерный для новой коронавирусной инфекции.

Насколько нам известно, настоящая публикация первый, описанный в литературе случай сочетанной окклюзии центральной артерии и вены сетчатки на фоне новой коронавирусной инфекции. По нашему мнению, развитие столь редкой сочетанной патологии обусловлено комплексом факторов, среди которых ведущая роль принадлежит окклюзирующему ретиноваскулиту, вызванному аутоиммунным повреждением эндотелия сосудов сетчатки, и гиперкоагуляционному синдрому,

характерному для новой коронавирусной инфекции. Не следует исключать роль местных факторов, в частности повышенного внутриглазного давления. В ряде исследований глаукома признана значимым фактором риска развития ретиальной венозной окклюзии [11].

Заключение

Несмотря на растущий объем публикаций о патогенезе и офтальмологических проявлениях новой коронавирусной инфекции, нерешенным остается ряд вопросов, в частности о факторах риска развития окклюзирующего ретиноваскулита и влиянии коронавирусной инфекции на течение офтальмологических заболеваний. Мы надеемся, что настоящая работа будет способствовать расширению представлений об офтальмологических проявлениях COVID-19 и углубленному пониманию патогенеза коронавирусной инфекции.

Сведения об авторе статьи:

Галимова Айсылу Булатовна – завотделением офтальмологии №2 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: aible@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Либман, Е.С. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Материалы VII Съезда офтальмологов России. – Ч. 2. – М., 2000. – С. 209-214.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Временные методические рекомендации. – Версия 10 (08.02.2021). – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 161 с.
3. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease / S. Acharya [et al.] // ID Cases. – 2020. – № 21. – P. e00867.
4. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia / W.H. Gaba [et al.] // Am J Case Rep. – 2020. – № 21. – P. e927691.
5. Kapataeyes, N. Retinal vein occlusion associated with COVID-19 / N. Kapataeyes, B.C. Joondeph // Retina Today. – 2020. – № 9. – P. 32-33.
6. COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19 / M. Sen [et al.] // Indian J Ophthalmol. – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 488-509.
7. Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity / J.U. Sheth [et al.] // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68, № 10. – P. 2291-2293.
8. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion / M.S. Stem [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 362–370.
9. Velaitham, P. Central retinal vein occlusion concomitant with dengue fever / P. Velaitham, N. Vijayasingham // Int J Retina Vitreous. – 2016. – № 2:1.
10. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology / J.A. Walinjar [et al.] // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68, № 11. – P. 2572-2574.
11. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis / X. Yin [et al.] // Acta Ophthalmologica. – 2019. – № 97. – P. 652-659.

REFERENCES

1. E.S. Libman, E.V. Shakhova. Sostoyaniye i dinamika slepoty i invalidnosti vsledstvie patologii organa zreniya v Rossii (State and dynamics of blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia). Materialy VII S"ezda oftal'mologov Rossii (Materials of the VII Congress of Ophthalmologists of Russia), Moscow. Abstracts. Part 2. 2000:209-214 (in Russ.).
2. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) (Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection) / Vremennyye metodicheskie rekomendatsii (Temporary guidelines). Version 10 (08.02.2021). Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. 161 p. (in Russ.).
3. Acharya S. [et al.]. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. IDCases. 2020;21:e00867 (in Engl.). doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867.
4. Gaba W.H. [et al.]. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. Am J Case Rep. 2020;21:e927691 (in Engl.). doi: 10.12659/AJCR.927691.
5. Kapataeyes N., Joondeph B.C. Retinal vein occlusion associated with COVID-19. Retina Today. 2020;9:32-33 (in Engl.).
6. Sen M. [et al.]. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. Indian J Ophthalmol. 2021;69(3):488-509 (in Engl.). doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21.
7. Sheth J.U. [et al.]. Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity. Indian J Ophthalmol. 2020;68(10):2291-2293 (in Engl.). doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20.
8. Stem M.S. [et al.]. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2013;120(2):362–370 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.080.
9. Velaitham P., Vijayasingham N. Central retinal vein occlusion concomitant with dengue fever. Int J Retina Vitreous. 2016;2:1 (in Engl.). doi: 10.1186/s40942-016-0027-x.
10. Walinjar J.A. [et al.]. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. Indian J Ophthalmol. 2020;68(11):2572-2574 (in Engl.). doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20.
11. Yin X. [et al.]. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: a meta-analysis. Acta Ophthalmologica. 2019;97:652-659 (in Engl.). doi: 10.1111/aos.14141.

Т.И. Дибаяев^{1,2}, И.Д. Валишин¹, А.М. Ишбулатова¹, Т.Н. Исмагилов^{1,2}
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОИНВАЗИВНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
 ВИТРЕКТОМИИ 25G В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
 ЭПИРЕТИНАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

Цель исследования – описать клинический случай успешного хирургического лечения пациентки с эпиретинальной мембраной с применением ультразвуковой витректомии 25G.

Материал и методы. Пациентка 63 лет с жалобами на снижение остроты зрения левого глаза, появление тумана перед взором и искажение предметов была обследована в Центре лазерного восстановления зрения «Оптимед» (г. Уфа). На основании комплексного офтальмологического обследования пациентке был выставлен диагноз идиопатическая эпиретинальная мембрана, стадия 2. Пациентке была проведена трехпортовая субтотальная ультразвуковая витректомия калибра 25G на универсальной офтальмохирургической системе «Оптимед Профи» («Оптимедсервис», Россия) с использованием красителя («Оптимед») и удалением эпиретинальной мембраны с помощью пинцета.

Результаты и обсуждение. В ходе хирургического вмешательства получен положительный клинико-функциональный результат – восстановление ретинальной анатомии макулярной зоны, повышение функциональных показателей (острота зрения, светочувствительность, устранение жалоб).

Заключение. Приведенный клинический пример хирургического лечения эпиретинального фиброза демонстрирует эффективность и безопасность субтотальной ультразвуковой витректомии 25G.

Ключевые слова: эпиретинальная мембрана, ультразвуковая витректомия, оптическая когерентная томография.

T.I. Dibaev, I.D. Valishin, A.M. Ishbulatova, T.N. Ismagilov
**EFFICACY OF 25G MICROINVASIVE ULTRASONIC VITRECTOMY
 IN THE SURGICAL TREATMENT OF EPIRETINAL MEMBRANE (ERM)**

Purpose. to describe a clinical case of successful surgical treatment of a patient with an epiretinal membrane using a 25G ultrasonic vitrectomy.

Material and methods. A 63-year-old female patient came to «Optimed» Center for laser vision recovery (Ufa, Russian Federation) with complaints of decreased visual acuity in her left eye, the appearance of fog in front of her eyes and distortion of objects. Based on a comprehensive ophthalmological examination, the patient was diagnosed with idiopathic epiretinal membrane, stage 2. A three-port subtotal 25G ultrasonic vitrectomy on a universal ophthalmosurgical system «Optimed Profi» («Optimedservice», Russia) with the application of a dye («Optimed») and removal of epiretinal membrane with tweezers is conducted to the patient.

Results. After the surgery, a positive clinical and functional result as restoration of the retinal anatomy of the macular zone, an increase in functional indicators (visual acuity, photosensitivity, elimination of complaints) was achieved.

Conclusion. This clinical example of surgical treatment of epiretinal fibrosis demonstrates the efficacy and safety of subtotal ultrasonic vitrectomy 25G.

Key words: epiretinal membrane, ultrasonic vitrectomy, optical coherence tomography.

Эпиретинальный фиброз – это офтальмологическая патология, представляющая собой формирование тонкой фиброзно-клеточной пленки на поверхности внутренней пограничной мембраны сетчатки – эпиретинальной мембраны (ЭРМ), которая имеет тенденцию к сморщиванию и повреждению с последующим снижением зрительных функций. Данное заболевание встречается у 6–9% пациентов преимущественно старше 65 лет [1]. По данным литературных источников возможен регресс и стабилизация патологического процесса, но в большинстве случаев необходимо хирургическое удаление эпиретинальных мембран. Пациентам проводится субтотальная витректомия, удаление ЭРМ при помощи пинцета и газовоздушной тампонады [2,3].

В настоящее время стандартом витреоретинальной хирургии является трансконъюнктивальная трехпортовая гильотинная витректомия 25G, которая имеет некоторые ограничения: уменьшение производи-

тельности системы при уменьшении калибра витреотома, чередование циклов «рез-аспирации», сопровождающихся колебаниями аспирационного потока, которые могут привести к ятрогенным повреждениям внутриглазных структур. На сегодняшний день очень актуальна ультразвуковая витректомия, которая имеет совершенно иной, в отличие от традиционной гильотинной витректомии, механизм действия [4]. Он основан на применении энергии ультразвуковых колебаний для эмульсификации и более легкой и равномерной аспирации стекловидного тела. Коллективом кафедры офтальмологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета совместно с работниками отдела микрохирургического оборудования ЗАО «Оптимедсервис» разработана ультразвуковая витректомическая система на базе отечественной офтальмохирургической платформы «Оптимед Профи» (РУ № ФСР 2011/11396 от 13.11.2013 г.), которая представлена ультра-

звуковым витреотомом со сменной иглой и собственным программным обеспечением [5].

Цель исследования – описание клинического случая успешного хирургического лечения пациентки с эпилетинальной мембраной с применением ультразвуковой витрэктомии 25G.

Материал и методы

В декабре 2018 г. в Центр лазерного восстановления зрения «Оптимед» (г. Уфа) обратилась пациентка М. 63 лет, которую беспокоили жалобы на снижение зрения левого глаза, туман перед взглядом и искажение предметов. Перечисленные жалобы появились около 2-х месяцев до обращения.

Пациентке выполнены полное офтальмологическое обследование, в том числе исследование на оптическом когерентном томографе-ангиографе Avanti XR (Optovue, США) с программным обеспечением AngioVue.

При первом визите: острота зрения правого глаза - 0,03, с коррекцией до 0,9; острота зрения левого глаза - 0,03, с коррекцией до 0,5. При биомикроскопии ОУ: факосклероз обоих хрусталиков, в стекловидном теле обоих глаз отмечается нежная плавающая деструкция. Внутриглазное давление (ВГД): OD=17 мм рт. ст., OS=17 мм рт. ст. При офтальмоскопическом обследовании: OD – диск зрительного нерва бледно-розовый с четкими границами, макулярная область в норме, артерии сужены, вены среднего калибра, визуализируется разрежение пигментного слоя сетчатки; OS – диск зрительного нерва бледно-розовый с четкими границами, макулярная область в норме, артерии сужены, вены среднего калибра, пигментный слой сетчатки разрежен, визуализируется слегка поблескивающая сероватая пленка в области макулы.

Данные оптической когерентной томографии (ОКТ) левого глаза: на срезе, проходящем в центре макулярной области, видна эпилетинальная мембрана, оказывающая тракционное воздействие на внутренние слои нейроэпителия, что проявляется полным исчезновением фовеального углубления с образованием проминенции в центре фовеа (утолщение до 476 мкм), деформацией внутренних слоев нейроэпителия (рис. 1).

ОКТ-ангиограмма левого глаза: грубое нарушение ангиоархитектоники поверхностного сосудистого сплетения сетчатки, деформация хода сосудов (рис. 1).

Анализ микропериметрических данных левого глаза, выполненных на микропериметре MAIA (CenterVue): снижение среднего порога светочувствительности до 16,3 дБ (рис. 1).

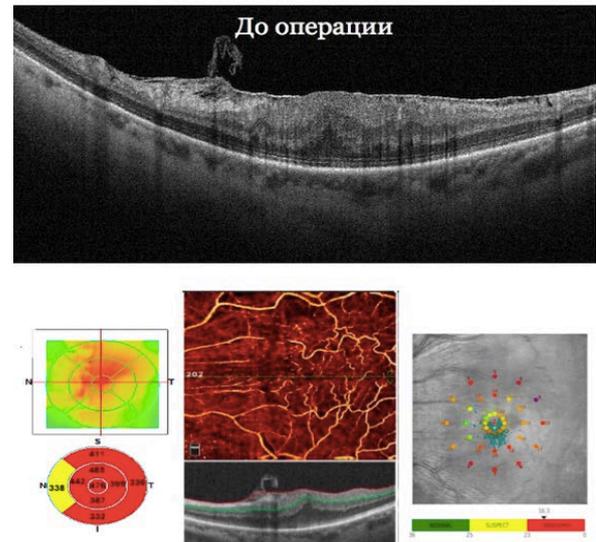


Рис. 1. Данные офтальмологического обследования до хирургического вмешательства

По результатам комплексного офтальмологического обследования пациентке был выставлен диагноз идиопатическая эпилетинальная мембрана, стадия 2.

После ретробульбарной анестезии и установки векорасширителя в проекции плоской части цилиарного тела было установлено 3 порта для микрохирургических инструментов и выполнена субтотальная ультразвуковая витрэктомия калибра 25G на хирургической системе «Оптимед Профи» («Оптимедсервис», Россия). Ультразвуковая витрэктомия выполнялась с использованием следующих параметров: частота ультразвука 32 кГц была равной 2 000 000 «рез»/мин, интенсивность ультразвука – 15%, равная амплитуде движений ультразвуковой иглы до 15 мкм. После окраски эпилетинальной мембраны с помощью красителя («Оптимед») выполнялся пинтинг окрашенной мембраны пинцетом. В завершение операции полость стекловидного тела заполнялась стерильной воздушной смесью. Все хирургические этапы выполнялись под контролем интраоперационной ОКТ на микроскопе Carl Zeiss OPMI Lumera 700.

Результаты и обсуждение

Операция прошла без осложнений, длительность операции 38 минут. Экспозиция ультразвука составила 168 секунд. В течение первых семи дней после операции у пациентки отмечалось снижение остроты зрения до движений рук у лица вследствие наличия газозвушной смеси в витреальной полости, глаз умеренно раздражен, склеротомия герметична, ВГД OS – 20 мм рт. ст.

Через месяц после проведения субтотальной ультразвуковой витрэктомии 25G с удалением эпилетинальной мембраны паци-

ентка заметила повышение остроты зрения ($Visus\ OS = 0,04$, с коррекцией 0,6). Офтальмоскопически: OS – диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, артерии сужены, вены среднего калибра, пигментный слой сетчатки разрежен, эпиретинальная мембрана отсутствует. Повышение остроты зрения имело устойчивый характер и через 12 месяцев после хирургического лечения достигла 0,1, с коррекцией 0,8. По данным биомикроскопии в течение 12 месяцев наблюдений прогрессирования помутнения хрусталика оперированного глаза не отмечалось.

Данные ОКТ левого глаза через месяц после операции: на скане, проходящем через центр макулярной области, эпиретинальная мембрана отсутствует, толщина сетчатки уменьшилась до 341 мкм, фовеальное углубление отсутствует, степень деформации внутренних слоев нейрорепителлия уменьшилась. ОКТ через 12 месяцев после проведенного лечения: уменьшение деформации внутренних слоёв нейрорепителлия, восстановление фовеального углубления, уменьшение толщины

сетчатки в макулярной области до 316 мкм, связанное с устранением тракционного воздействия удаленной эпиретинальной мембраны (рис. 2-3).

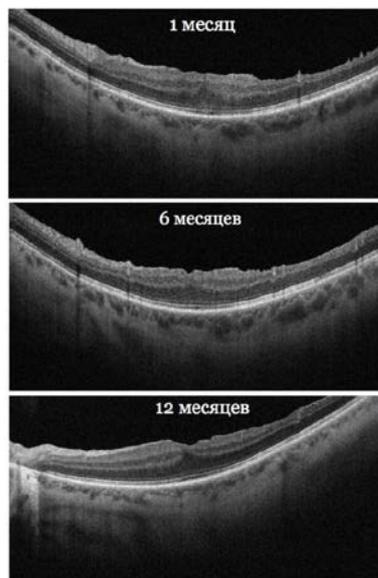


Рис. 2. Динамика анатомического состояния макулярной области после удаления эпиретинальной мембраны по данным ОКТ (1,6,12 месяцев)

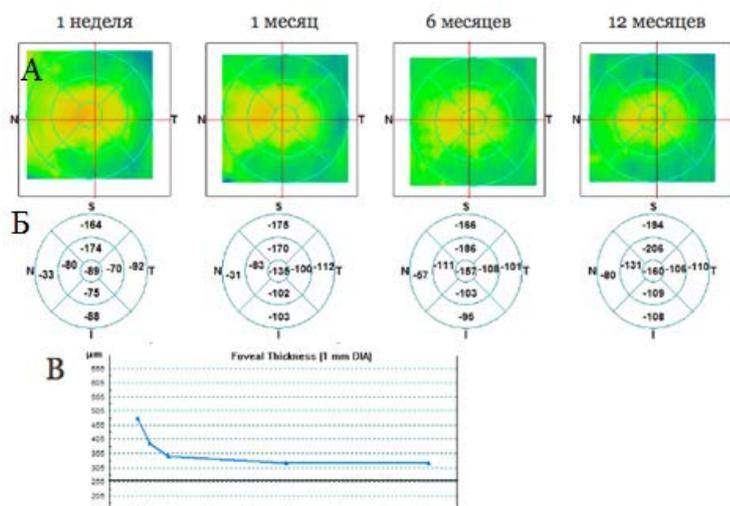


Рис. 3. Демонстрация динамики толщины сетчатки в течение 12 месяцев после удаления эпиретинальной мембраны с помощью серии ОКТ-сканов (режим «Retina Map»): серия карт толщины сетчатки (А, Б) и график (В)

При анализе микропериметрических данных левого глаза наблюдаются повышение чувствительности макулярной области к световым

стимулам и устойчивый рост светочувствительности во все сроки наблюдения, с увеличением через 12 месяцев с 16,3 до 23,9 дБ (рис. 4).

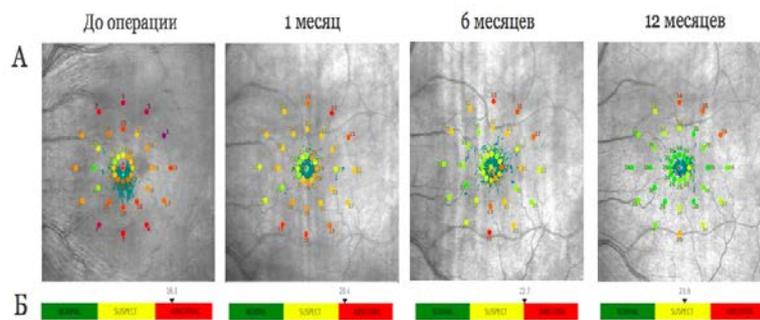


Рис. 4. Динамика светочувствительности с помощью микропериметрии (CenterVue MAIA) в течение 12 месяцев после удаления эпиретинальной мембраны

Положительная динамика отмечается и на ОКТ-ангиограмме левого глаза: наблюдаются восстановление правильного хода сосудов поверхностного сосудистого сплетения,

патологическая извитость сосудов фовеа отсутствует. Отмечается уменьшение плотности рисунка сосудов в первый месяц с последующим восстановлением к 12 месяцу (рис. 5).

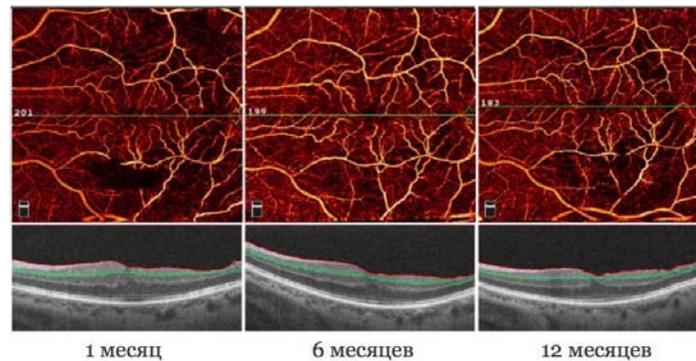


Рис. 5. Демонстрация поверхностного ретинального сосудистого сплетения при эпиретинальном фиброзе в сроки 1, 6 и 12 месяцев после операции, проведенной с помощью серии ОСТ-ангиографических изображений

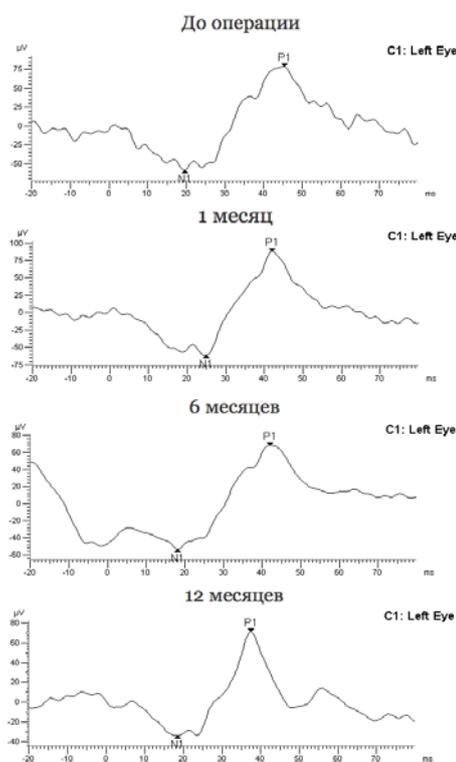


Рис. 6. Демонстрация динамики показателей а- и b- волн ЭРГ до и в течение 12 месяцев после удаления эпиретинальной мембраны

В дооперационный период электроретинограмма (ЭРГ) имела классический вид с небольшим понижением амплитуды и латент-

ности а- и b- волн, что свидетельствует о снижении функционального состояния в центральной области сетчатки. После проведения операции, на протяжении 12 месяцев, амплитуда и латентность а- и b-волн находились в диапазоне нормальных значений. В течение 1–6 месяцев наблюдалось постепенное увеличение амплитуды и латентности а- и b-волн. На 12-м месяце наблюдается возвращение показателей а- и b-волн к нормальным значениям (рис. 6).

По данным интраоперационной ОКТ не наблюдалось признаков специфических осложнений со стороны сетчатки вследствие применения ультразвука, таких как деформация и деструкция слоёв нейроэпителия [6].

Заключение

По итогам хирургического вмешательства был достигнут положительный клинико-функциональный результат в виде восстановления ретинальной анатомии макулярной зоны, повышения функциональных показателей (острота зрения, светочувствительность, устранение жалоб). Можно сделать вывод, что приведённый клинический пример демонстрирует эффективность и безопасность субтотальной ультразвуковой витрэктомии 25G при хирургии эпиретинального фиброза.

Сведения об авторах статьи:

Дибяев Тагир Ильдарович – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, завотделом координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: dibaev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7448-6037.

Валишин Искандер Дамирович – клинический ординатор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iskanderyc@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0016-6353.

Ишбулатова Айгуль Маратовна – клинический ординатор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: i-aigul-u@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2502-2313.

Исмагилов Тимур Наилевич – клинический ординатор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, младший научный сотрудник отдела координации научных исследований ЗАО «Оптимедсервис». Адрес: 450059, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8. E-mail: ismagilov-timur@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4132-4979.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Дибаяев Т.И. Оптическая когерентная томография + ангиография в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней. – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.
2. Клинико-морфологическая оценка хирургического лечения идиопатических эпиретинальных мембран у пациентов с начальными признаками патологического процесса / В.Д. Захаров [и др.] // Офтальмохирургия. – 2019. – № 2. – С. 18-23.
3. Inoue M. Macular diseases: epiretinal membrane / M. Inoue, K. Kadonosono // Dev. Ophthalmol. – 2014. – № 54. – P. 159-63.
4. Twenty-five gauge ultrasonic vitrectomy: experimental and clinical performance analysis / B.M. Aznabaev [et al.] // Retina. – 2020. – Vol. 40, №7. – P. 1443-1450.
5. Азнабаев, Б.М. Оценка эффективности ультразвуковой витрэктомии 25G при хирургическом лечении различной витреоретинальной патологии / Б.М. Азнабаев, Т.И. Дибаяев, Т.Р. Мухамадеев // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №1. – С. 17-21.
6. Retinal lesions experimentally produced by intravitreal ultrasound / S. Bopp [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 231, №5. – P. 295-302.

REFERENCES

1. Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I. Optical coherence tomography + angiography in the diagnosis, therapy and surgery of eye diseases. Moscow. August Borg. 2019. 352 p. (in Russ).
2. Zakharov V.D. [et al.]. Clinical and morphological evaluation of surgical treatment of idiopathic epiretinal membranes in patients with initial signs of pathological process. Ophthalmic Surgery. 2019;(2):18-23 (in Russ). doi: 10.25276/0235-4160-2019-2-18-23.
3. Inoue M, Kadonosono K. Macular diseases: epiretinal membrane. Dev Ophthalmol. 2014;(54):159-63 (in Engl.). doi: 10.1159/000360462.
4. Aznabaev B.M. [et al.]. Twenty-five gauge ultrasonic vitrectomy: experimental and clinical performance analysis. Retina. 2020;40(7):1443-1450 (in Engl.). doi: 10.1097/IAE.0000000000002863.
5. Aznabaev B.M., Dibaev T.I., Mukhamadeev T.R. Evaluation of the effectiveness of 25G ultrasound vitrectomy in the surgical treatment of various vitreoretinal pathologies. Modern technologies in ophthalmology. 2018;(1):17-21 (in Russ).
6. Bopp S. [et al.]. Retinal lesions experimentally produced by intravitreal ultrasound. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1993;231(5):295-302 (in Engl.). doi: 10.1007/BF00919108.

УДК 617.7-003.217

© Г.Г. Корнилаева, И.В. Баранчикова, Р.З. Кадыров, 2021

Г.Г. Корнилаева, И.В. Баранчикова, Р.З. Кадыров
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ,
 АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ**
*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: описание клинического случая и хирургического лечения пациента со сложной сочетанной патологией – врожденной глаукомой, осложненной бельмом роговицы.

Материал и методы. Проведенный метод оперативного лечения, включал одномоментное выполнение двух операций – послойной кератопластики биоматериалом Аллоплант и антиглаукомной операции – губчатого дренирования с использованием пористого биоматериала Аллоплант.

Результаты и обсуждение. Проведенные операции прошли без осложнений. Пациент выписан на седьмой день после хирургического вмешательства с нормализованным внутриглазным давлением. В последующем ему планируется проведение оптико-реконструктивной операции – удаление осложненной катаракты.

Заключение. Данный клинический случай продемонстрировал возможность одномоментного проведения двух операций при различных патологиях глаза, что позволяет сократить длительность лечения. Особенно это актуально у детей, учитывая что они оперируются под наркозом. Такой обоснованный подход позволит сберечь психологический фон пациентов.

Ключевые слова: врожденная глаукома, хирургия глаукомы, бельмо роговицы, кератопластика, Аллоплант.

G.G. Kornilava, I.V. Baranchikova, R.Z. Kadyrov
**SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL GLAUCOMA
 ASSOCIATED WITH THE CORNEAL PATHOLOGY**

Purpose: description of the clinical case and surgical treatment of the patient with a complex combined pathology i.e. congenital glaucoma complicated by corneal leucoma.

Material and methods. The conducted method of surgical treatment including two operations performed at a time, namely lamellar keratoplasty with Alloplant biomaterial and sponge drainage antiglaucomatous operation with the use of alloplant spongy biomaterial.

Results and discussion. The performed surgical operations were carried out without complications. The patient was discharged with a normalized intraocular pressure on the seventh day following the surgical intervention. Subsequently he is planned to have an optical-reconstructive operation i.e. removal of complicated cataract.

Conclusions. This clinical case demonstrated the possibility of the performance of two operations at a time with different ocular pathologies which allows to shorten the duration of treatment. This is particularly relevant to children, since they are operated on under anesthesia. The use of such a well-grounded approach allows to preserve the psychological background of patients.

Key words: congenital glaucoma, surgery of glaucoma, corneal leucoma, keratoplasty, Alloplant.

Несмотря на то, что врожденная глаукома встречается относительно редко, по данным разных источников регистрируется один случай на 10-70 тысяч новорожденных.

Удельный вес этой патологии среди причин детской слепоты достигает 11,5% [1,2].

Патология является одной из самых сложных среди всех видов глауком. Она мо-

жет сочетаться с различными соматическими заболеваниями, которые значительно осложняют ее лечение и может сочетаться с другой офтальмологической патологией. Поэтому выбор правильной тактики зависит прежде всего от опыта лечащего врача и хирурга.

Сочетанные случаи заболевания всегда вызывают большой вопрос и затруднения: какому из методов отдать приоритет и с патологии какого отдела глаза начать лечение? От тактики хирурга в дальнейшем и зависит сохранность зрительных функций и качество жизни пациента.

Во Всероссийский центр глазной и пластической хирургии часто обращаются пациенты с тяжелой сочетанной патологией со всей России и из других стран. В данной статье мы хотели обсудить один из таких примеров.

Материал и методы

Пациент Ш., 8 лет, поступил в детское отделение Центра с жалобами на отсутствие предметного зрения, помутнение роговицы, увеличение размера глазного яблока. Анамнез: врожденная глаукома выявлена в роддоме при рождении. Правый глаз оперирован на 6-й день жизни. Выполнена синустрабекулэктомия (СТЭ), через месяц – СТЭ на левом глазу. В дальнейшем в связи с повышением офтальмотонуса на оба глаза были проведены реоперации. На правом глазу – циклофотокоагуляция цилиарного тела, затем дважды вновь СТЭ, имплантация клапана Ахмеда, задняя трепанация склеры. С трехлетнего возраста у ребенка родители заметили прогрессирующее помутнение роговицы.

Объективные данные при поступлении: острота зрения: OD/OS = движение руки у лица / 0,01 не корригирует. Ультразвуковая биометрия: OD – оптическая ось глаза – 39,0 мм; OS – оптическая ось глаза – 34,0 мм; OD – поперечная ось глаза – 27,0 мм; OS – поперечная ось глаза – 26,01 мм. Внутриглазное давление по Маклакову: OD – 37 мм рт. ст.; OS – 35 мм рт. ст. Электрофизиологические исследования: порог электрочувствительности обоих глаз – 340 мкА.

Глаза значительно увеличены в размерах, светобоязнь, взгляд фиксирует временно. Рубцовые изменения конъюнктивы в зоне предыдущих операций. Роговица увеличена в диаметре до 13 мм, слабо васкуляризована, в центре белого цвета. По периферии, преимущественно в наружном секторе, узкие участки прозрачной зоны. Глубжелжащие среды глаза не просматриваются.

В-сканирование: оболочки прилежат на всем протяжении. Пациент получает макси-

мально возможную гипотензивную терапию: азарга – 2 раза в день, бримонидин – 3 раза в день, ксалатан – на ночь на правый глаз.

По решению консилиума был принят следующий алгоритм лечения – проведение одномоментного комплекса операций: первый этап – послойная кератопластика с использованием биоматериала Аллоплант (БМА) (рис. 1) [3]; второй этап – антиглаукомная операция – переднее губчатое дренирование с использованием пористого биоматериала Аллоплант (рис. 2) [4,5].



Рис. 1. Ход операции послойной кератопластики биоматериалом Аллоплант

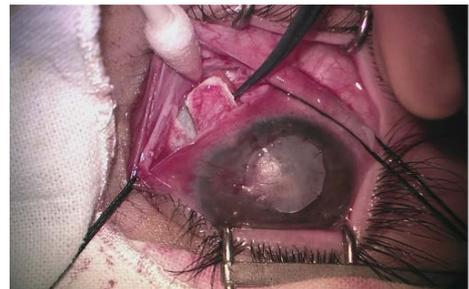


Рис. 2. Ход антиглаукомной операции – спонч-дренирования пористым материалом Аллоплант

Проведенные операции прошли без осложнений. При расслоении мутной роговицы и снятии ее слоя во время кератопластики было обнаружено полное помутнение хрусталика.

Результаты и обсуждение

Первая послеоперационная перевязка: отек век, умеренный отек и инъекция конъюнктивы глазного яблока. Швы состоятельные, роговичный аллотрансплантат плотно прилежит к воспринимающему ложу роговицы, края не выступают над ее материнской тканью. Внутриглазное давление – умеренная гипотония.

Пациент выписан на седьмой день после операции. Состояние при выписке: отек и инъекция конъюнктивы глазного яблока значительно уменьшились. Биоматериал Аллоплант для послойной кератопластики хорошо адаптирован в ложе роговицы, края БМА не выступают над собственной роговичной тканью. Узловые швы состоятельные, погружены в роговичную ткань и не раздражают глаз при экскурсии век. Зона фильтрационной подуш-

ки умеренно разлитая. Через полупрозрачную периферию роговицы в передней камере просматривается губчатый дренаж. Внутриглазное давление нормализовано.

Во время операции был взят гистологический материал в виде отсепарированной на 1/3 толщины стромы роговицы и биоптат трабекулы. Исследования, проведенные в лаборатории морфологии Центра, показали, что в роговице определяются типичные для бельма изменения: метаплазия эпителия и эндотелия, фиброз стромы со слабой васкуляризацией. Биопсийный фрагмент дренажной зоны представлен рыхлой соединительной тканью с коллагеновыми волокнами разной степени зрелости, определяется венозный сосуд.

Заключение

Представленный вариант одномоментного комбинированного хирургического ле-

чения пациента с врожденной глаукомой и слабаваскуляризованным бельмом III категории показал, что в ряде случаев не только возможно, но и нужно проводить сочетанные операции, чтобы уменьшить количество хирургических вмешательств. Особенно это актуально у детей, принимая во внимание то, что они оперируются под наркозом.

Такой оправданный подход позволяет оберегать психологический фон пациентов. Кроме этого, проведение сочетанных операций с применением двух различных по назначению биоматериалов Аллоплант позволяет в более краткие временные сроки улучшить зрительные функции, нормализовать внутриглазное давление, повысить качество жизни маленького пациента и подготовить условия для дальнейшего проведения оптико-реконструктивных операций.

Сведения об авторах статьи:

Корнилаева Гузель Галеевна – д.м.н., врач-офтальмолог, заведующий учебной частью ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: g.kornilaeva@alloplant.ru.

Баранчикова Ирина Владиславовна – врач-офтальмолог высшей категории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: irabaranchikova@yandex.ru.

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Biglan, A.W. Glaukoma in children: are we making progress? / A.W. Biglan // J. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 2006. – Vol. 10, №1. – P. 7-21.
2. Epidemiology and characteristic of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaukoma Registry / D.S. Fung [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2013. – №7. – P. 1739-1746.
3. Кадыров, Р.З. Экспериментально-морфологические и клинические аспекты создания гетеротопического аллогенного трансплантата для послойной кератопластики: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2014. – 45 с.
4. Корнилаева, Г.Г. Реконструктивная хирургия вторичной глаукомы и её осложнений биоматериалами Аллоплант: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 40 с.
5. Полякова, Е.Ю. Хирургическое лечение врожденной глаукомы с использованием биоматериала Аллоплант: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 22 с.

REFERENCES

1. Biglan A.W. Glaukoma in children: are we making progress? J. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2006;10(1):7-21 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jaapos.2005.10.001.
2. Fung D.S [et al.]. Epidemiology and characteristic of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaukoma Registry. Clin Ophthalmol. 2013;7:1739-1746 (in Engl.). doi: 10.2147/OPTH.S45480.
3. Kadyrov R.Z. Eksperimental'no-morfologicheskie i klinicheskie aspekty sozdaniya geterotopicheskogo allogennogo transplantata dlya posloinoi keratoplastiki (Experimental-morphological and clinical aspects of creating a heterotopic allogeneic graft for layered keratoplasty): avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. – Saint Petersburg, 2014. - 45 p. (in Russ.).
4. Kornilaeva G.G. Rekonstruktivnaya khirurgiya vtorichnoi glaukomy i ee oslozhenii biomaterialami Alloplant (Reconstructive surgery of secondary glaucoma and its complications with Alloplant biomaterials): avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. – Moscow, 2004. – 40 p. (in Russ.).
5. Polyakova E.Yu. Khirurgicheskoe lechenie vrozhdennoi glaukomy s ispol'zovaniem biomateriala Alloplant (Surgical treatment of congenital glaucoma using Alloplant biomaterial): avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – Chelyabinsk, 2009. – 22 p. (in Russ.).

УДК 617.77-007.21

© Н.Д. Кульбаев, Е.П. Соловьева, 2021

Н.Д. Кульбаев, Е.П. Соловьева

ФОРМИРОВАНИЕ ВЕК ПРИ СИНДРОМЕ АБЛЕФАРОНА-МАКРОСТОМИЯ

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

Синдром аблефарона-макростомия – чрезвычайно редкая генетическая патология, которая вызывает серьезные черепно-лицевые деформации и многочисленные другие аномалии лица, гениталий и кожи. Данный синдром относится к эктодермальным дисплазиям и наследуется по аутосомно-доминантному признаку. Литературных источников по данной проблеме очень мало.

Цель исследования: описать случай хирургического формирования век у девочки с аплазией век обоих глаз при синдроме аблефарона-макростомия (АМС).

Материал и методы. В данной статье описан случай проведения пластической операции по формированию век у девочки с синдромом аблефарона-макростомия.

Результаты и обсуждение. На основании клинических данных ребенка было проведено многоэтапное формирование век свободным кожным лоскутом и с использованием биоматериала Аллоплант. В последующем с оптической целью проведено удлинение глазной щели. Расширение глазной щели не проводили из-за опасности развития лагофтальма. Дальнейшую хирургическую коррекцию век у пациентки отложили на время формирования лицевого скелета.

Заключение. Лечение АМС должно быть направлено на устранение проявляющихся специфических симптомов. Хирургическую коррекцию необходимо проводить поэтапно, учитывая рост лицевого скелета. Для ведения пациентов с АМС необходима содружественная работа многих специалистов.

Ключевые слова: аблефарона-макростомия синдром, генетические аномалии, аномалии век, реконструктивная операция на веках.

N.D. Kul'baev, E.P. Solov'eva

THE EYELID FORMATION IN CASE OF THE ABLEPHARON-MACROSTOMIA SYNDROME

The ablepharon-macrostromia syndrome is an extremely rare genetic pathology which causes serious craniofacial deformations and other numerous anomalies of the face, genitals and skin. It refers to the ectodermal dysplasia and is inherited in an autosomal-dominant manner. The reference literature regarding this condition is scarce.

Purpose: to describe a case of surgical formation of eyelids in a girl with aplasia of the eyelids in both eyes with ablepharon-macrostromy syndrome (AMS).

Material and methods. In this article, we report on the case of plastic surgery to form the eyelids in a girl with ablepharon-macrostromy syndrome.

Results and discussion. Based on the child's clinical data, a multistage formation of the eyelids with a free skin flap and with the use of the Alloplant biomaterial was carried out. Subsequently, the palpebral fissure was lengthened with an optical purpose. Expansion of the palpebral fissure in the subsequent periods was not performed because of the danger of lagophthalmos development. Further surgical correction of the patient's eyelids was postponed until the formation of the facial skeleton.

Conclusions: AMS treatment should be directed to the elimination of the specific symptoms that appear. Surgical correction should be carried out in stages, taking into account the growth of the facial skeleton. Thus, in order to carry out the maximum complete treatment of the AMS, the collaborative work of many specialists is required.

Key words: ablepharon-macrostromia syndrome, genetic anomalies, eyelid anomalies, reconstructive operation on eyelids.

Аблефарона-макростомия синдром (АМС) – это чрезвычайно редко регистрируемое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, вследствие мутации гена TWIST2 с формированием дефектов эктодермы. Впервые АМС был описан Маккарти и Уэстом в 1977 году [1]. По состоянию на 2011 год в мировой литературе было зарегистрировано менее 20 случаев синдрома аблефарона-макростомия [2]. Эктодермальные дисплазии представляют собой генетические нарушения, которые включают дефекты кожи, волос, ногтей, потовых желез и зубов. Заболевание в большинстве случаев носит спорадический характер [3]. Аномалии в основном развиваются в лицевой части черепа и редко висцеральных органов.

Типичные врожденные пороки развития в эктодермальных структурах отмечаются главным образом на лице, что характерно для синдрома аблефарона-макростомия. К ним относятся: отсутствие или гипоплазия век, дефект рта (макростомия), аномалии ушей, сухая и грубая кожа или избыточные складки кожи, отсутствие или редкие тонкие волосы, задержка интеллектуального и моторного развития, переменные аномалии сосков, гениталий, синдактилия пальцев рук и ног, низкий рост. Имеются сообщения о гипоплазии скуловой кости, пупочных аномалиях, гипоплазии или отсутствии сосков [3,4].

Цель исследования – описать случай хирургического формирования век у девочки

с аплазией век обоих глаз при синдроме аблефарона-макростомия.

Материал и методы

В данной статье мы сообщаем о случае проведения пластической операции по формированию век девочке с синдромом аблефарона-макростомия.

Результаты и обсуждение

Пациентка Ч. 2011 года рождения поступила на лечение в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с отсутствием кожи, хрящей и ресничного края век обоих глаз и выворотом конъюнктивы век. Ребенок болен с рождения синдромом аблефарона-макростомия.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза, носительства хронических инфекций (цитомегаловируса и краснухи), от вторых срочных оперативных родов в сроке 38-39 недель. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении составлял 3450 г., а рост – 54 см. Самочувствие с рождения удовлетворительное, состояние по заболеванию – тяжелое.

С рождения у ребенка наблюдаются множественные стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития, фенотипически соответствующие синдрому аблефарона-макростомия: гидроцефальная форма черепа, отсутствие надбровных дуг, бровей, хрящей и кожи верхних и нижних век обоих глаз, уплощенный

нос, широкая переносица, макростомия, недоразвитие наружных и средних ушей, аплазия сосков, отсутствие лануго, сухая, складчатая кожа, амниотический пупок, пупочная грыжа, укороченные пальцы кистей и стоп, поперечная борозда ладоней. Определяется умственная отсталость недифференцированного сложного генеза с моторной алалией. Выявлены несформированность всех отделов языка, гипердинамический синдром, вторичная кардиопатия. Генетиком выявлен кариотип 46 XY – мужской. Наружные половые органы сформированы по женскому типу.

На момент осмотра офтальмологом у полуторагодовалой девочки было выявлено отсутствие хрящей, кожи и ресничного края верхних и нижних век обоих глаз. Определялось обнажение, гиперемия и гипертрофия конъюнктивы век по типу лагофтальма (рис. 1). Из-за отсутствия слезных точек наблюдалось слезотечение. Обнаружены врожденная миопия правого глаза средней степени и высокой степени левого глаза, врожденная катаракта, сходящееся косоглазие. Из-за отсутствия смыкания век в роговице было выявлено центральное помутнение в поверхностных слоях. Глазное дно не офтальмоскопировалось.



Рис. 1. Вид пациентки Ч., возраст 1,5 года с синдромом аблефарон-макростомия. Состояние до операции

Для формирования век была проведена пластика свободным кожным лоскутом. Разрез кожи произведен вдоль вывернутого края век по всей окружности глазной щели. Для устранения выворота век проведена отсепаровка тканей. Вывернутая часть конъюнктивы уложена в правильном направлении. В дальнейшем была проведена лечебная блефарорафия, проведен гемостаз раны. На дефект кожи верхнего и нижнего века уложен лоскут аутокожи диаметром 30 мм, взятый с правой подвздошной области после инфильтрации ее новокаином. Фиксация аутокожи проведена узловыми швами «Этилон» 5-0.

Через 4 месяца после формирования век свободным кожным лоскутом для устранения повторного лагофтальма и с целью формирования хряща века и укрепления век проведена защитно-каркасная пластика век. Для этого

сделан разрез кожи нижнего века по наружному краю орбиты. Острым путем проведена отсепаровка тканей нижнего века до медиального угла с формированием воспринимающего ложа. В сформированный карман уложен биоматериал Аллоплант для каркасной пластики век и фиксирован узловыми швами «Викрил» 5-0 к окружающим тканям. На кожу были наложены узловые швы «Этилон» 5-0. Сформированные веки с медиальной стороны полностью не были ушиты для обеспечения отхождения слезы и инстилляции глазных капель (рис. 2).



Рис. 2. Вид пациентки Ч., возраст 1,5 года, с синдромом аблефарона-макростомия. Состояние после реконструктивно-пластической операции по формированию век

Позднее, через 3-4 года, были проведены обкалывание рубцовых участков век диспергированным биоматериалом Аллоплант и с оптической целью удлинение глазной щели (рис. 3). При обследовании сформированные веки были спокойны, наблюдались выделения из глазной щели в виде слезы. Благодаря сохранности круговой мышцы глаза ребенок выполнял команды на зажмуривание век.



Рис. 3. Вид пациентки Ч., возраст 5 лет, с синдромом аблефарона-макростомия. Состояние после удлинения глазной щели с оптической целью

Расширение глазной щели в последующие сроки не проводили из-за опасности развития лагофтальма. Дальнейшую хирургическую коррекцию век у пациентки отложили на время формирования лицевого скелета.

Заключение

Лечение синдрома аблефарон-макростомия должно быть направлено на устранение проявляющихся специфических симптомов. Одним из первостепенных значений является защита роговицы от воздействия

внешней среды. Терапия пациентов уже с рождения должна основываться на применении глазных мазей и капель [5]. Основой лечения также является пластическая и реконструктивная хирургия век. Формирование век необходимо по возможности проводить в короткие сроки после рождения для предотвращения помутнения роговицы и устранения косметического дефекта. Хирургическую коррекцию необходимо проводить поэтапно, учитывая рост лицевого скелета. В литературе описание отдаленных результатов хирургической реконструкции век весьма различны и включают использование как местных кожных лоскутов, методов разделения век, а также маскирующих лоскутов [3,6].

В некоторых случаях хирургическое вмешательство может быть выполнено для коррекции не только глазных аномалий, но и пороков развития пальцев, некоторых кожных аномалий, пороков развития наружных половых органов и вентральных грыж. Следует обращать внимание на генетическое консультирование страдающих этим синдромом людей и их семей.

Таким образом, для проведения максимального полного лечения синдрома аблефарон-макростомия необходима содружественная работа многих специалистов – педиатра, детского стоматолога, челюстно-лицевого хирурга, лор-хирурга, пластического хирурга, дерматолога и психолога.

Сведения об авторах статьи:

Кульбаев Нафис Давлетбаевич – к.м.н., завклинико-стационарной службой ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге, 67/1.

Соловьева Екатерина Павловна – врач-патологоанатом, к.м.н., отдел морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге 67/1. Тел.: 8(347)293-42-35. E-mail: dikatang@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCarthy, G.T. Ablepharon macrostomia syndrome. / G.T. McCarthy, C.M. West // Dev. Med. Child Neurol. –1977. – Vol. 19, № 5. – P. 659-663.
2. Ablepharon-Macrostomia syndrome – extension of the phenotype / S. Kallish [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. –2011. – Vol. 155A, № 12. – P. 3060-3062.
3. Use of the masquerade flap in Ablepharon-Macrostomia syndrome: a case report / K. Hollanders [et al.] //Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 7. – P. 929-932.
4. Barber-Say syndrome and Ablepharon-Macrostomia syndrome: a patient’s view / B. De Maria [et al.] // Mol. Syndromol. –2017. – Vol. 8, № 4 – P. 172-178.
5. A case report of Ablepharon-Macrostomia syndrome with amniotic membrane grafting. / E. Feinstein [et al.] // Case Rep. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 366-372.
6. Long-term results of the surgical management of the upper eyelids in Ablepharon-Macrostomia syndrome. / A.A.V. Cruz [et al.] // Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P.21-25.

REFERENCES

1. McCarthy G.T., West C.M. Ablepharon macrostomia syndrome. Dev. Med. Child Neurol. 1977;19(5):659–663 (in Engl.). doi:10.1111/j.1469-8749.1977.tb07999.x.
2. Kallish S. [et al.]. Ablepharon-Macrostomia syndrome – extension of the phenotype. Am. J. Med. Genet. A. 2011;155A(12):3060–3062 (in Engl.). doi: 10.1002/ajmg.a.34287.
3. Hollanders K. [et al.]. Use of the masquerade flap in Ablepharon-Macrostomia syndrome: a case report. Cornea.2018;37(7):929-932 (in Engl.). doi: 10.1097/ICO.0000000000001563.
4. De Maria B. [et al.]. Barber-Say syndrome and Ablepharon-Macrostomia syndrome: a patient’s view. Mol. Syndromol. 2017;8(4):172–178 (in Engl.). doi: 10.1159/000472408.
5. Feinstein E. [et al.]. A case report of Ablepharon-Macrostomia syndrome with amniotic membrane grafting. Case Rep. Ophthalmol. 2015;6(3):366-372 (in Engl.). doi: 10.1159/000441615.
6. Cruz A.A.V. [et al.]. Long-term results of the surgical management of the upper eyelids in Ablepharon-Macrostomia syndrome. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2020;36(1):21-25 (in Engl.). doi: 10.1097/IOP.0000000000001442.

УДК 617.736

© Коллектив авторов, 2021

Н.Н. Курчатова, Л.Ф. Галимова, И.Т. Мударисова, Б.Р. Назмутдинов
ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТКИ
С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: изучение общеклинических и иммунологических показателей у пациентки с диабетической непролиферативной ретинопатией, перенесшего COVID-19.

Материал и методы. Было проведено комплексное обследование пациентки, включающее использование общеклинических и иммунологических методов лабораторной диагностики.

Результаты и обсуждение. Проведенный комплекс лабораторных исследований показал активацию цитотоксических реакций клеточного и гуморального звеньев иммунитета, представляющих риск развития и обострения аутоиммунного процесса. В целях купирования развития патологических аутоиммунных проявлений в сосудистой оболочке глаза и сетчатке пациентке было проведено интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза «Луцентис» в комплексе с биоматериалом Аллоплант для лечебного ретросклеропломбирования. После проведенного оперативного вмешательства зрительные функции у пациентки улучшились.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранняя диагностика нарушений иммунных функций позволяет выбрать соответствующие хирургические и терапевтические методы лечения, направленные на предотвращение развития аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, иммунный статус, аутоиммунные реакции, диабетическая ретинопатия.

N.N. Kurchatova, L.F. Galimova, I.T. Mudarisova, B.R. Nazmutdinov
**SPECIFIC FEATURES OF THE PATIENT'S IMMUNE STATUS
 WITH NON-PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY
 AFTER COVID-19**

Purpose: to study general clinical and immunological parameters in a patient with diabetic nonproliferative retinopathy after COVID-19.

Material and methods. A comprehensive examination of the patient has been carried out, including the use of general clinical and immunological methods of laboratory diagnostics.

Results and discussion. The complex of laboratory studies has been carried out which showed the activation of cytotoxic reactions of the cellular and humoral immunity, representing the risk of the development and exacerbation of the autoimmune process. In order to prevent the development of pathological autoimmune manifestations in the choroid and retina, the patient underwent intravitreal injection of the angiogenesis inhibitor Lucentis in combination with the Alloplant biomaterial for therapeutic retroscleroplasty. After the surgery, the patient's visual functions have been improved.

Conclusions. The obtained results indicate that early diagnosis of impaired immune functions makes it possible to choose the appropriate surgical and therapeutic methods of treatment aimed at preventing the development of the autoimmune process.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, immune status, autoimmune reactions, diabetic retinopathy.

Согласно литературным данным офтальмологические проявления инфекции COVID-19 не ограничиваются только конъюнктивитом [2], поражается также задний отдел глаза [5], что обусловлено экспрессией рецептора АПФ2 в сетчатку [9]. Внедрение вируса в организм вызывает иммунный ответ, запускаемый высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IFN γ , MCP1 и IP-10). Секреция цитокинов и хемокинов привлекает иммунные клетки, в частности моноциты, Т-лимфоциты и натуральные киллеры, в очаг инфекции. Неограниченная воспалительная инфильтрация клеток сама по себе может привести к повреждению сосудов и тканей через чрезмерную секрецию протеаз и активных форм кислорода в дополнение к прямому повреждению, вызванному вирусом. Вместе они приводят к диффузным поражениям, включая разрушение клеточных мембран и образование отеков.

Тяжелое течение заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, приводит к развитию аутоиммунных осложнений, таких как ревматоидные артриты и системные васкулиты [1]. В этой связи проведение комплексного иммунологического обследования пациента в период реконвалесценции представляется весьма актуальным для предотвращения многочисленных осложнений, вызванных вирусом.

Цель исследования – изучение общеклинических и иммунологических показателей у пациента с офтальмопатологией, перенесшего COVID-19.

Материал и методы

В ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России в течение 4 лет наблюдалась пациентка М. 72 лет с диагнозом: OU – диабетическая непролиферативная ангиоретинопатия, OD – осложненная катаракта, OS – артификация, вторичная открытоугольная глаукома IIa (лазерная иридотомия + режим), сахарный диабет 2-го типа, инсулинозависимый.

При этом острота зрения была следующей: OD=0,4 (не корригирует); OS=0,09 (с коррекцией = 0,3). Данные оптической когерентной томографии (ОКТ): интратретинально точечные гиперрефлективные фокусы (твердые эксудаты), толщина комплекса ганглиозных клеток находится в пределах пограничных значений в верхнем секторе. Ежегодно пациентке с целью нейропротекции проводилась операция ретросклеропломбирования с введением биоматериала Аллоплант на оба глаза. За все время наблюдения зрительные функции были стабильны.

В декабре 2020 года пациентка перенесла COVID-19 средней степени тяжести, поражение легких составило 40%. В феврале 2021 года она обратилась в клинику с жалобами на ухудшение зрения на левом глазу и искажение предметов в центре.

Объективные данные при поступлении: острота зрения OD=0,3 (с коррекцией = 0,5); OS=0,08 эксцентрично, не корригирует. По данным ОКТ: интратретинально точечные гиперрефлективные фокусы (твердые эксудаты); толщина комплекса ганглиозных клеток

снижена в верхнем секторе; офтальмоскопически: элевация парамакулярной области.

Для выявления наличия системных поражений после перенесенной инфекции было проведено комплексное обследование пациентки, включающее использование общеклинических и иммунологических методов лабораторной диагностики.

Результаты и обсуждение

На момент проведения обследования в сыворотке крови пациентки были выявлены IgG к вирусу SARS-CoV-2, коэффициент позитивности – 12,5. Вирус-специфические антитела класса IgM отсутствовали (диагностический набор SARS-Cov-2-IgG-IgM-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест, Новосибирск).

При проведении общего анализа крови не было обнаружено выраженных отклонений от нормальных значений, за исключением повышения показателя MPV (средний объем тромбоцита) – 11,1 (в норме до 10,8). Атипичные клетки в мазке крови не обнаружены.

Уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) был выражено повышен – 46 мм/час. Показатели коагулограммы соответствовали нормальным значениям.

В биохимическом анализе крови пациентки был выявлен высокий уровень содержания гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) – 43,2 U/L. ГГТ является наиболее чувствительным ферментом, указывающим на поражения организма токсическими агентами, включая инфекционный процесс, и приводящими к разрушению липидных мембран клеток. Являясь маркером холестаза, ГГТ может косвенно указывать на возможное повреждение холангиоцитов [6].

Для оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета были проведены исследования с помощью современных методов проточной цитофлуориметрии и иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови представлены в табл. 1.

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови пациентки

| Показатель | Значения лимфоцитов, % | Норма, % | Абс. знач. $\times 10^9$ | Норма, абс. $\times 10^9$ |
|--|------------------------|----------|--------------------------|---------------------------|
| CD3+CD16-(Т-лимфоциты) | 80,4 | 53-82 | 3,3 | 0,5-2,8 |
| CD3+CD4+ (Т-хелперы) | 38,2 | 35-55 | 1,57 | 0,3-1,9 |
| CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) | 40,8 | 18-35 | 1,67 | 0,16-1,23 |
| Соотношение CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный коэффициент) | 0,94 | 1,4-2,3 | - | - |
| CD19+ (В-лимфоциты) | 7,3 | 6-21 | 0,3 | 0,05-0,74 |
| CD3-CD16+ (NK-клетки) | 10,1 | 9-23 | 0,41 | 0,01-0,35 |
| CD3+CD16+ (ТNK-клетки) | 9,8 | 0-10 | 0,4 | 0,09-0,8 |
| CD3-CD8+ (активированные NK) | 4,5 | 1,5-6 | 0,18 | 0,02-0,15 |
| CD4+CD25+ (рецептор ИЛ-2) | 9,4 | 7-17 | 0,39 | 0,1-0,38 |
| CD25+ (суммарный) | 12,7 | 13-25 | 0,53 | 0,22-0,58 |
| CD4+HLA-DR+ | 10,4 | 1-5 | 0,43 | 0,01-0,17 |
| HLA-DR+ (суммарный) | 41,3 | 6-22 | 1,7 | 0,05-0,7 |
| CD23+19+ | 4,4 | 1-7 | 0,18 | 0,01-0,24 |
| CD38+8+ | 21,6 | 1-15 | 0,89 | - |

Как видно из табл. 1, изменения субпопуляционного статуса пациентки характеризовались увеличением количества клеток, относящихся к цитотоксическому ряду – CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, играющих ведущую роль в механизмах противовирусной защиты организма. На мембранах клеток этой популяции были выявлены молекулы CD38+.

Повышенное количество активированных цитотоксических лимфоцитов свидетельствует о гиперактивности иммунитета, что характерно для острого и хронического течений вирусной инфекции [7]. Преобладание количества цитотоксических лимфоцитов подтверждается снижением иммунорегуляторного коэффициента (отношение количества CD3+CD4+ активных Т-хелперов к CD3+CD8+ цитотоксическим Т-лимфоцитам). Этот фактор может служить признаком аутоиммунного процесса, а у диабетиков низкое соотношение

CD4+/CD8+ отражает разрушение β -клеток и усугубление течения заболевания [12].

Повышение экспрессии HLA-DR также является признаком гиперреактивности иммунитета, связанного с презентацией антигена клеткам иммунной системы. Высокие показатели экспрессии этого рецептора на мембранах характерны для пациентов, имеющих в анамнезе аутоиммунные заболевания [4]. Количество В-лимфоцитов в периферической крови данной пациентки находилось в пределах нормы, однако способность этих клеток отвечать на стимуляцию митогеном в культуре была значительно снижена, что было показано в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) [10]. Ответ Т-лимфоцитов как хелперов, так и цитотоксических лимфоцитов оставался высоким.

Также в РБТЛ было оценено действие антигенов глаза на лимфоциты, выделенные

из крови пациентки. Белок ВСП-54 роговицы и α -кристаллин хрусталика, добавленные в культуру клеток, вызвали выраженный клеточный ответ. Внесение S-антигена приводило к резкому угнетению роста клеток и их гибели путем апоптоза. Такие типы клеточного реагирования свидетельствуют о возможности сенсibilизации организма специфическими антигенами, вызванной повреждением гематолимфического барьера [3].

Анализ функций нейтрофильного звена показал, что количество фагоцитирующих нейтрофилов и их поглотительная способность не были нарушены. Эта группа клеток характеризовалась высоким уровнем внутриклеточных окислительных процессов, связанных с образованием свободных форм кислорода. Избыток свободных радикалов в крови является мощным фактором повреждения клеток эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность сосудов, что приводит к их разрушению [13].

Исследование сыворотки крови методами турбодиметрического и твердофазного иммуноферментного анализа (табл. 2) не выявило отклонений от нормальных значений, за исключением повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ).

Таблица 2
Показатели гуморального иммунитета пациентки

| Показатель | Норма | Результат |
|---|---------|-----------|
| С-реактивный белок высокочувствительный, мг/л | 0-3 | 4,3 |
| Ревмофактор, МЕ/мл | 0-16 | 3,3 |
| IgM, г/л | 0,6-2,5 | 1,02 |
| IgG, г/л | 7-15,5 | 11,41 |
| IgA, г/л | 1,0-4,5 | 2,88 |
| Компонент комплемента С3, г/л | 0,9-1,8 | 1,7 |
| Компонент комплемента С4, г/л | 0,1-0,4 | 0,26 |
| Антитела к белку ВСП-54 | 0-0,06 | 0,004 |
| Антитела к α -кристаллину хрусталика | 0-0,06 | 0,017 |
| Антитела к S-антигену сетчатки | 0-0,06 | 0,005 |

Обследование пациентов с COVID-19 показало, что уровень СРБ напрямую коррелирует с тяжестью и прогрессированием заболевания [8]. В рассматриваемом клиническом примере несколько повышенный базовый уровень СРБ, определенный высокочувствительным аналитическим методом, отражает активность воспаления во внутренней оболочке стенок сосудов и является достоверным признаком атеросклероза [11].

Учитывая выявленные признаки аутоагрессии в организме пациентки, было проведено консервативное лечение, включающее применение противовоспалительных препаратов и антиоксидантов. После снятия острого воспалительного процесса проведена опера-

ция ретросклеропломбирования на левом глазу. Одновременно в целях снятия макулярного отека, снижения проницаемости сосудов, предотвращения развития неоваскуляризации и развития васкулита интравитреально введен ингибитор ангиогенеза «Луцентис».

После проведения лечения пациентка отмечает уменьшение искажения предметов в центре, а также улучшение качества жизни. Офтальмоскопически наблюдается складчатость парамакулярной области. Острота зрения при выписке составила: OD=0,3 (с коррекцией = 0,5); OS=0,08 эксцентрично (с коррекцией = 0,09). По данным ОКТ: контур фoveального углубления правильный; частичная отслойка задней гиалодной мембраны; субфовеально участок географической атрофии; пигментный эпителий сетчатки местами гиперплазирован, имеются участки географической атрофии паравоально, твердые друзы, интравитреально точечные гиперрефлективные фокусы (твердые эксудаты); толщина комплекса ганглиозных клеток снижена в верхнем секторе.

Заключение

В настоящее время данные, указывающие на достоверное поражение тканей глаза вирусом SARS-CoV-2, немногочисленны. Описанные в данной статье патологические процессы возможно связаны с факторами системной воспалительной реакции, респираторной дистресс-индуцированной гипоксией и полиорганной недостаточностью, побочными эффектами лекарственных препаратов, получаемых пациентками во время противовирусного лечения.

Выявленные нарушения иммунологического состояния пациентки М. после перенесенной инфекции COVID-19 были связаны с активацией клеточного иммунитета – специфического (лимфоциты) и неспецифического (нейтрофилы). Эти нарушения служат индикатором обострения и ухудшения состояния у пациентов не только с глазной патологией, но и с сопутствующими заболеваниями (диабет и нарушения сердечно-сосудистой системы). Выбранный нами пример из практики подтверждает тот факт, что пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, нуждаются в повышенном внимании со стороны врачей-клиницистов и назначении дополнительных методов лабораторного обследования. Ранняя диагностика нарушений иммунных функций позволяет выбрать соответствующие хирургические и терапевтические методы лечения, направленные на предотвращение развития аутоиммунного процесса.

Сведения об авторах статьи:

Курчатова Нэлли Наилевна – к.б.н., биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: nellynk@list.ru.

Галимова Лилия Фуатовна – к.м.н., врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: lilia-galimova@mail.ru.

Мударисова Ильмера Темерсалиховна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: imударисова@mail.ru.

Назмутдинов Булат Ренатович – медицинский лабораторный техник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания [Электронный ресурс] / Е.Н. Насонов [и др.] // Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (дата обращения 31.05.2021).
2. Коронавирусная инфекция (COVID-19): офтальмологические проблемы. Обзор литературы / О.Н. Онуфрийчук [и др.] // Офтальмохирургия. – 2020. – №3. – С. 70-79.
3. Оценка апоптоза в иммунологических исследованиях / С.В. Сибиряк [и др.]. – Екатеринбург, 2008. – 59 с.
4. Хайтов Р.М., Игнатиева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. – М.: Медицина, 2010. – 752 с.
5. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: обсервационное исследование / А.Р. Илларионова [и др.] // Сеченовский вестник. – 2020. – Т.11, №2. – С. 40-49.
6. COVID-19: abnormal liver function tests / Q. Cai [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 566-574.
7. Chen, Z. T cell responses in patients with COVID-19 / Z. Chen, E.J. Wherry // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. 529-536.
8. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
9. Eyes on coronavirus / Y.P. Li [et al.] // Stem Cell Res. – 2021. – № 51. – P. 102200.
10. Gaines, H. A new method for measuring lymphoproliferation at the single-cell level in whole blood cultures by flow cytometry / H. Gaines, L. Andersson, G. Biberfeld // J. Immunol. Methods. – 1996. – Vol. 195, № 1-2. – P. 63-72.
11. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 499-511.
12. Kukreja, A. Autoimmunity and diabetes / A. Kukreja, N.K. Maclaren // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 12. – P. 4371-4378.
13. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress / J. Frijhoff [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2015. – Vol. 23, № 14. – P. 1144-1170.

REFERENCES

1. Nasonov E.N. [et al.]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases [Electronic edition]. Draft recommendations for the All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia». URL: <https://rheumatolog.su/news/koronavirusnaya-bolezn-2019-COVID-19-i-immunovospalitelnye-autoimmunnye-revmaticheskie-zabolevaniya> (accessed 31.05.2021). (in Russ.).
2. Onufriyuchuk O.N. Coronavirus infection (COVID-19): ophthalmic problems. Literature review. Oftal'mokhirurgiya (Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery). 2020;(3):70-79 (in Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2020-3-70-79.
3. Sibiryak S.V. [et al.]. Assessment of apoptosis in the immunological studies. Ekaterinburg. 2008. P. 59 (in Russ.).
4. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Norm and pathology. Moscow. Medicine. 2010. P. 752 (in Russ.).
5. Illarionova A.R. [et al.]. Frequency of retinal changes in patients with COVID-19: an observational study. Sechenovskiy vestnik (Sechenov Medical Journal), 2020;11(2):40-49 (in Russ.). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49.
6. Cai Q. [et al.]. COVID-19: abnormal liver function tests. J. Hepatol. 2020;73(3):566-574 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
7. Chen Z., Wherry E.J. T cell responses in patients with COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2020;20(9):529-536 (in Engl.). doi: 10.1038/s41577-020-0402-6.
8. Chen N. [et al.]. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513 (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
9. Li Y.P. [et al.]. Eyes on coronavirus. Stem Cell Res. 2021;(51):102200 (in Engl.). doi: 10.1016/j.scr.2021.102200.
10. Gaines H., Andersson L., Biberfeld G. A new method for measuring lymphoproliferation at the single-cell level in whole blood cultures by flow cytometry. J. Immunol. Methods. 1996;195(1-2):63-72 (in Engl.). doi: 10.1016/0022-1759(96)00085-3.
11. Pearson T.A. [et al.]. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511 (in Engl.). doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
12. Kukreja A., Maclaren N.K. Autoimmunity and diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84(12):4371-4378 (in Engl.). doi: 10.1210/jcem.84.12.6212.
13. Frijhoff J. [et al.]. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. Antioxid. Redox Signal. 2015;23(14):1144-1170 (in Engl.). doi: 10.1089/ars.2015.6317.

УДК 617.735 002.4

© У.К. Мусин, 2021

У.К. Мусин

**ПРИМЕНЕНИЕ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ
ПРИ МАКУЛОДИСТРОФИИ**

*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: оценка эффективности реvascularизирующей операции при макулодистрофии.

Материал и методы. У пациентки с двусторонней макулодистрофией была проведена реvascularизирующая операция на худшем глазу, где наблюдались формирование эпиретинальной мембраны и отек макулы с полным исчезновением цен-

тральной макулярной ямки на фоне выраженных жалоб. Эффективность оперативного лечения оценивали по величине остроты зрения и результатам оптической когерентной томографии.

Результаты и обсуждение. Через 5 лет у данной пациентки отмечалось сохранение 100% зрения оперированного глаза на фоне регрессии анатомических нарушений в макуле в виде рассасывания эпиретинальной мембраны с восстановлением конфигурации центральной ямки макулы и исчезновением жалоб. Общность патогенеза говорит в пользу эффективности реваскуляризирующей операции при всех разновидностях дегенеративных заболеваний сетчатки, а не только при макулодистрофии. Сочетание данного оперативного вмешательства с известными методами лечения значительно увеличивает вероятность сохранения зрения даже при очень агрессивном течении рассматриваемой патологии.

Заключение. Эффективность результатов операции может служить поводом для ее включения в алгоритм хирургического лечения макулодистрофии и других дегенеративных заболеваний сетчатки.

Ключевые слова: макулодистрофия, реваскуляризирующая операция, биоматериал «Аллоплант».

U.K. Musin

APPLICATIONS OF REVASCULARIZATION SURGERY IN MACULAR DEGENERATION

Purpose: to evaluate the effectiveness of revascularization surgery in macular degeneration.

Material and methods. A patient with bilateral macular degeneration underwent revascularizing surgery on the worse eye, where the formation of the epiretinal membrane and macular edema with complete disappearance of the central macular fossa against the background of more pronounced complaints were observed. The control method was the value of visual acuity and the results of optical coherence tomography.

Results and discussion. After 5 years, 100% of the vision of the operated eye was preserved against the background of regression of anatomical disorders in the macula in the form of resorption of the epiretinal membrane with the restoration of the configuration of the central fossa of the macula and the disappearance of the patient's complaints. The common pathogenesis speaks in favor of the effectiveness of revascularization surgery in all types of degenerative diseases of the retina, and not only in macular degeneration, and the permissibility of combining this intervention with all known methods of treatment significantly increases the chances of preserving vision even with a very aggressive course of the pathology under consideration.

Conclusions. The effectiveness of the mechanisms of the proposed operation can serve as a reason for its inclusion in the algorithm of surgical treatment of macular degeneration and other degenerative diseases of the retina.

Key words: maculodystrophy, revascularizing operation, Alloplant biomaterial.

В отношении эффективности реваскуляризирующих операций мнения клиницистов в настоящее время неоднозначны. Вероятно, это определяется техникой и сроками исполнения данных операций, о чем мы и хотим сообщить в данной статье.

Одним из родоначальников реваскуляризирующих операций является L.P. Agarwal [8], применявший данное вмешательство при пигментном ретините с 1963 г. Его подход в последующем был использован при лечении миопии [7], а также дегенеративных поражений сетчатки [1-6,9].

Цель исследования – описать клинический случай применения реваскуляризирующей операции при макулодистрофии.

Материал и методы

В 2014 году во Всероссийский центр глазной и пластической хирургии (г. Уфа) впервые обратилась пациентка Н. с диагнозом макулодистрофия с наличием эпиретинальной мембраны (OD). Жалобы больной сводились к ощущению тумана в глазу. При этом наблюдалась 100% острота зрения, однако по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) отмечались признаки макулодистрофии.

При обращении пациентки в 2014 и 2015 годах в данный центр было проведено малоинвазивное лечебное ретрохлоропломбирование с введением биоматериала «Аллоплант» в субтеноново пространство. Однако, несмотря на проведенное лечение, у пациентки усилилось ощущение затуманивания зрения, преимущественно правого глаза. Это

коррелировало с данными оптической когерентной томографии (ОКТ) для OD и OS (рис. 1-2), где в динамике на правом глазу интенсивно нарастали явления дистрофии сетчатки.

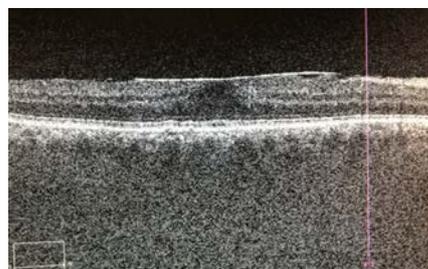


Рис. 1. OD: состояние после двукратного ретрохлоропломбирования (2016 г.)



Рис. 2. OS: состояние после двукратного ретрохлоропломбирования (2016 г.)

В связи с этим в 2016 году пациентке на правом глазу была проведена реваскуляризирующая операция. В ходе данной операции выкроенный сосудистый эписклеральный лоскут укладывался в супрахориоидальном пространстве через транссклеральный разрез у основания лоскута, а поверх эписклерального лоскута следом укладывался биоматериал «Аллоплант». В дальнейшем ежегодно проводилось малоин-

вазивное вмешательство: лечебное ретросклеропломбирование на обоих глазах.

В 2020 году пациентка экстренно поступила с резким ухудшением зрения левого глаза до 0,2 (на котором ревазуляризирующая операция не проводилась), в то время как зрение правого глаза субъективно качественно значительно улучшилось, практически приблизившись к нормальному (со слов пациентки). По данным ОКТ (рис. 3-4), на правом глазу отмечались резорбция эпиретинальной мембраны (проявились противорубцовые свойства биоматериала) и стабилизация зрительных функций, в то время как на левом глазу наряду с признаками прогрессирования макулодистрофии появились грозные данные, свидетельствующие о хориоидальной неоваскуляризации.

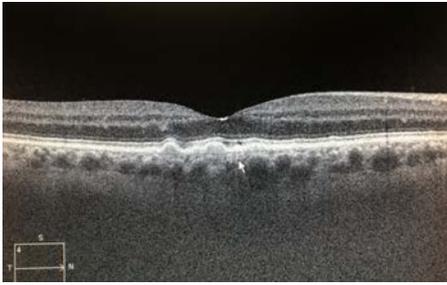


Рис. 3. OD: состояние после семикратного ретросклеропломбирования и ревазуляризирующей операции (2021 г.)

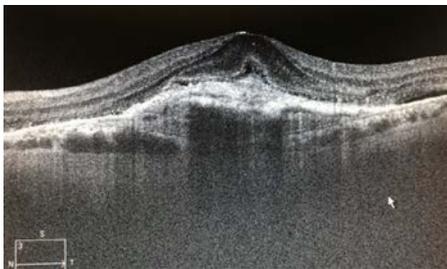


Рис. 4. OS: состояние после семикратного ретросклеропломбирования (2021 г.)

Результаты и обсуждение

Таким образом, выполнение ревазуляризирующей операции на ранних стадиях макулодистрофии обеспечило полную стабилизацию патологического процесса в правом глазу (рис. 5) за период наблюдения (5 лет) с субъективной нормализацией зрения по сравнению с парным глазом (рис. 6), где хирургическое вмешательство ограничивалось проведением только операции «лечебное ретросклеропломбирование». При поражении двух глаз ревазуляризирующая операция оказалась эффективной на худшем глазу, где в первую очередь патология должна была прогрессировать.



Рис. 5. OD: фото глазного дна (2021 г.)



Рис. 6. OS: фото глазного дна (2021 г.)

Заключение

Учитывая выраженную эффективность ревазуляризирующей операции на ранних стадиях макулодистрофии, можно ожидать положительные результаты и при других видах дегенерации сетчатки. Таким образом, очевидна актуальность внедрения данного подхода в широкую клиническую практику при вышеуказанной патологии. Показаниями для проведения ревазуляризирующей операции должны служить ухудшающиеся результаты ОКТ даже при отсутствии значимых жалоб у пациентов, так как проведение только операции «лечебное ретросклеропломбирование» может, к сожалению, оказаться недостаточным.

Сведения об авторе статьи:

Мусин Ульфат Камилевич – к.м.н., врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Тел. 8(347)224-68-09. E-mail: musinmed@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4034-5372.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный, В.Ф. Хирургическое лечение пигментной дистрофии сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1972. – 24 с.
2. Водовозов, А.М. Операция ревазуляризации хориоидеи с мобилизацией двух русел кровоснабжения / А.М. Водовозов, Л.С. Кондаурова, О.А. Фишер // Офтальмохирургия. – 1993. – №2. – С. 50-56.
3. Мулдашев, Э.Р. Хирургическое лечение пигментного ретинита с применением материала серии «Аллоплант» для ревазуляризации хориоидеи / Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, Р.Г. Юсупов // Офтальмохирургия. – 1994. – №1. – С. 32-38.

4. Саадедин, М.М. Реваскуляризация собственной сосудистой оболочки глаза с трепанацией под склеральным лоскутом при неэкссудативной форме центральной инволюционной дистрофии сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1992. – 20 с.
5. Шлопак, Т.В. Хирургическое лечение пигментной дегенерации сетчатки методом реваскуляризации / Т.В. Шлопак, Д.Б. Волошинов, Г.С. Бондарева // Офтальмологический журнал. – 1970. – №7. – С. 526-531.
6. Шпак, Н.И. Новая техника операции реваскуляризации сосудистой оболочки глаза (при пигментной дегенерации сетчатки, тромбозе и атрофии зрительного нерва) / Н.И. Шпак // Офтальмологический журнал. – 1978. – №3. – С. 224-227.
7. Эль-Али Мохаммад. Реваскуляризация хориоидеи с трепанацией под склеральным лоскутом при осложненной миопии высокой степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1994. – 19 с.
8. Retinitis pigmentosa. A new therapeutic approach / L.P. Agarwal [et al.]. – Brit. J. Ophthalmol. – 1963. – Vol. 47, № 3. – P. 144-148.
9. Регенеративная медицина / под ред. Э.Р. Мулдашева. – Уфа, ГУП «ГРИ «Башкортостан», 2014. – 191 с.

REFERENCES

1. Bazamy V.F. Khirurgicheskoe lechenie pigmentnoi distrofii setchatki (Surgical treatment of pigmented retinal dystrophy): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk. 1972. 24 p. (in Russ.).
2. Vodovozov A.M., Kondarova L.S., Fisher O.A. Operatsiya revaskulyarizatsii khorioidei s mobilizatsiei dvukh rusel krovosnabzheniya (Choroid revascularization operation with mobilization of two blood supply channels). Oftal'mokhirurgiya (Ophthalmosurgery). 1993;(2):50-56 (in Russ.).
3. Muldashev E.R., Galimova V.U., Yusupov R.G. Khirurgicheskoe lechenie pigmentnogo retinita s primeneniem materiala serii «Alloplant» dlya revaskulyarizatsii khorioidei (Surgical treatment of retinitis pigmentosa using Alloplant biomaterial for choroid revascularization). Oftal'mokhirurgiya (Ophthalmosurgery). 1994;(1):32-38 (in Russ.).
4. Saadedin M.M. Revaskulyarizatsiya sobstvennoi sosudistoi obolochki glaza s trepanatsiei pod skleral'nym loskutom pri neekssudativnoi forme tsentral'noi involyutsionnoi distrofii setchatki (Revascularization of the own choroid with trepanation under the scleral flap in the non-exudative form of central involutinal retinal dystrophy): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg. 1992. 20 p. (in Russ.).
5. Shlopak T.V., Voloshinov D.B., Bondareva G.S. Khirurgicheskoe lechenie pigmentnoi degeneratsii setchatki metodom revaskulyarizatsii (Surgical treatment of pigmented retinal degeneration by revascularization). Oftal'mologicheskii zhurnal (Journal of ophthalmology). 1970;(7):526-531 (in Russ.).
6. Shpak N.I. Novaya tekhnika operatsii revaskulyarizatsii sosudistoi obolochki glaza (pri pigmentnoi degeneratsii setchatki, tromboze i atrofii zritel'nogo nerva) (New technique of choroid revascularization (for pigmented retinal degeneration, thrombosis and optic nerve atrophy)). Oftal'mologicheskii zhurnal (Journal of ophthalmology). 1978;(3):224-227 (in Russ.).
7. El-Ali Mohammad. Revaskulyarizatsiya khorioidei s trepanatsiei pod skleral'nym loskutom pri oslozhnennoi miopii vysokoi stepeni (Revascularization of the choroid with trepanation under the scleral flap in complicated high myopia): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg. 1994. 19 p. (in Russ.).
8. Agarwal L.P. [et al.]. Retinitis pigmentosa. A new therapeutic approach. Brit. J. Ophthalmol. 1963;47(3):144-148 (in Engl.). doi: 10.1136/bjo.47.3.144.
9. Regenerative Medicine / edited by E.R. Muldashev. State Unitary Enterprise «GRI» Bashkortostan». 2014. 191 p. (in Russ.).

УДК 617.735-007.281

© О.В. Родионов, Р.Ф. Шакиров, Б.Б. Боходиров, 2021

О.В. Родионов, Р.Ф. Шакиров, Б.Б. Боходиров
**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СКРЫТЫХ РЕТИНАЛЬНЫХ РАЗРЫВОВ
 В ЭКСТРАСКЛЕРАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ**
*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа*

Первичная ретрогенная отслойка сетчатки – тяжелое заболевание, характеризующееся скоплением субретинальной жидкости через разрыв сетчатки между нейросенсорными слоями и подлежащим пигментным эпителием и требующее срочного хирургического лечения. Без операции ретрогенная отслойка сетчатки приводит к полной необратимой слепоте. Хирургическое лечение состоит в закрытии ретиального разрыва путем наложения эписклеральной пломбы на место разрыва сетчатки, что приводит к адаптации краев разрыва к хориоидеи. Либо можно осуществить эндовитреальную тампонаду с эндоласеркоагуляцией краев разрыва после витрэктомии.

Целью данного исследования являлась разработка метода повышения эффективности выявления ретиальных разрывов интраоперационно интраокулярным способом, включающем трансконъюнктивальный прокол склеры в проекции плоской части цилиарного тела на расстоянии 3–4 мм от лимба под углом 90 градусов по отношению к склере, который проводится по направлению к центру глазного яблока с предварительным смещением конъюнктивы посредством троакара с портом 25-27 G калибра на конце, установленным на противоположной стороне от сектора с отслоенной сетчаткой. Через этот порт в полость глаза вводят световод для осмотра отслоенного участка сетчатки и поиска в ней разрывов.

Ключевые слова: ретрогенная отслойка сетчатки, эписклеральное пломбирование, интраоперационный поиск разрыва.

O.V. Rodionov, R.F. Shakirov, B.B. Bohodirov
**THE METHOD OF DIAGNOSING HIDDEN RETINAL TEARS
 IN INTRASCLERAL SURGERY OF THE RETINAL DETACHMENT**

The primary rhegmatogenous retinal detachment is a severe disease which is characterized by the accumulation of the subretinal fluid through the retinal tear between the neurosensory layers and underlying pigment epithelium, requiring urgent surgical treatment. Total irreversible blindness will take place if no rhegmatogenous retinal detachment surgery is performed. The surgical treatment consists of closing the retinal tear by sealing the place of the retinal tear with the episcleral filling and this procedure results in the adaptation of the tear margins to the choroid or by the endovitrealtamponage accompanied by endolasercoagulation of the tear margins following vitrectomy. The purpose of this study was the development of the method to increase the efficacy of revealing the retinal tears intraoperatively by way of the intraocular method including the transconjunctival sclera puncture in the projection of the flat part of the ciliary body at a distance of 3–4 mm from limbus, at an angle of 90° with respect to the sclera performed in the direc-

tion of the eyeball centre with a preliminary shift of the conjunctiva by means of a trocar with port of 25-27 G caliber at the end which is placed on the opposite side from the sector with a detached retina. A light guide is introduced through the placed port into the eye cavity with the ability to view the detached retinal area and search for tears in it.

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, episcleral filling, revealing the retinal tears intraoperatively

Первичная регматогенная отслойка сетчатки – тяжелое заболевание, при котором субретинальная жидкость поступает через разрыв сетчатки между нейросенсорными слоями и подлежащим пигментным эпителием и скапливается там, что требует срочного хирургического лечения. Без проведения адекватного оперативного лечения регматогенная отслойка сетчатки развивается полная необратимая слепота [2,5].

Причиной регматогенной отслойки сетчатки являются периферические витреохориоретинальные дистрофии, среди которых выделяются наиболее опасные: решетчатая дистрофия, изолированные разрывы сетчатки и ретиношизис. Частота регматогенной отслойки сетчатки в популяции колеблется от 8,9 до 24,4 случая в год на 100 000 населения. В структуре всех случаев отслойки регматогенная отслойка сетчатки встречается от 0,3 до 30% (в среднем 10%). Миопическая рефракция на глазах с регматогенной отслойкой сетчатки встречается в 40-82% случаев регматогенной отслойки, на афакичных глазах – 30-50%, на артификакичных глазах – до 10% [10,11].

При хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки осуществляется закрытие ретинального разрыва путем наложения эписклеральной пломбы на место разрыва сетчатки, что приводит к адаптации краев разрыва к хориоиде либо производится эндовитреальная тампонада с эндолазеркоагуляцией краев разрыва после витрэктомии [1]. При поиске ретинальных разрывов в предоперационном периоде используются бинокулярная офтальмоскопия и биомикроскопия различными контактными линзами (линза Goldmann для факичных и афакичных глаз и не прямые контактные линзы Mainster, Volk или Lincoff для артификакичных глаз). Обе этих методики в сочетании с вдавлением периферической сетчатки существенно повышают вероятность обнаружения разрывов [8]. Основными причинами, затрудняющими выявление разрывов, являются: их малые размеры, локализация на крайней периферии, плохая контрастность на фоне истонченной сетчатки, прикрытость разрывов складками сетчатки и эпиретинальными мембранами, а также трудность дифференциальной диагностики с дегенеративными изменениями на сетчатке [9]. Необнаруженные и недостаточно заблокированные разрывы, являются причиной непр-

легания отслоенной сетчатки почти в половине случаев после первичной операции [4]. В тех случаях, когда трудно выявить скрытые и периферические разрывы, используют интраоперационную методику обнаружения разрывов. Одним из методов выявления разрывов является диагностическая криопексия. Оптимальным инструментом для локализации разрывов в сетчатке является криозонд. Отметка от примораживания на сетчатке устраняет параллакс и обеспечивает абсолютную локализацию разрыва на склере [6]. Если сомнительная неровность сетчатки обнаружена в зоне 95% вероятности, то диагностическая криопексия сомнительна. В сомнительной зоне можно использовать парабульбарной баллон без дренирования субретинальной жидкости, представляющий собой временную пломбу. Он используется как зонд в той области, где локализуется отслойка сетчатки [7]. Известен способ интраоперационной диагностики ретинальных разрывов при операциях по поводу регматогенной отслойки сетчатки, при котором во время операции субретинально вводится краситель – 0,4% индигокармин – в количестве 0,5-1,0 мл. Краситель проникает из-под сетчатки в витреальную полость глаза через разрывы в сетчатке и таким образом обнаруживает их локализацию. Наблюдение ведется методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии [3]. Таким образом, определение локализации разрыва сетчатки при ее отслойке является ключевым моментом хирургического лечения. Целью данного исследования явились разработка метода повышения эффективности выявления ретинальных разрывов интраоперационно и обеспечение возможности достоверно провести дифференциальную диагностику между разрывом в сетчатке и различными дегенеративными изменениями в ней.

Материал и методы

На базе ФГБУ «ВЦГПХ» Минздрава России в период с 2018 по 2021 гг. были проведены 64 операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. Затруднения с выявлением и локализацией дефектов сетчатки в предоперационном периоде и интраоперационно были у 7 пациентов (7 глаз) при использовании традиционных способов поиска. Острота зрения в этой группе пациентов находилась в пределах от 0,01 до 0,15 с максимальной коррекцией, давность отслойки – от 12 до 103 суток (с момента сниже-

ния зрения), площадь отслойки – от $\frac{1}{2}$ до практически полной. У этих пациентов был применен разработанный нами способ поиска разрывов. Суть предложенного способа заключается в том, что поиск ретинальных разрывов проводили интраоперационно интраокулярным способом, включающим трансконъюнктивный прокол склеры в проекции плоской части цилиарного тела на расстоянии 3-4 мм от лимба под углом 90 градусов по отношению к склере, проводимый по направлению к центру глазного яблока с предварительным смещением конъюнктивы посредством троакара с портом 25-27 G калибра на конце, который устанавливают на противоположной стороне от сектора с отслоенной сетчаткой (рис. 1).

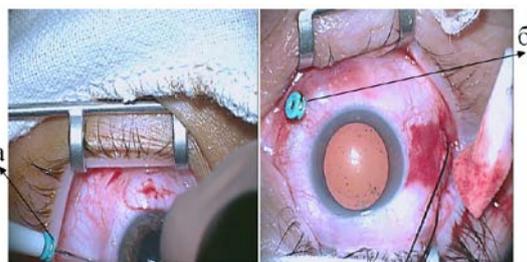


Рис. 1. Установление трансклерального порта 25G: а – установка порта 25G калибра на расстоянии 3-4 мм от лимба под углом 90 градусов по отношению к склере; б – установленный порт 25G калибра в противоположном направлении от сектора отслойки сетчатки

После чего, через установленный порт в полость глаза вводят световод для обзора отслоенного участка сетчатки и поиска в ней разрывов (рис. 2).

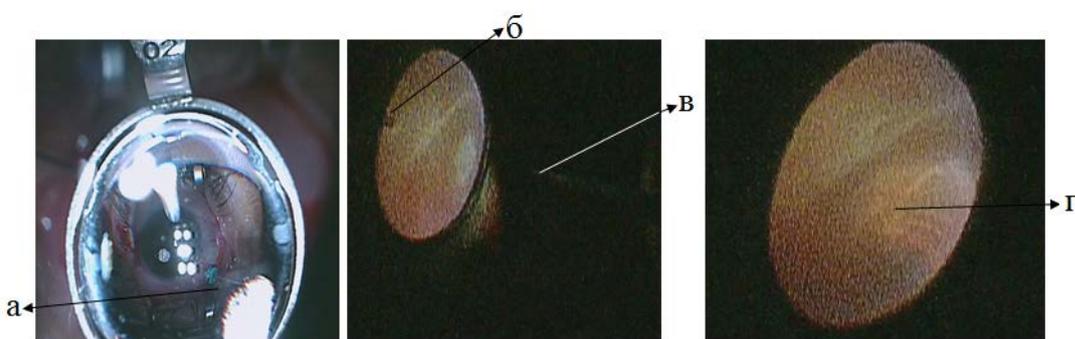


Рис. 2. Введение световода в витреальную полость глаза для обзора отслоенного участка сетчатки и вдавление склеры склерокомпрессором: а – введение световода в витреальную полость; б – локализация разрыва сетчатки; в – вдавливание склеры склерокомпрессором; г – вал от склерокомпрессора

Наблюдение вели через зрачок под операционным микроскопом (Carl Zeiss Lumera T) с установленной на нем широкоугольной системой «Биом».

Результаты и обсуждение

У всех пациентов указанной группы удалось обнаружить разрывы независимо от их локализации и размеров, а также провести четкую визуальную дифференцировку с очагами дистрофии сетчатки. В результате хирургического лечения (радиальное пломбирование склеры пломбами различного диаметра) в 100% случаев разрывы сетчатки были эффективно блокированы, сетчатка прилегла на всем протяжении. В раннем послеоперационном периоде (7 суток) острота зрения у пациентов варьировала от 0,04 до 0,8. В отдаленные сроки наблюдения (3-6мес.) отмечено повышение остроты зрения в диапазоне 0,1-1,0. Результат по зрительным функциям напрямую коррелировал с давностью отслойки, площадью, захватом макулярной зоны. Параллельно с повышением остроты зрения от-

мечено восстановление полей зрения и показателей ЭФИ (ПЭЧ со 170 до 90 мкА). С помощью данной методики поиска ретинальных разрывов можно детально рассмотреть области отслоенной сетчатки в местах пролифератов и складок сетчатки, найти разрыв, дифференцировать сквозной дефект сетчатки с дегенеративными изменениями. Эндоосветитель обеспечивает обзорный осмотр всей витреальной полости (включая крайнюю периферию), что повышает качество и эффективность лечения больных с отслойкой сетчатки, а также существенно сокращает длительность операционного вмешательства.

Заключение

Разработанный нами способ выявления скрытых разрывов сетчатки показал свою высокую эффективность, что существенно повысило положительные результаты экстрасклеральной хирургии отслойки сетчатки. Данный способ может быть освоен хирургами, так как не выходит за рамки обычных методик, применяемых при операциях отслойки сетчатки.

Сведения об авторах статьи:

Роднонов Олег Вячеславович – к.м.н., врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по лечебной работе «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Тел. 8(347)224-68-11.

Шакиров Рустэм Франсович – к.м.н., врач-офтальмохирург, заведующий операционным блоком ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1.
Боходиров Ботиржан Баходирович – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: Botir.bohodirov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров, В.Д.// Витреоретинальная хирургия, 2003. – С. 34;97.
2. Нероев, В.В. Катаргина, Л.А. Отслойка сетчатки. – 2017. – С. 6.
3. Пат. 2131234 РФ «Способ интраоперационной диагностики ретинальных разрывов при операциях по поводу ретинальной отслойки сетчатки» / Унгурьянов О.В., Егоров В.В. Опубликовано: 10.06.1999.
4. Byer N.E. Changes in and prognosis of lattice degeneration of the retina //Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.-1974. - Vol.78.- P. 114-125.
5. H. Zou et Epidemiology survey of rhegmatogenous retinal detachment in Bixing District, Shanghai, China. Retina, 2002, Vol 22, N3, 294-299.
6. Kreissig I. Kryopexie in der Netzhautchirurgie. Augenspiegel 1995; 41: 28-39.
7. Kreissig I. Lincoff H. Treating detachments with a temporary balloon buckle without fixating sutures and without drainage. International Ophthalmology Clinics 1992; 32: 43-60.
8. Lincoff H. Gieser R. Finding the retinal hole. Mod Probl 1972, 10: 78-87.
9. Lincoff H., Kreissig I. (1994).
10. Mity D. et al The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-gear prospective population-based study Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010, Vol 51, N10, p 4963-4968.
11. Polkinghorne P.Y., Craig Y.P. Northern New Zealand Rhegmanogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2004, VOL 32, N2, p 159-163.

REFERENCES

1. V.D. Zakharov, Vitreoretinal surgery 2003 p-34; 97.
2. Neroev, V.V. Katargina, L.A. Retinal detachment 2017 C-6.
3. Pat. 2131234 RF, Method for intraoperative diagnosis of retinal ruptures during operations for rhegmatogenous retinal detachment // Unguryanov O.V., Egorov V.V. Published: 10.06.1999.
4. Byer N.E. Changes in and prognosis of lattice degeneration of the retina //Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.-1974. - Vol.78.- P. 114-125.
5. H. Zou et Epidemiology survey of rhegmatogenous retinal detachment in Bixing District, Shanghai, China. Retina, 2002, Vol 22, N3, 294-299.
6. Kreissig I. Kryopexie in der Netzhautchirurgie. Augenspiegel 1995; 41: 28-39.
7. Kreissig I. Lincoff H. Treating detachments with a temporary balloon buckle without fixating sutures and without drainage. International Ophthalmology Clinics 1992; 32: 43-60.
8. Lincoff H. Gieser R. Finding the retinal hole. Mod Probl 1972, 10: 78-87.
9. Lincoff H., Kreissig I. (1994).
10. Mity D. et al The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-gear prospective population-based study Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010, Vol 51, N10, p 4963-4968.
11. Polkinghorne P.Y., Craig Y.P. Northern New Zealand Rhegmanogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2004, VOL 32, N2, p 159-163.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.713-089.843
© Коллектив авторов, 2021

Р.З. Кадыров¹, О.Р. Шангина^{1,2}, С.Р. Гатиятуллина¹, И.Р. Карачурина¹, Г.И. Гарипова¹

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛАГЕНА

¹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: поиск материалов для кератопластики, альтернативных донорской роговице.

Материал и методы. С этой целью были предложены следующие материалы: рекомбинантные фибриллярные коллагены (коллагеновые гидрогели), коллагеновые губки, коллагеновые пленки, модифицированные коллагеновые гели.

Результаты и обсуждение. В создании искусственной роговицы существует два основных направления в биоинженерии. Первый основан на создании искусственного внеклеточного матрикса, второй – на клеточных технологиях. При создании моделей чаще используются коллагеновые гидрогели, ранее применяли коллагеновые губки и пленки. Недостатками коллагеновых матриц являются слабые биомеханические свойства, что отражается на состоянии периферических швов при кератопластике и ускоренная ферментативная деградация после трансплантации. Поэтому дополнительно проводят химическую обработку кросслинкерами, что позволяет укрепить межколлагеновые связи и замедлить процесс дезорганизации трансплантата. Преимуществом коллагеновых губок является пористость, которая позволяет стромальным клеткам пенетрировать подложку, ускорять процессы деградации и ремоделирования стромы. Биоимпланты роговицы получают также с помощью использования метода 3D-биопечати на основе существующих 3D цифровых моделей роговицы человека.

Заключение. Предложенные материалы обладают как положительными свойствами (пористая структура, прозрачность), так и отрицательными (слабые биомеханические свойства). Несмотря на усилия многих исследователей создать трансплантационный материал, полностью заменяющий донорскую роговицу на настоящий момент это сделать не удастся.

Ключевые слова: кератопластика, искусственная роговица, биоимплантаты.

R.Z. Kadyrov, O.R. Shangina, S.R. Gatiyatullina, I.R. Karachurina, G.I. Garipova

BIOENGINEERING EQUIVALENTS OF THE CORNEAL STROMA BASED ON THE COLLAGEN USE

Purpose: search for keratoplasty materials alternative to donor cornea.

Material and methods. To realize this aim the following materials were proposed: recombinant fibrillary collagens (collagenic hydrogels), collagenic sponges, collagenic films, modified collagenic gels.

Results and discussion. There are two main directions of bioengineering in the creation of the artificial cornea. The first one is based on the creation of the artificial extracellular matrix and the second one is based on cellular technologies. When developing the models, collagenic hydrogels are more often implemented and earlier, collagenic sponges and films were used. The disadvantages of the collagenic matrices are their weak biomechanical properties which is reflected on the condition of the peripheral sutures in keratoplasty and accelerated enzymatic degradation after transplantation. Therefore, an additional chemical treatment is performed by cross-linkers which allows to strengthen the intercollagenic links and slow down the process of degradation and stromal remodeling. The corneal bioimplants are also obtained with the use of 3D bioprint method based on the existing 3D digital models of the human cornea.

Conclusions. The proposed materials possess both positive properties (porous structure, transparency) and negative ones (weak biomechanical properties). In spite of the efforts of many researchers to create a transplantational material, it is impossible so far to completely replace the donor cornea.

Key words: keratoplasty, artificial cornea, bioimplants.

По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире насчитывается от 5 до 10 млн. слепых, нуждающихся в пересадке роговицы [1]. Это связано с определенными трудностями получения донорских тканей, удовлетворяющих требованиям трансплантации. Ежегодно в мире проводится только около 100 тыс. трансплантаций роговицы. В последние два десятка лет разрабатывались методы создания искусственной роговицы основанные на принципах биоинженерии.

В биоинженерии тканей и органов существует два основных направления. Первый подход основан на создании искусственного внеклеточного матрикса, который является субстратом для развития и пролиферации

специфичных для ткани клеток. Этот матрикс должен обладать биосовместимостью и способностью к биодеградации. С течением времени искусственный матрикс за счет активности клеточных элементов заменяется нативной межклеточной средой. Второй подход основан на клеточных технологиях и предполагает формирование внеклеточного матрикса за счет активности клеточных комплексов. Применение клеточного подхода для создания роговицы сопряжено с трудностями, поскольку одним из ключевых требований являются приемлемые биомеханические свойства, которые сложно реализовать при чисто клеточных технологиях. Кроме того, биоинженерная модель роговицы должна иметь хорошие оп-

тические свойства и адекватные характеристики для транспорта ионов и биомолекул. Матрикс должен обеспечивать миграцию, пролиферацию и адгезию клеток, низкую иммуногенность и антиангиогенные свойства, а также необходимые условия для иннервации.

Еще десятилетие назад по образному выражению J.W. Ruberti и J.D. Zieske [2] «ящик с инструментами для биоинженерии» не содержал достаточного количества методов для создания адекватных заменителей роговицы. Идеальным решением было бы создание условий, копирующих поэтапное эмбриональное развитие роговицы и требующих минимальных ремодулирующих воздействий на компоненты роговицы. Однако недостаточно было знаний о механизмах развития глаза и особенностях структурно-функциональной организации роговицы. Тем не менее за последние годы появилось достаточно много новых решений в этой области, в том числе с появлением методов 3-D биопечати, биореакторов, микрожидкостных канальных систем и др.

Среди наиболее перспективных методик большинство исследователей выделяют методы создания коллагеновой стромы и альтернативное применение в качестве стромы других материалов. При обоих подходах не исключаются методы клеточных технологий.

Коллагеновые гидрогели. Известным и ставшим уже классическим подходом в биоинженерии стромы роговицы является использование различных форм рекомбинантных фибриллярных коллагенов. В качестве моделей чаще всего используются коллагеновые гидрогели и в меньшей степени коллагеновые губки и пленки. Однако коллагеновые матриксы имеют неудовлетворительные биомеханические свойства и довольно быстро подвергаются ферментативной деградации при трансплантации. Для усиления биомеханических характеристик гидрогелей используются методы уплотнения гидрогелей химическими или физическими агентами. Распространенными методами формирования имплантата являются обработка химическими кросслинкерами с образованием пептидных связей между аминокислотными группами коллагеновых молекул и снижение гидрофильности с помощью механического сжатия.

В качестве кросслинкеров используют, например, такие соединения, как глутаральдегид (GA), 1-Этил-3-(3-диметил-аминопропил) карбодиимид (EDC), N-гидроксисукцинимид (NHS), а также дендритные полимеры. Недостатками химических кросслинкеров является

их токсичность. Исследования свойств различных кросслинкеров показало, что коллагеновые гидрогели, обработанные полипропиленмином октааминовым дендримером (DAB-AM-8) имеют высокие значения модуля Юнга и лучшими по сравнению с EDC и GA оптическими свойствами. Кроме этого, судя по степени эпителизации, гели с дендримерами не обладают токсичностью.

Наиболее известны работы группы М. Griffith и Fagerholm P. по применению коллагеновых гидрогелей в качестве заменителей передней стромы роговицы. Эта группа, включающая европейских и североамериканских исследователей, одна из немногих, которой удалось довести экспериментальные исследования до успешных клинических испытаний.

Экспериментальные работы группы включали исследования свойств гидрогелей коллагенов 1 и 3 типов и конструирование имплантов, которые были испытаны на морских свинках и кроликах [3,4,5,6]. Для клинических исследований был использован гидрогель рекомбинантного коллагена 3-го типа с несколькими лучшими по сравнению с 1-м типом биомеханическими свойствами. До формирования имплантов гидрогель обрабатывали комплексом EDC/NHS с целью кросслинkingа. Импланты толщиной 500 мкм и диаметром 10 мм использовали для передней послойной кератопластики на 9 пациентах с кератоконусом и 1 пациенте с рубцом в центре роговицы. Для контроля 9 пациентам со сходной патологией (кератоконус, эндотелиальная декомпенсация, рубец роговицы) была проведена сквозная кератопластика донорской роговицы. По результатам четырехлетних наблюдений [7,8,9] не развилась реакция отторжения имплантата, и не было прорастания сосудов (в контрольной группе в одном случае – реакция отторжения). К концу сроков наблюдения толщина центральной роговицы с имплантатами составляла 358 ± 101 мкм, донорских роговиц – 576 ± 50 мкм и здоровых роговиц – 534 ± 30 мкм.

В течение срока исследования в импланты активно мигрировали стромальные клетки и наблюдалось ремодулирование и деградация имплантата с формированием типичной ламеллярной структуры стромы. В донорских роговицах этот процесс развивался значительно медленнее. Светопропускание имплантов для белого света $95.1 \pm 0.05\%$ (для роговиц человека $>87\%$). К концу срока наблюдения острота зрения пациентов с имплантатами составляла 20/54, с донорскими роговицами – 20/36.

Несмотря на очевидные достоинства гидрогелей коллагена, используемых в качестве имплантов роговицы, их биомеханические свойства значительно хуже, чем у донорских роговиц, что осложняет наложение периферических швов и формирование удовлетворительной сферичности роговицы [10]. Авторы этих исследований предлагают модифицированную конструкцию имплантов, в частности комплекс гидрогеля коллагена 3-го типа с фосфорилхолином или комплекс коллаген – хитозан [11].

Kong B. с соавт. с целью усиления биомеханических характеристик искусственной роговицы использовали биосовместимый и биоразлагаемый полимер полилактидгликолид (PLGA) в качестве подложки [12]. Подложка из PLGA была сформирована методом электроспиннинга [13]. С быстрым развитием и совершенствованием методов 3D-биопечати в последние годы появились работы, в которых описаны технологии получения биоимплантов роговицы с применением коллагеновых гидрогелей.

Isaacson A. с соавт. [14] применили экструзионный метод 3D-биопечати роговицы на основе существующих цифровых 3D-моделей роговицы человека. В качестве биочернил использовали комплекс альгинат натрия – метакрилированный коллаген 1-го типа с добавлением предварительно инкубированной культуры кератоцитов в количестве 2 млн. клеток/мл. Напечатанные импланты полностью сохраняли модельную геометрию. На 1- и 7-е сутки после биопечати выживаемость кератоцитов составляла 92 и 83% соответственно.

Gibney R. с соавт. [15] разработали метод 3D-печати, позволяющий создавать послойные подложки с толщиной слоев 2 мкм и разрешением в 20 мкм (как и в нативной роговице). В качестве биочернил использовали рекомбинантный человеческий коллаген 3-го типа. В эксперименте формировали 2, 10 или 29 слоев, достигая толщины 90 мкм. После формирования подложек они подвергались кросслинкингу с помощью EDS и NHS. Затем подложки засеивали стромальными стволовыми клетками, полученными из донорских роговиц. Количество засеянных клеток составляло 100 клеток на подложку. На 23-й день наблюдения методами иммуноцитохимии была отмечена миграция и пролиферация клеток вдоль волокон всех образцов подложек.

В исследовании Wu с соавт. [16] в качестве биочернил был использован комплекс гидрогеля коллагена 1-го типа с желатином и

альгинатом натрия с добавлением клеток эпителия роговицы человека. Полученные гибридные матрицы продемонстрировали высокую выживаемость клеток эпителия на уровне $94.6 \pm 2,5\%$. Поскольку компоненты матрицы – желатин и альгинат – биоинертны, для их деградации использовали обработку конструкций цитратом натрия. Такая обработка позволяла добиться управляемой деградации альгината в зависимости от соотношения цитрата и альгината. Интересно, что эта обработка усиливала пролиферацию клеток эпителия и формировала сферические кластеры эпителиальных клеток.

Коллагеновые губки. В результате своих исследований ученые под руководством А. Hubel в качестве заменителя роговицы предлагали использовать коллаген в виде губок. [17,18,19]. Существенным преимуществом коллагеновых губок является их пористость, позволяющая стромальным клеткам пенетрировать в подложку лучше, чем в коллагеновых гидрогелях и ускорять процессы деградации и ремоделирования стромы.

Авторы в опытах *in vitro* провели сравнительные исследования биомеханических и оптических свойств коллагеновых губок и коллагеновых гелей, а также особенностей миграции, пролиферации и выживаемости клеток роговицы. Исследователи показали, что механические и оптические свойства губок превышают гидрогели. Модуль Юнга в компрессионных тестах составлял в зависимости от времени инкубации от 90 до 366 Па и от 10 до 11 Па, для губок и гидрогелей соответственно. В начале инкубации модуль для губок составлял в среднем 364 ± 41 Па и на 21-й день инкубации – 177 ± 75 Па. Для гидрогелей модуль был меньше на порядок и составлял от $10,3 \pm 12,9$ Па на 7-й день и $11,6 \pm 14,7$ Па на 14-й день инкубации.

Кроме этого, в ходе инкубации наблюдалось сжатие матриц губок и гидрогелей. Объем гелевых матриц на 15-й день инкубации составлял только $7 \pm 2\%$ первоначального объема, для губок эта величина составила $63 \pm 9\%$. Добавление хондроитин сульфата в коллагеновые губки уменьшало эффект уплотнения – объем матриц составлял $73 \pm 7\%$ от исходного. Эти изменения модуля и плотности матриц авторы объясняют взаимодействием между матриксом и клетками, приводящим к деградации структуры матрикса под действием синтезируемых клетками соединений. Коэффициент пропускания света длиной волны 700 нм составлял для губок 0,337 и увеличивался до 0,57 при добавлении хондро-

итин сульфата. Хотя эти величины значительно меньше контрольных измерений роговицы кролика (0,997), но значительно больше, чем для гелевых матриц при инкубации длительностью 7 дней. В первые дни инкубации пропускание для гелей составляло 0,6, но резко снижалось после 7 суток до 0,056.

Коллагеновые пленки. Рядом авторов предлагалось также использование коллагеновых подложек в виде пленок толщиной менее 100 мкм как потенциальных заменителей роговицы [20,21,22]. В своих работах авторы исследовали ультраструктуру коллагеновых волокон, биомеханические и оптические свойства и активность фибробластов в коллагеновых пленках толщиной 60 мкм при культивировании матриц до 5 недель. Проводилось сравнение свойств матриц при использовании различных способов кросслинкинга. Матрицы засеивали фибробластами, полученными из стромы донорских роговиц. Коэффициент пропускания пленок составлял от 0,9 до 0,98 для длин волн 400 и 700 нм, т.е. коэффициент был близок к величинам для нативной роговицы.

Предел прочности при растяжении также был ниже или на уровне соответствующей характеристики для роговицы и составлял от 0,7 до 4,1 МПа. Диаметр коллагеновых фибрилл для пленок равнялся в среднем 233 ± 30 нм, для губок – 201 ± 54 нм. Через неделю инкубации фибробласты мигрировали по всей поверхности пленки, но не проникали внутрь матрикса. Авторы уже в первые часы инкубации наблюдали синтез фибробластами тонких волокон коллагена диаметром 35-75 нм. Количество и плотность таких волокон существенно возрастала к первой неделе инкубации. Судя по продукции актина, фибробласты изменялись фенотипически, приобретая свойства миофибробластов. Этот процесс был более выражен для губок, чем для пленок.

Коллагеновые пленки были применены также для интрастромальной кератопластики на роговице кроликов [23]. Для этого авторы использовали высокоочищенный концентрированный (18%) коллаген 1-го типа, экстрагированный из дермы свиней, который значительно дешевле рекомбинантного человеческого коллагена. Для кросслинкинга применяли 1-[3-(Диметиламино) пропил]-3-этилкарбодиимид метиодид (EDCM) и NHS. С помощью фемтосекундного лазера в средней части роговицы делали надрез с последующим удалением части стромы. При этом не затрагивались эпителий и эндотелий роговицы. В образованный карман имплантировали

подложки диаметром 3 мм и толщиной 100 мкм без наложения швов.

Наблюдение в течение 8 недель после имплантации показало сохранение прозрачности роговицы в области импланта с отсутствием воспалительной реакции. По краям импланта слои роговицы, эпителий, кератоциты и эндотелий сохраняли нормальную структуру в течение периода наблюдения. В конце исследования в области импланта не было отмечено стромальных клеток, хотя и наблюдались единичные клетки на поверхности и внутри импланта в периферических зонах. Авторы считают, что коллагеновые пленки и предложенная процедура кератопластики поможет в хирургическом лечении кератоконуса и дистрофических поражений стромы роговицы.

Модифицированные коллагеновые гели. Рядом исследователей было предложено добавлять в коллагеновые подложки протеогликаны, полисахариды и фосфолипиды с целью приблизить их свойства к внеклеточному матриксу роговицы. Chen J. с соавт. [24] исследовали биосовместимость комплекса, составленного из 20% коллагена, 10% хитозана и 0,5% гиалуроната натрия, и роговицы. В опытах *in vitro* подложки были засеяны взятыми из лимба роговицы кроликов клетками эпителия, кератоцитами и клетками эндотелия. При этом наблюдались пролиферация и формирование монослоев клеток на 9-й день инкубации. Пленки диаметром 6 мм, сформированные из такого комплекса, имплантировали в роговицу кроликов и наблюдали в течение 5 месяцев. В течение всего периода наблюдения роговицы сохраняли прозрачность и отсутствие отека и других нежелательных реакций. К концу наблюдения отмечались заметная деградация и рассасывание подложек.

Thurber A.E. с соавт. [25] в опытах *in vitro* также показали, что добавление протеогликанов (ПГ) значительно увеличивает прозрачность коллагеновых подложек. В этом исследовании были созданы трехслойные подложки с помощью ротации магнитного поля с ортогональным расположением слоев коллагеновых фибрилл. Добавление ПГ, которые содержали 35% хондроитин сульфата и 65% кератансульфата значительно уменьшало диаметр фибрилл и увеличивало прозрачность подложки. Диаметр фибрилл составлял в среднем $62 \pm 17,9$ нм при 0% ПГ, $57 \pm 1,6$ нм при 5% ПГ и $46 \pm 7,4$ нм при 10% ПГ.

Поверхность подложек засеивалась кератоцитами роговицы человека. В ходе инкубации в течение 60 дней пролиферирующие кератоциты мигрировали между слоями под-

ложки и ориентировались в направлении коллагеновых фибрилл. Группа исследователей в эксперименте на кроликах провела переднюю послойную кератопластику с использованием аналогичных подложек [26]. Однако только в одном случае из пяти удалось добиться интеграции подложки в строму и наблюдать реэпителизацию с сохранением прозрачности роговицы. У остальных 4 кроликов произошло отторжение имплантов через несколько дней после кератопластики.

Hackett J.M. с группой ученых использовали для формирования подложек стромы коллаген 3-го типа с 2-метакрилоилоксиэтил фосфорилхолином (МРС). Мономер сходен по структуре с фосфолипидами клеточных мембран и обладает свойством предотвращать неоваскуляризацию. Это было продемонстрировано в экспериментах с имплантацией подложек кроликам с ожогами роговицы [27]. Подложки диаметром 6.25 мм и толщиной 350 мкм имплантировали с помощью послойной кератопластики 12 кроликам с наложением матрасных швов. В группе 1 кератопластика

проводилась с аллогенной роговицей, в группе 2 с подложкой из коллагена 3 и в группе 3 – коллаген 3+МРС. По результатам обследования в течение 9 месяцев в 6 случаях из 12 наблюдалась неоваскуляризация, вызванная наложенными швами. При этом в 1- и 2-й группах было 5 случаев, а в 3-й группе – 1 случай неоваскуляризации имплантов.

Таким образом, разработка искусственной роговицы на основе коллагена обладает рядом положительных преимуществ: наличие пористой структуры (для коллагеновых губок), что позволяло кератоцитам проникать в подложку и ускорять процессы деградации и ремоделирования стромы. Модифицированные коллагеновые гели с добавлением протеогликанов, фосфолипидов и полисахаридов позволяют создать более прозрачные биоматериалы и препятствуют прорастанию новых сосудов. Недостатком коллагеновых матриц являются их слабые биомеханические свойства, что мешает фиксации трансплантата. В связи с этим данное направление требует дальнейших разработок.

Сведения об авторах статьи:

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., врач-офтальмолог, генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.

Шангина Ольга Ратмировна – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией консервации тканей, зам. генерального директора ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: alloolga@mail.ru.

Гатиятуллина Светлана Рамилевна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: gatiyatullina.s@yandex.ru.

Карачурина Ирина Рависовна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: 79273361909@yandex.ru.

Гарипова Гузель Ильясовна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: guzelka-garipova@rumbler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Global survey of corneal transplantation and eye banking / P. Gain [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2016. – Vol. 134, № 2. – P. 167-173.
- Ruberti, J.W. Prelude to corneal tissue engineering – gaining control of collagen organization / J.W. Ruberti, J.D. Zieske // Prog. Retin Eye Res. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 549-577.
- A simple, cross-linked collagen tissue substitute for corneal implantation / Y. Liu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 1869-1875.
- Recombinant human collagen for tissue engineered corneal substitutes / W. Liu [et al.] // Biomaterials. – 2008. – Vol. 29, № 9. – P. 1147-1158.
- Innervation of tissue-engineered recombinant human collagen-based corneal substitutes: a comparative in vivo confocal microscopy study / N. Lagali [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, № 9. – P. 3895-3902.
- Innervation of tissue-engineered corneal implants in a porcine model: a 1-year in vivo confocal microscopy study / N.S. Lagali [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, № 8. – P. 3537-3544.
- A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration: 24-month follow-up of a phase 1 clinical study / P. Fagerholm [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2010. – Vol. 2, № 46. – P. 46-61.
- Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold / P. Fagerholm [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 2420-2427.
- 3D corneal shape after implantation of a biosynthetic corneal stromal substitute / J.A. Ong [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – Vol. 57, № 6. – P. 2355-2365.
- Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model / J.M. Hackett [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 651-657.
- Tissue-engineered cornea constructed with compressed collagen and laser-perforated electrospun mat / B. Kong [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 970.
- Electrospun Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering: Viewpoints on Architecture and Fabrication / I. Jun [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 745.
- Isaacson, A. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent / A. Isaacson, S. Swioklo, C.G. Connon // Exp. Eye Res. – 2018. – № 173. – P. 188-193.
- The human cornea as a model tissue for additive biomanufacturing: a review / R. Gibney [et al.] // Proc. CIRP. – 2017. – № 65. – P. 56-63.
- Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation / Z. Wu [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 24474.

16. Orwin, E.J. In vitro culture characteristics of corneal epithelial endothelial and keratocyte cells in a native collagen matrix / E.J. Orwin, A. Hubel // *Tissue Eng.* – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 307-319.
17. Orwin, E.J., Biomechanical and optical characteristics of a corneal stromal equivalent / E.J. Orwin, M.L. Borene, A. Hubel // *J. Biomech. Eng.* – 2003. – Vol. 125, № 4. – P. 439-444.
18. Borene, M.L. Mechanical and cellular changes during compaction of a collagen-sponge-based corneal stromal equivalent / M.L. Borene, V.H. Barocas, A. Hubel // *Ann. Biomed. Eng.* – 2004. – Vol. 32, № 2. – P. 274-283.
19. Microstructural characteristics of extracellular matrix produced by stromal fibroblasts / R.A. Crabb [et al.] // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34, № 10. – P. 1615-1627.
20. Biomechanical and microstructural characteristics of a collagen film-based corneal stroma equivalent / R.A.B. Crabb [et al.] // *Tissue Eng.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 1565-1575.
21. Crabb, R.A.B. Influence of matrix processing on the optical and biomechanical properties of a corneal stroma equivalent / R.A.B. Crabb, A. Hubel // *Tissue Eng. Part A.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 173-182.
22. Enhanced regeneration of corneal tissue via a bioengineered collagen construct implanted by a nondisruptive surgical technique / M. Koulikovska [et al.] // *Tissue Eng. Part A.* – 2015. – Vol. 21, № 5-6. – P. 1116-1130.
23. Study on biocompatibility of complexes of collagen-chitosan-sodium hyaluronate and cornea / J. Chen [et al.] // *Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 29, № 2. – P. 104-113.
24. Thurber, A.E. In vivo bioresponses to silk proteins / A.E. Thurber, F.G. Omenetto, D.L. Kaplan // *Biomaterials.* – 2015. – № 71. – P. 145-157.
25. Use of magnetically oriented orthogonal collagen scaffolds for hemi-corneal reconstruction and regeneration / N. Builles [et al.] // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31, № 32. – P. 8313-8322.

REFERENCES

1. Gain P. [et al.]. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):167–173 (in Eng). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.
2. Ruberti J.W., Zieske J.D. Prelude to corneal tissue engineering – gaining control of collagen organization. *Prog. Retin Eye Res.* 2008;27(5):549–577 (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.08.001.
3. Liu Y. [et al.]. A simple, cross-linked collagen tissue substitute for corneal implantation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(5):1869–1875 (in Engl.). doi: 10.1167/iovs.05-1339.
4. Liu W. [et al.]. Recombinant human collagen for tissue engineered corneal substitutes. *Biomaterials.* 2008;29(9):1147-1158 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.11.011.
5. Lagali N. [et al.]. Innervation of tissue-engineered recombinant human collagen-based corneal substitutes: a comparative in vivo confocal microscopy study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(9):3895-3902 (in Engl.). doi: 10.1167/iovs.07-1354.
6. Lagali N.S. [et al.]. Innervation of tissue-engineered corneal implants in a porcine model: a 1-year in vivo confocal microscopy study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;48(8):3537-3544 (in Engl.). doi: 10.1167/iovs.06-1483.
7. Fagerholm P. [et al.]. A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration: 24-month follow-up of a phase 1 clinical study. *Sci. Transl. Med.* 2010;2(46):46-61 (in Engl.). doi: 10.1126/scitranslmed.3001022.
8. Fagerholm P. [et al.]. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold. *Biomaterials.* 2014;35(8):2420-2427 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.079.
9. Ong J.A. [et al.]. 3D corneal shape after implantation of a biosynthetic corneal stromal substitute. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(6):2355–2365 (in Engl.). doi: 10.1167/iovs.15-18271.
10. Hackett J.M. [et al.]. Biosynthetic corneal implants for replacement of pathologic corneal tissue: performance in a controlled rabbit alkali burn model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(2):651–657 (in Engl.). doi: 10.1167/iovs.10-5224.
11. Kong B. [et al.]. Tissue-engineered cornea constructed with compressed collagen and laser-perforated electrospun mat. *Sci. Rep.* 2017;7(1):970 (in Engl.). doi: 10.1038/s41598-017-01072-0.
12. Jun I. [et al.]. Electrospun fibrous scaffolds for tissue engineering: viewpoints on architecture and fabrication. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):745 (in Engl.). doi: 10.3390/ijms19030745.
13. Isaacson A., Swioklo S., Connon C.G. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Exp. Eye Res.* 2018;(173):188–193 (in Engl.). doi: 10.1016/j.exer.2018.05.010.
14. Gibney R. [et al.]. The human cornea as a model tissue for additive biomanufacturing: a review. *Proc. CIRP.* 2017;(65):56–63 (in Engl.). doi: 10.1016/j.procir.2017.04.040.
15. Wu Z. [et al.]. Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation. *Scientific Reports.* 2016;6(1):24474 (in Engl.). doi: 10.1038/srep24474
16. Orwin E.J., Hubel A. In vitro culture characteristics of corneal epithelial endothelial and keratocyte cells in a native collagen matrix. *Tissue Eng.* 2000;6(4):307-319 (in Engl.) doi: 10.1089/107632700418038.
17. Orwin E.J., Borene M.L., Hubel A. Biomechanical and optical characteristics of a corneal stromal equivalent. *J. Biomech. Eng.* 2003;125(4):439-444 (in Engl.). doi: 10.1115/1.1589773.
18. Borene M.L., Barocas V.H., Hubel A. Mechanical and cellular changes during compaction of a collagen-sponge-based corneal stromal equivalent. *Ann. Biomed. Eng.* 2004;32(2):274-283 (in Engl.). doi: 10.1023/b:abme.0000012747.97620.3a.
19. Crabb R.A. [et al.]. Microstructural characteristics of extracellular matrix produced by stromal fibroblasts. *Ann. Biomed. Eng.* 2006;34(10):1615–1627 (in Engl.). doi: 10.1007/s10439-006-9181-x.
20. Crabb R.A.B. [et al.]. Biomechanical and microstructural characteristics of a collagen film-based corneal stroma equivalent. *Tissue Eng.* 2006;12(6):1565–1575 (in Engl.). doi: 10.1089/ten.2006.12.1565.
21. Crabb R.A.B., Hubel A. Influence of matrix processing on the optical and biomechanical properties of a corneal stroma equivalent. *Tissue Eng. Part A.* 2008;14(1):173-182 (in Engl.). doi: 10.1089/ten.a.2007.0139.
22. Koulikovska M. [et al.]. Enhanced regeneration of corneal tissue via a bioengineered collagen construct implanted by a nondisruptive surgical technique. *Tissue Eng. Part A.* 2015;21(5-6):1116-1130 (in Engl.). doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0562.
23. Chen J. [et al.]. Study on biocompatibility of complexes of collagen-chitosan-sodium hyaluronate and cornea. *Artif. Organs.* 2005;29(2):104-113 (in Engl.). doi: 10.1111/j.1525-1594.2005.29021.x.
24. Thurber A.E., Omenetto F.G., Kaplan, D.L. In vivo bioresponses to silk proteins. *Biomaterials.* 2015;71:145–157 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.039.
25. Builles N. [et al.]. Use of magnetically oriented orthogonal collagen scaffolds for hemi-corneal reconstruction and regeneration. *Biomaterials.* 2010;31(32):8313-8322 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.066.

Р.З. Кадыров, И.Р. Карачурина, Г.И. Гарипова, С.Р. Гатиятуллина
**БИОИНЖЕНЕРНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ
 НА ОСНОВЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ КОЛЛАГЕНУ МАТЕРИАЛОВ**
*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: изучить состояние проблемы по созданию искусственной роговицы на основе анализа литературы за последние 10 лет.

Материал и методы. Нами были изучены результаты исследований 42 зарубежных научных источников. В этих публикациях авторы предлагают следующие материалы для создания искусственной роговицы: желатиновые гидрогели, ацеллюлярная роговица, коллагеноподобные пептиды, фиброин шелка и синтетические полимеры.

Результаты и обсуждение. В отличие от коллагена эти биоконструкции более стабильны по биомеханическим свойствам, но вызывают более выраженную иммунную реакцию организма после трансплантации, лишь желатиновые гидрогели вызывают меньшую антигенную реакцию. Коллагеноподобные короткие пептиды обладают способностью к самосборке и создают цепи с заданными свойствами. Этот процесс напоминает эмбриональное развитие роговицы. Роговицу свиней, обработанную различными методами, используют для создания ацеллюлярной роговицы, которая обладает низкой иммуногенностью и по структуре близка к нативной роговице. Фиброин шелка характеризуется высокой прочностью и используется как альтернатива амниотической мембране. Синтетические полимеры чаще применяются в комплексе с нативными соединениями внеклеточного матрикса. Деструкция этих подложек зависит от концентрации полимеров и протекает длительно.

Заключение. Таким образом, несмотря на широкий ряд предлагаемых неколлагеновых материалов для создания искусственной роговицы, требуется дальнейший поиск оптимальных биоконструкций, обладающих качествами донорской роговицы.

Ключевые слова: искусственная роговица, биоинженерия, желатиновые гидрогели, коллагеноподобные пептиды, ацеллюлярная роговица, синтетические полимеры, фиброин шелка.

R.Z. Kadyrov, I.R. Karachurina, G.I. Garipova, S.R. Gatiyatullina
**BIOENGINEERING EQUIVALENTS OF THE CORNEAL STROMA
 BASED ON THE MATERIALS ALTERNATIVE TO COLLAGEN**

Purpose: to examine the state of the problem to create an artificial cornea based on the analysis of literature for the last 10 years.

Material and methods. We have studied the results of the research based on 42 foreign scientific sources. In these publications the authors offer the following materials: gelatin hydrogels, acellular cornea, collagen-like peptides, silk fibroin and synthetic polymers.

Results and discussion. Unlike collagen, these bioconstructions are more stable in biomechanical properties but cause a more pronounced immune response of the body after transplantation. Only gelatin hydrogels cause a lesser antigenic reaction. Collagen-like short peptides have the ability to self-assemble and create chains with desired properties. This process resembles an embryonic development of the cornea. The cornea of pigs treated by different methods is used to create an acellular cornea which has low immunogenicity and structurally is close to the native cornea. The silk fibroin is characterized by high strength and is used as an alternative to the amniotic membrane. Synthetic polymers are often used in combination with native compounds of the extracellular matrix. The destruction of these substrates depends on the concentration of polymers and takes a long time.

Conclusions. Thus, despite a wide variety of the proposed non-collagen materials for the creation of the artificial cornea, further search for optimal bioconstructions with donor corneal qualities is required.

Key words: artificial cornea, bioengineering, gelatin hydrogels, collagen-like peptides, acellular cornea, synthetic polymers, silk fibroin.

В отечественной и зарубежной литературе достаточно много информации о регенерации эпителия роговицы. В то же время значительно меньше данных о восстановлении ее стромы. В последнее время были проведены большие разработки в этом направлении с использованием коллагена.

Кроме коллагена для конструирования стромы роговицы используются различные материалы природного происхождения (фиброин шелка, рыба чешуя, бесклеточная (ацеллюлярная) роговица, желатиновые гидрогели, коллагеноподобные пептиды) и синтетические соединения. Одним из существенных преимуществ этих материалов являются их биомеханические свойства, которые значительно лучше, чем у коллагена. Вместе с тем некоторые из этих материалов не всегда отвечают требованиям биоинтеграции, поскольку являются чужеродными для глаза.

Желатиновые гидрогели. Желатин является денатурированной формой коллагена и в отличие от коллагенового геля обладает более высокой способностью к биodeградации и биоабсорбции. Так же, как и коллагеновые гидрогели, желатиновые гидрогели могут быть использованы после кросслинкинга, улучшающего их биомеханические свойства. Тем не менее желатин менее подвержен антигенным реакциям.

В начале исследований использовался порозный желатиновый гидрогель как проводник для пролиферации предшественников фибробластов и дифференцированных фибробластов в строме роговицы кроликов. Подложки с клетками имплантировали в средней части стромы роговицы кроликов. Они синтезировали виментин, ламинин, коллаген 1 и 4 типов через неделю после операции. Роговицы животных в ходе наблюдения оставались

прозрачными без признаков воспаления и иммунных реакций. Отмечается также, что подложки слабо деградировали в течение указанного периода наблюдения.

В опытах *in vitro* было показано [7], что включение хондроитин сульфата (ХС) улучшает биосовместимость желатинового гидрогеля по данным клеточной адгезии и пролиферации кератоцитов. Увеличение концентрации ХС в подложке увеличивает синтез коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ) кератоцитами кролика, при этом не наблюдается цитотоксичности и экспрессии провоспалительного IL-6.

Ян и Гао с соавт. [2,12] исследовали биосовместимость композитных желатинополилактидных пленок и кератоцитов эпителиальных клеток. Формировали пленки, засеянные клетками роговицы кролика, двух типов – со случайной ориентацией волокон, где эпителиальные клетки показали несколько лучшую пролиферацию, и с параллельной ориентацией волокон, с преимущественным увеличением кератоцитов.

Ацеллюлярная роговица (АР). В настоящее время одним из хорошо изученных материалов для замещения стромы роговицы является ацеллюлярная роговица, которая обладает низкой иммуногенностью. Кроме этого, она наиболее близка по строению к нативной роговице по типу организации коллагеновых фибрилл и содержанию протеогликанов. Методы децеллюризации включают: замораживание, методы осцилляции, использование детергентов (тритон, додецилсульфат натрия и деоксихолат натрия) и ферментов, обработку кислотами и щелочами, гипотоническими или гипертоническими растворами. Наилучшие результаты дает применение комбинированных методов обработки.

Большинство исследований по АР были выполнены в Китае на роговице свиней и некоторые из этих исследований проведены на пациентах. Ацеллюлярная роговица свиней обладает хорошей гистосовместимостью и низкой иммуногенностью, а также по содержанию коллагенов и протеогликанов она почти не отличается от роговицы человека и совпадает с ней на 91%.

Ма с соавт. [8] биоинженерную роговицу создавали из пластов АР свиней толщиной 20 мкм, которые помещались на дефект роговицы кроликов. После накладывания первого пласта его поверхность засеивалась кератоцитами. Затем накладывался следующий пласт, который снова засеивался кератоцитами. И так накладывали 5 пластов АР с засеянными ке-

ратоцитами. Такой метод кератопластики давал хорошие результаты.

Чжан Х. с соавт. [14] провели переднюю послойную кератопластику с АР свиней пациентам с грибковыми язвами роговицы. У 25 пациентов наблюдалась неоваскуляризация трансплантатов, которая уменьшалась по ходу наблюдения. Через месяц после операции у всех пациентов исчез отек и восстановилась прозрачность роговицы.

Кроме АР свиней для кератопластики также использовалась АР человека. На 64 пациентах с вирусными, бактериальными и грибковыми кератитами, а также с ожогами роговицы проводилась передняя глубокая послойная кератопластика с применением АР человека – не было ни одного случая отторжения трансплантата.

Недавно были проведены исследования [13] с целью создания модели роговицы для сквозной кератопластики. Из АР свиней формировали образцы 2-х типов: 1-й включал Боуменову мембрану и передние слои стромы роговицы, 2-й состоял из задних слоев стромы и Десцеметовой мембраны. Оба типа подложек засеивались клетками роговицы человека, затем были имплантированы с помощью сквозной кератопластики 20 кроликам. Наблюдение велось в течение 28 дней. Модель роговицы 1-го типа постепенно восстанавливала прозрачность к 7-му дню после операции. Однако к 14-му дню появились отек роговицы и гиперемия конъюнктивы, свидетельствующие о начале отторжения трансплантата. Аналогичные изменения происходили и в образце 2 типа, но при этом роговица оставалась мутной. Авторы делают вывод о том, что трансплантат 1-го типа подходит для сквозной кератопластики роговицы человека, но требует дальнейшего изучения.

Коллагеноподобные пептиды. Одним из перспективных направлений в регенеративной медицине и биоинженерии является использование амфифильных коротких пептидов для создания элементов внеклеточного матрикса и других компонентов тканей. Короткие пептиды в зависимости от набора аминокислот формируют наноструктуры с направленными свойствами [3].

Исследователями группы Мэй Гриффитс [5,6] были изучены гидрогели, содержащие комплекс коллагеноподобного пептида (CLP- collagen like peptide) с полиэтиленгликоль малеимидом (PEG), пентапептиды YIGSR (тирозин-изолейцин-глицин-серин-аргинин) и IKVAV (изолейцин-лизин-валин-аланин-валин). Комплекс подвергали кросс-

линкингу с использованием карбодимиды (EDC) и N- гидроксисукцинимиды (NHS). Сформированные подложки имплантировали при помощи послойной кератопластики кроликам и морским свинкам и наблюдали в течение 6-12 месяцев. До 3 месяцев после имплантации наблюдался незначительный рост сосудов, совпадавший с ухудшением прозрачности. Затем рост сосудов прекращался и при этом восстанавливалась прозрачность роговицы. В эти сроки импланты покрывались эпителием. Через 6 месяцев в строме появлялись субэпителиальные нервные волокна, а механическая чувствительность не отличалась от нормы. К 12 месяцам полностью сформировались многослойный эпителий, нервные волокна и популяция стромальных клеток, сходные с нормальной роговицей.

Фиброин шелка. Шелк – это продукт жизнедеятельности тутового шелкопряда (*Bombyx mori*) и личинок ночных бабочек других видов. В последние годы значительно возрос интерес к шелку как к материалу для решения биоинженерных задач в разных областях медицины. Шелковые волокна состоят в основном из двух типов протеинов – фиброина и серицина. Для биоинженерных целей используется очищенный от серицина фиброин. Он в зависимости от способа обработки может приобретать структуру пленок, губок, гидрогелей и фиброзных матриксов. Фиброин шелка обладает исключительными биомеханическими свойствами. Например, прочность фиброина на разрыв превышает прочность коллагена – 610-690 МПа и 0,9-7,4 МПа соответственно в зависимости от способа обработки [4]. В то же время фиброин подвергается биодеградации, время которой зависит от типа его структуры и составляет от 2 месяцев до года.

Механическая прочность и особенности биодеградации фиброина определяются его вторичной структурой, так называемыми β -листами, антипараллельными складками молекулы, которые удерживаются водородными связями. Чем больше число β -листов, тем прочнее фиброин и тем дольше его время деградации. Предлагается использовать фиброин как заменитель амниотической мембраны (АМ) для лечения поверхностных поврежденных глаз.

Для фиброина шелка, несмотря на его прозрачность при толщине пленок от 5 до 50 мкм, все же характерно ухудшение оптических свойств при увеличении толщины материала. Например, при толщине около 150 мкм фиброиновые пленки становятся непрозрач-

ными [1]. Несмотря на это ряд исследователей изучают возможности использования фиброиновых подложек для моделирования стромы роговицы. В этом смысле интерес представляют работы группы Дэвида Каплана, которая исследовала особенности биосовместимости и деградации фиброина, миграции и пролиферации клеток роговицы и нервных клеток на фиброиновых пленках [10].

Применение полимеров. Синтетические полимеры, такие как полигликолевая кислота (PGA), полимолочная кислота (PLA), полилактид-гликолид (PLGA), поли- ϵ -капролактон (PCL), полиглицерол-себакат (PGS), полиэстер уретан карбамид (PEUU) и полигидроксиалканоаты (PHA), используют в биоинженерии тканей в силу их биосовместимости, биодеградации и высоких биомеханических свойств. Такие полимеры, как PGA, PLGA, PCL и PLA, одобрены FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)) и применяются для биоинженерии элементов стромы роговицы.

Исследователи во главе с Sharma S. [9] в опытах *in vitro* изучили структуру, механические и оптические свойства подложек из PCL, сформированных методом электроспиннинга. Одной из задач их работы было протестировать подложки для возможного использования в качестве замены амниотической мембраны (АМ). Подложки засеивались лимбальным эпителием из донорских глаз и культивировались в течение двух недель для изучения процессов адгезии, пролиферации и выживаемости клеток. Эпителиальные клетки мигрировали с периферии подложки и через 24 часа прикреплялись к синтетическому матриксу, к 7-10 дню инкубации формировали однослойный, а к 10-14 дню – полноценный многослойный эпителий. Это подтверждалось наличием экспрессии маркеров корнеальных эпителиальных клеток – цитокератинов K3/12, K19, интегринов $\beta 1$ и ABCG2.

Интересные исследования по созданию стромы роговицы *in vitro* были проведены в группе Джеймса Фанденберга, которая известна по исследованиям свойств стромальных стволовых клеток роговицы (ССКР). Авторы использовали в качестве подложек для ССКР, изготовленных методом электроспиннинга из PEUU толщиной 200 мкм. Культивирование проводили на подложках с параллельно ориентированными и случайно направленными волокнами и со слитной структурой, не содержащей нити. На подложках с параллельной ориентацией волокон

ССКР вытягивались вдоль нити и приобрета-ли свойства кератоцитов, которые синтезиро-вали высокоорганизованный коллагеновый матрикс, сходный с коллагеном 1-го типа. На

подложках двух других типов также наблю-дался синтез сходного внеклеточного матрик-са, однако ориентация волокон была случай-ной [11].

Сведения об авторах статьи:

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирур-гии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.

Карачурина Ирина Рависовна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: 79273361909@yandex.ru.

Гарипова Гузель Ильясовна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Мин-здрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: guzelka-garipova@rambler.ru.

Гатиятуллина Светлана Рамильевна – врач-офтальмолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирур-гии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. П. Зорге, 67/1. E-mail: gatiyatullinaS@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. A dual-layer silk fibroin scaffold for reconstructing the human corneal limbus / L.J. Bray [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, №13. – P. 3529-3538.
2. Aligned fibrous scaffold induced aligned growth of corneal stroma cells in vitro culture / G. Yan [et al.] // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2012. – №28. – P. 1022–1025.
3. Peptide-based functional biomaterials for soft-tissue repair / K. Hosoyama [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2019. – №7. – P. 1-19.
4. Silkworm silk-based materials and devices generated using bio-nanotechnology / W. Huang [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – Vol. 47, №17. – P. 6486–6504.
5. Islam, M.M. Multifunctional biomimetic materials for corneal regeneration: thesis for doctoral degree (Ph.D.). – Karolinska Institutet, Sweden, 2016. – 32 p.
6. Short peptide analogs as alternatives to collagen in pro-regenerative corneal implants / J.R. Jangamreddy [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – №69. – P. 120-130.
7. Lai, J.Y. Corneal stromal cell growth on gelatin/chondroitin sulfate scaffolds modified at different NHS/EDC molar ratios / J.Y. Lai // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 2036-2055.
8. Corneal stroma regeneration with acellular corneal stroma sheets and keratocytes in a rabbit model / X.Y. Ma [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, №7. – P. e0132705.
9. Cellular response of limbal epithelial cells on electrospun poly-ε-caprolactone nanofibrous scaffolds for ocular surface bioengineering: a preliminary in vitro study / S. Sharma [et al.] // *Molecular Vision*. – 2011. – №17. – P. 2898-2910.
10. In vitro 3D corneal tissue model with epithelium, stroma, and innervations / S. Wang [et al.] // *Biomaterials*. – 2017. – №112. – P. 1–9.
11. Bioengineering organized, multilamellar human corneal stromal tissue by growth factor supplementation on highly aligned synthetic substrates / J. Wu [et al.] // *Tissue Engineering: Part A*. – 2013. – Vol. 19, №17-18. – P. 2063-2075.
12. Effect of fiber alignment in electrospun scaffolds on keratocytes and corneal epithelial cells behavior / J. Yan [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.: Part A*. – 2012. – Vol. 100, №2. – P. 527–535.
13. Construction of a full-thickness human corneal substitute from anterior acellular porcine corneal matrix and human corneal cells / K. Zhang [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 12, №3. – P. 351-362.
14. Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma / M.C. Zhang [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2015. – Vol. 15, №4. – P. 1068-1075.

REFERENCES

1. Bray L.J. [et al.]. A dual-layer silk fibroin scaffold for reconstructing the human corneal limbus. *Biomaterials*. 2012;33(13):3529-3538 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.045.
2. Yan G. [et al.]. Aligned fibrous scaffold induced aligned growth of corneal stroma cells in vitro culture. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2012;(28):1022–1025 (in Engl.).
3. Hosoyama K. [et al.]. Peptide-based functional biomaterials for soft-tissue repair. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019;(7):1-19 (in Engl.). doi: 10.3389/fbioe.2019.00205.
4. Huang W. [et al.]. Silkworm silk-based materials and devices generated using bio-nanotechnology. *Chem. Soc. Rev.* 2018;47(17):6486–6504 (in Engl.). doi: 10.1039/c8cs00187a.
5. Islam M.M. Multifunctional biomimetic materials for corneal regeneration: thesis for doctoral degree (Ph.D.). Karolinska Institutet. Sweden. 2016. 32 p. (in Engl.).
6. Jangamreddy J.R. [et al.]. Short peptide analogs as alternatives to collagen in pro-regenerative corneal implants. *Acta Biomaterialia*. 2018;(69):120-130 (in Engl.). doi: 10.1016/j.actbio.2018.01.011.
7. Lai J.Y. Corneal stromal cell growth on gelatin/chondroitin sulfate scaffolds modified at different NHS/EDC molar ratios. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(1):2036-2055 (in Engl.). doi: 10.3390/ijms14012036.
8. Ma X.Y. [et al.]. Corneal stroma regeneration with acellular corneal stroma sheets and keratocytes in a rabbit model. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132705 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0132705.
9. Sharma S. [et al.]. Cellular response of limbal epithelial cells on electrospun poly-ε-caprolactone nanofibrous scaffolds for ocular surface bioengineering: a preliminary in vitro study. *Molecular Vision*. 2011;(17):2898-2910 (in Engl.).
10. Wang S. [et al.]. In vitro 3D corneal tissue model with epithelium, stroma, and innervations. *Biomaterials*. 2017;(112):1–9 (in Engl.). doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.030.
11. Wu J. [et al.]. Bioengineering organized, multilamellar human corneal stromal tissue by growth factor supplementation on highly aligned synthetic substrates. *Tissue Engineering: Part A*. 2013;19(17-18):2063-2075 (in Engl.). doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0545.
12. Yan J. [et al.]. Effect of fiber alignment in electrospun scaffolds on keratocytes and corneal epithelial cells behavior. *J. Biomed. Mater. Res.: Part A*. 2012;100(2):527–535 (in Engl.). doi: 10.1002/jbm.a.33301.
13. Zhang K. [et al.]. Construction of a full-thickness human corneal substitute from anterior acellular porcine corneal matrix and human corneal cells. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(3):351-362 (in Engl.). doi: 10.18240/ijo.2019.03.01.
14. Zhang M.C. [et al.]. Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma. *Am. J. Transplant.* 2015;15(4):1068-1075 (in Engl.). doi: 10.1111/ajt.13096.

С.А. Муслимов, Г.Г. Корнилаева, Е.П. Соловьева,
Е.А. Волгарева, Р.З. Кадыров, М.П. Корнилаева, А.И. Лебедева
**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА ГЛАУКОМЫ**
*ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»
Минздрава России, г. Уфа*

В последнее время отмечается значительный рост числа заболевших глаукомой, лидирующей офтальмологической патологией среди причин слепоты и слабости зрения. Многие аспекты патогенеза глаукомы до сих пор остаются неясными. Общепризнанной является мультифакториальность заболевания: наиболее изучены механические, сосудистые и метаболические факторы. Результаты экспериментальных исследований при моделировании глаукомы свидетельствуют о том, что указанные изменения являются следствием нарушений в первичном звене иммунитета, а именно в популяции антигенпрезентирующих клеток. В результате иммуногистохимических исследований установлено, что роль антигенпрезентирующих клеток, находящихся в сосудистой оболочке глаза, радужке и цилиарном теле, выполняют стромальные меланоциты. Дальнейшие экспериментальные исследования позволили выявить в этих клетках функциональные потенции, типичные для макрофагов: лизосомальную, фагоцитарную и миграционную. В экспериментах с кортикостероидной глаукомой было выявлено уменьшение количества стромальных меланоцитов, приводящее к патологии в дренажной зоне угла передней камеры глаза и зрительном нерве. Восстановление популяции стромальных меланоцитов с помощью антигенной стимуляции приводило к нивелированию фибротических изменений в дренажной зоне и зрительном нерве. Таким образом, иммуноморфологические нарушения при глаукоме можно считать проявлением аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: глаукома, хориоидея, цилиарное тело, радужка, стромальные меланоциты, макрофаги.

S.A. Muslimov, G.G. Kornilaeva, E.P. Solovieva,
E.A. Volgareva, R.Z. Kadyrov, M.P. Kornilaeva, A.I. Lebedeva
IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF GLAUCOMA PATHOGENESIS

A considerable increase in the incidence of glaucoma, the leading cause of blindness and low vision has been observed in the last decade. Many aspects of glaucoma pathogenesis are still unclear. The disease multifactoriality is generally recognized: mechanical, vascular and metabolic factors are the most studied. The results of the experimental investigations with the modeled glaucoma testify that the specified changes are the result of the violations in the primary link of immunity, namely in the population of the antigen-presenting cells. The immunohistochemical studies showed that the stromal melanocytes had been playing the role of the antigen-presenting cells in the eye vascular layer, iris and ciliary body. Further experimental studies allowed to reveal functional potential in these cells typical for macrophages, those of lysosomal, phagocytic and migratory. The decrease of stromal melanocytes leading to the pathology in the drainage zone of the eye anterior chamber angle and optic nerve was observed in the corticosteroid glaucoma experiment. The population recovery of the stromal melanocytes with the assistance of the antigen stimulation led to the leveling of fibrotic changes in the drainage zone and optic nerve. Thus, the immunomorphological violations in glaucoma can be considered as autoimmune pathology.

Key words: glaucoma, choroid, ciliary body, iris, stromal melanocytes, macrophages.

В последнее время отмечается значительный рост числа заболевших глаукомой, лидирующей офтальмологической патологией среди причин слепоты и слабости зрения [1]. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор остаются невыясненными ключевые факторы, определяющие особенности патогенеза глаукомы. Значительное количество клинических наблюдений позволяет предполагать, что основным фактором в патогенезе глаукомы является повышение внутриглазного давления с последующей нейрооптикопатией.

Большинство исследователей считают глаукому мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого выделяют механические, сосудистые и метаболические факторы [2,3]. Одной из обсуждаемых причин развития глаукомы является активация процессов свободнорадикального окисления, в результате которой выделяются активные формы кислорода, которые оказывают токсическое действие на клеточные мембраны, вызывая в них дистрофические изменения [4,5].

Ряд исследователей отмечают повышение экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ингибиторов металлопротеиназ, которое приводит к чрезмерному синтезу внеклеточного матрикса в дренажной зоне и в области решетчатой пластинки склеры [6,7]. Указанные факты позволяют в определенной степени объяснить причины, затрудняющие отток камерной влаги, и морфологические изменения в области решетчатой пластинки склеры, способствующие дегенеративным изменениям в зрительном нерве.

В ряде клинических исследований были выявлены факты, которые не укладываются в рамки теории о сосудистых и метаболических сдвигах как патогенетических факторах при глаукоме. Во-первых, было установлено, что у части пациентов, принимавших стероидные препараты, появлялись все клинические признаки глаукомы, причем частота их возникновения коррелировала с суммарной дозой принимаемых препаратов [8]. Во-вторых, в сыворотке крови и внутриглазной жидкости у

больных глаукомой был зафиксирован высокий уровень аутоантител к коллагеновым волокнам дренажной зоны и решетчатой пластинки склеры, что позволило предположить вероятность аутоиммунного характера дегенеративных изменений при глаукоме [9-13].

Известно, что в осуществлении иммунного ответа участвуют антигенпрезентирующие (дендритные) клетки. В оболочках глазного яблока антигенпрезентирующую функцию могут осуществлять стромальные клетки хориоидеи, радужки и цилиарного тела. К такому выводу пришел P.G. McMenamin [14], который с помощью иммуногистохимических маркеров выявил дендритные (антигенпрезентирующие) клетки в сосудистой оболочке глаза у крыс, мышей и человека. В последующем другими исследователями было показано, что указанные клетки – стромальные меланоциты сосудистой оболочки глаза – обладают морфофункциональными свойствами резидентных макрофагов [15]. При сканирующей электронной микроскопии на клеточной поверхности стромальных меланоцитов определялись типичные для макрофагов микроворсинки, микропузыри, раффлы и гребневидные выросты, а в цитоплазме обнаруживалось значительное количество различных пиноцитозных везикул. В результате цитохимического исследования в стромальных меланоцитах были выявлены кислая фосфатаза и неспецифические эстеразы – маркерные ферменты макрофагов. Более того, в эксперименте при антигенной стимуляции и введении частиц латекса в переднюю камеру глаза было обнаружено, что стромальные меланоциты мигрируют к передней поверхности радужной оболочки и активно фагоцитируют введенные частицы [15]. На макрофагальную природу меланоцитов указывают также исследования, проведенные на культуре увеальных меланоцитов [16]. Автор полагает, что гранулы меланина, находящиеся в цитоплазме меланоцитов, – это специфические лизосомы, являющиеся конечным звеном фагоцитарного процесса.

При клинических исследованиях многие авторы отмечают характерную для всех стадий глаукомы депигментацию и атрофию стромы радужки, а также накопление свободных гранул меланина в дренажной зоне угла передней камеры [17]. Примечательно, что при эффективном лечении глаукомы аналогами простагландинов обнаруживалась гиперпигментация радужной оболочки [18]. Возможно, что именно стимуляция стромальных меланоцитов и обуславливает лечебный эффект данных препаратов. Эти факты позволяют предполагать, что развитие глаукомного процесса может

быть связано с патоморфологическими изменениями в стромальных меланоцитах сосудистой оболочки и ее производных.

Подтверждения этого были получены в результате экспериментальных исследований на глазах кроликов: при моделировании кортикостероидной глаукомы наблюдалось значительное уменьшение количества стромальных меланоцитов в строме сосудистой оболочки, цилиарного тела и радужки [19]. В сохранившихся клетках определялись признаки функционального истощения в виде редукции цитоплазматических органелл и разрушения меланосом. В отдельных клетках выявлялся экзоцитоз зрелых меланосом и гранул меланина. Кислая фосфатаза и неспецифические эстеразы в цитоплазме меланоцитов при цитохимическом исследовании почти не выявлялись. В отечной строме сосудистой оболочки и ее производных коллагеновые волокна набухали и гомогенизировались; между ними выявлялись глыбки свободноежащего пигмента. Строма сосудистой оболочки глаза постепенно приобретала грубоволокнистую структуру.

Патоморфологические изменения были выявлены и в других оболочках глазного яблока. В расширенных сосудах эписклеры определялся стаз элементов крови. Определялось серозное пропитывание роговицы и внутреннего слоя склеры с некоторой дезорганизацией собственного вещества и пучков коллагеновых волокон, что выражалось в изменении их тинкториальных свойств. В зрительном нерве наблюдались отек, диффузный распад нервных волокон и утолщение соединительнотканного прослоя. Отмечались очаговые разрушения пигментного эпителия сетчатки. Электронно-микроскопически в сосудистой оболочке глаз были выявлены признаки нарушения проницаемости сосудов, а также изменения люминальной поверхности эндотелиоцитов, резкое уменьшение количества пиноцитозных пузырьков, редукция органелл в цитоплазме, которая становилась более плотной. В отдельных сосудах обнаруживалась деструкция базальной мембраны эндотелия, местами до полного исчезновения. В других сосудах, особенно в области Шлеммова канала, базальная мембрана набухала и сильно утолщалась, снаружи от мембраны выявлялись грубоволокнистые элементы, что свидетельствовало о периваскулярном склерозе [20].

Приведенные данные позволяют заключить, что развитие дистрофических процессов при глаукоме происходит вследствие уменьшения популяции и снижения функциональ-

ной активности стромальных меланоцитов, что выражается в ослаблении их регуляторного влияния, а также в нарушении фагоцитоза крупнодисперсных белков, выходящих из сосудистого русла в строму сосудистой оболочки и в жидкость передней камеры глаза. Описанные явления, по-видимому, и являются причиной того, что в развитой стадии заболевания имеют место дегенеративно-дистрофические изменения в оболочках глаза. Это констатируется рядом авторов [17].

Известно, что в глазном яблоке существуют три основные барьерные системы [21]: иридоцилиарная (гематоцилиарный барьер), хориоретинальная (гематоретинальный барьер) и папиллярная (гематопапиллярный барьер). Концентрация меланоцитов вокруг сосудов хориоидеи, радужки и цилиарного тела позволяет выдвинуть гипотезу об участии меланоцитов в барьерной функции в системе кровь – камерная влага. Обнаружение меланоцитов вокруг эмиссариев склеры, а также вокруг артериол кольца Цинна–Галлера в пределах решетчатой пластинки склеры, коллагеновые волокна которой окружают пучки аксонов ганглиозных клеток сетчатки, позволяет предположить участие меланоцитов в регуляции клеточно-стромальных взаимоотношений не только в сосудистой оболочке, но и в преламинарном и ламинарном отделах зрительного нерва [15].

Таким образом, обладая морфофункциональными свойствами фагоцитов и занимая положение в местах возможного контакта с различными гуморальными факторами и антигенами, стромальные меланоциты, по всей вероятности, играют роль резидентных макрофагов, реагирующих на любые изменения в составе камерной влаги и интерстициальном пространстве.

Обнаружено, что уже на начальных стадиях глаукомы нарушается гематоофтальмический барьер и во влаге передней камеры находится больше белка, чем в норме или при катаракте [21]. Вероятно, функционально полноценные стромальные меланоциты способны контролировать белковый состав влаги передней камеры и гомеостаз в строме сосудистой оболочки. Деструкция стромальных меланоцитов приводит к ослаблению ферментативной активности, нарушению фагоцитоза крупнодисперсных белков и потере контроля над гомеостазом. В результате электронно-микроскопического исследования при глаукоме выявлены перенасыщение меланоцитов продуктами фагоцитоза, наличие функционально истощенных меланоцитов, которые

посредством экзоцитоза выделяли частично переработанный материал в строму, где он и накапливался [19].

В целом мононуклеарно-фагоцитарная система, в которую входят и резидентные макрофаги, рассматривается как своеобразный биологический фильтр крови и лимфы, удаляющий из них микроорганизмы, опухолевые и вирусинфицированные клетки, токсины, различные метаболиты и циркулирующие иммунные комплексы. Макрофаги, являясь первыми клетками, связывающими и перерабатывающими большинство антигенов, играют чрезвычайно важную роль в обеспечении иммунных реакций [23]. Первоначальное представление антигена может определять тип вызываемой им реакции – полноценный иммунный ответ или толерантность [24]. Исходя из этого, при моделировании глаукомы выявленные функциональная несостоятельность и некроз стромальных меланоцитов сосудистой оболочки, дают основание предположить, что в данном случае страдает первичное звено иммунитета – резидентные макрофаги, выполняющие роль антигенпрезентирующих клеток [25].

С другой стороны, весомым аргументом в пользу предположения о макрофагальной активности стромальных меланоцитов в тканях глаза является сама модель кортикостероидной глаукомы, предложенная L. Wopoti с соавт. в 1978 году [26]. Известно, что глюкокортикоиды относятся к наиболее сильным естественным модуляторам иммунного ответа. Они оказывают выраженное влияние на большинство его стадий и компонентов. Помимо прямого гормонального воздействия на миграционную способность и функции иммунных клеток, стероиды существенно влияют на синтез цитокинов. Как показали исследования, проведенные *in vitro*, стероиды в физиологических и фармакологических концентрациях ингибируют синтез цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6 и интерлейкина-10, фактора некроза опухоли α и интерферона γ . Это может быть обусловлено различными механизмами, основными следствиями которых являются угнетение активации Т-клеток, а также подавление активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы [24]. Установлено, что глюкокортикоиды как иммуносупрессоры, ингибируют процесс дифференцировки моноцитов в макрофаги, подавляют хемотаксис, угнетают секрецию лизосомальных ферментов, а также блокируют часть мембранных рецепторов [27-28]. По всей вероятности, эти механизмы являются причиной снижения

функциональной активности и деструкции меланоцитов сосудистой оболочки при экспериментальной кортикостероидной глаукоме. Прямым доказательством существования такого механизма являются восстановление популяции и функциональной активности стромальных меланоцитов при антигенной стимуляции в виде ретросклерального введения суспензии аллогенного диспергированного биоматериала и последующее снижение фибротических изменений как в дренажной зоне, так и в области решетчатой пластинки, возникшие при кортикостероидной глаукоме [15,29].

Таким образом, приведенный обзор позволяет заключить, что развитие глаукоматозного процесса с дистрофическими изменениями в дренажной зоне угла передней камеры и зрительном нерве во многом связано с уменьшением популяции и снижением функциональной активности стромальных меланоцитов хориоидеи, цилиарного тела и радужки, т.е. первичного звена иммунитета. Восстановление популяции и функциональной активности стромальных меланоцитов с помощью иммуномодуляторов приводит к нивелированию патоморфологических изменений.

Сведения об авторах статьи:

Муслимов Сагит Асхатович – д.м.н., заведующий отделом морфологии, гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Тел.: 8(347)293-42-56. E-mail: msagit@mail.ru.

Корнилаева Гузель Галеевна – д.м.н., врач-офтальмолог, заведующий учебной частью ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Минздрава России. E-mail: g.kornilaeva@alloplant.ru.

Соловьева Екатерина Павловна – к.м.н., врач-патологоанатом отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Зорге 67/1. Тел.: 8(347)293-42-35. E-mail: dikatang@gmail.com.

Волгарева Елена Александровна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: ea-volgareva@yandex.ru.

Кадыров Радик Завилович – д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: radkad@yandex.ru.

Корнилаева Маргарита Павловна – к.м.н., врач-офтальмолог, заведующий отделением ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: rita_k2004@mail.ru.

Лебедева Анна Ивановна – д.б.н. старший научный сотрудник отдела морфологии, гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Тел.: 8(347)293-42-35. E-mail: jeol02@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quigley H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. / H. A. Quigley, A. T. Broman // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 262-67. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
2. Нестеров, А.П. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы: какая концепция более правомерна? / А.П. Нестеров // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 63-67.
3. Егоров, Е.А. Роль сосудистого фактора в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии / Е.А. Егоров, С.Б. Тагирова, Ж.Ю. Алябьева // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 61-64.
4. Зиянгирова, Г.Г. Перекисное окисление липидов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Г.Г. Зиянгирова, О.В. Антонова // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 4. – С. 54-55.
5. The Role of Oxidative Stress and Vascular Insufficiency in Primary Open Angle Glaucoma / A.M. Ster [et al.] // Clujul. Medical. – 2014. – Vol. 87, № 3. – P. 143-146.
6. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study / A. D. Nga [et al.] // BMC Ophthalmol. – 2014. – Vol. 14. – P. 33. doi: 10.1186/1471-2415-14-33.
7. Braunger B. M. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. / B. M. Braunger, R. Fuchshofer, E. R. Tamm // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2015. – V. 95. – P.173-81. doi: 10.1016/j.
8. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness / S. Phulke [et al.] // Journal of Current Glaucoma Practice. – 2017. – V.11, № 2. – P. 67-72.
9. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens / S. C. Joachim [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – V. 246. – P. 573–580. DOI 10.1007/s00417-007-0737-8
10. Захарова, И.Л. Концепция участия иммунных факторов в патогенезе первичной глаукомы / И.Л. Захарова, С.Е. Стукалов // Вестник офтальмологии. – 1991. – № 3. – С. 16-19.
11. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Руклина [и др.] // Клиническая офтальмология. Глаукома. – 2011. – № 4. – С. 162-165.
12. Tezel G. The immune system and glaucoma / G.Tezel, M. B. Wax // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2004. - Vol. 15, № 2. – P.80-84.
13. Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system / J. Rieck // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 2393-2409.
14. Immunomorphologic Studies of Macrophages and MHC Class II-Positive Dendritic Cells in the Iris and Ciliary Body of the Rat, Mouse, and Human Eye / P. G. McMenamin [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 1994. – Vol. 35, No. 8. – P.3234-3250.
15. Функциональная морфология меланоцитов сосудистой оболочки глаза при экспериментальной глаукоме и ее коррекции аллогенным биоматериалом / Е.А. Волгарева [и др.] // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3-4. – С. 91-93.
16. Schraermeyer U. Transport of endocytosed material into melanin granules in cultured choroidal melanocytes of cattle – new insights into the relationship of melanosomes with lysosomes / U. Schraermeyer // Pigment Cell Res. – 1995. – Vol. 8, № 4. – P. 209-14.
17. Краснов М.М. Клеточные взаимодействия радужной оболочки и трабекулярного аппарата глаза при открытоугольной глаукоме / М.М. Краснов, Г.Г. Зиянгирова, О.В. Антонова // Вестник офтальмологии. – 2000. – № 1. – С. 3-4.
18. McKibbin M. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma / M. McKibbin, M.J. Menage // Eye. – 1999. – Vol. 13, № 1. – P. 31-34.
19. Роль меланоцитов сосудистой оболочки глаза в патогенезе глаукомы / Волгарева Е.А. [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2007. – №78. – С. 55-57.

20. Патоморфологические изменения в структурах глазного яблока при экспериментальной глаукоме / В. У. Галимова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – № 12. – С. 28-30.
21. Морозов, В.И. Гематофтальмический барьер: структурно-функциональные особенности. / В.И. Морозов // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т.10, №4. – С. 68-72. Doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-68-72.
22. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н.И. Курышева. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
23. Хайтов Р.М. Иммунология / Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 429 с.
24. Ройт А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 208 с.
25. McMenamin P.G. Immune cells in the retina and choroid: Two different tissue environments that require different defenses and surveillance / P.G. McMenamin, D.R. Sabanb, S.J. Dando // Prog. Retin. Eye Res. – 2019. – V. 70. – P. 85-98. doi:10.1016/j.
26. Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit. / L. Bonomi [et al.] // Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. – 1978. – Dec 15; 209 (2). – P. 73-82. doi: 10.1007/BF00407840.
27. Macrophages and neutrophils are the targets for immune suppression by glucocorticoids in contact allergy / J. P. Tuckermann [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – V. 117. – P.1381–1390. doi:10.1172/JCI28034.
28. Glucocorticoids Affect Human Dendritic Cell. / L. Piemonti [et al.] // J. Immunol. – 1999. – V. 162. – P. 6473-81.
29. Применение диспергированного аллогенного биоматериала при экспериментальной глаукоме / О.И. Карушин [и др.] // Вестник ОГУ. – 2008. – №12. – С.72-75.

REFERENCES

1. Quigley H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. / H.A.Quigley, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Broman+AT&cauthor_id=16488940 A.T. Broman // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90, №3. – P. 262-67. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
2. Nesterov A.P. Pathogenesis of the primary open-angle glaucoma: which concept is more valid? / A.P.Oftalmologicheskie vedomosti – 2008, T1, No.4, pp63-67.
3. Egorov E.A. The role of the vascular factor in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy/ E.A.Egorov, Tagirova S.B., Klinicheskaya oftalmolgia. – 2002.- T.3, No.2, pp 61-64.
4. Ziangirova G.G. Lipid peroxidation in the primary open-angle glaucoma pathogenesis/ Ziangirova G.G., Antonova O.V.// Vestnik oftalmologii.-2003. – No.4.- pp 54-55.
5. The Role of Oxidative Stress and Vascular Insufficiency in Primary Open Angle Glaucoma / A.M. Ster [et al.] // Clujul. Medical. – 2014. –Vol. 87, № 3. – P. 143-146.
6. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study / A. D. Nga [et al.] // BMC Ophthalmol. – 2014. – Vol. 14. – P. 33. doi: 10.1186/1471-2415-14-33.
7. Braunger B. M. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. / B. M. Braunger, R. Fuchshofer, E. R. Tamm // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2015. – V. 95. - P.173-81. doi: 10.1016/j.
8. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness / S. Phulke [et al.] // Journal of Current Glaucoma Practice. – 2017. – V.11, № 2. – P. 67-72.
9. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens / S.C. Joachim [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – V. 246. – P. 573–580. DOI 10.1007/s00417-007-0737-8
10. Zakharova I.L. The participation concept of the immune factors in the primary glaucoma pathogenesis / Zakharova I.L., Stukalov S.E. / Vestnik Oftalmologii – 1991. – No.3. – pp 16-19.
11. Immunological aspects of the primary angle glaucoma pathogenesis / Rukina D.A., [et al], Klinicheskaya oftalmologia. Glaucoma. – No.4. – pp 162-165.
12. Tezel G. The immune system and glaucoma / G.Tezel, M. B. Wax // Curr.Opin. Ophthalmol. – 2004. - Vol. 15, № 2. – P.80-84.
13. Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system / J. Rieck // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 2393-2409.
14. Immunomorphologic Studies of Macrophages and MHC Class II-Positive Dendritic Cells in the Iris and Ciliary Body of the Rat, Mouse, and Human Eye / P. G. McMenamin [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science, - 1994. - Vol. 35, No. 8. - P.3234-3250.
15. Functional morphology of the choroid melanocytes in experimental glaucoma and its correction by the collagen biomaterial/ Volgareva E.A. [et al] // Morfologicheskie vedomosti. – 2007. – No.3-4. Pp 91-93.
16. Schraermeyer U. Transport of endocytosed material into melanin granules in cultured choroidal melanocytes of cattle – new insights into the relationship of melanosomes with lysosomes / U. Schraermeyer // Pigment Cell Res. - 1995. – Vol. 8, № 4. - P. 209-14.
17. Krasnov M.M. Cellular interaction of the iris and eye trabecular apparatus in open-angle glaucoma/ Krasnov M.M., Ziangirova G.G., Antonova O.V. Vestnik oftalmologii. – 2000. – No.1.- pp3-4.
18. McKibbin M. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma / M. McKibbin, M.J. Menage // Eye. - 1999. - Vol. 13, № 1. - P. 31-34.
19. The role of choroid melanocytes in glaucoma pathogenesis/ Volgareva E.A. [et al] // Vestnik of the Orenburg state University. – 2007. – No.78. – pp 55-57.
20. Pathomorphological change in the eyeball structures in experimental glaucoma / Galimova V.U. [et al] // Vestnik of the Orenburg state university. – 2008. – No.12. – pp 28-30.
21. Morozov V.I. Hematoophthalmic barrier: structural and functional peculiarities. / Morozov V.I. // Russian ophthalmological journal. – 2007. - V.10, No.4. – pp 68-72.
22. Kuryшева N.I. Glaucoma optic neuropathy (Kuryшева N.I. M.: MED press- inform, 2006. – p.429.
23. Khaitov P.M. Immunology / R.M. Khaitov, Ignatjeva G.A., Sidorovich I.G. – М.: Medicine, 2000. – P.429.
24. Roit A. Immunology: translated from English (Roit A., Dh.Brostoff, D.Mail. – М.: Mir, 2000. – P.2008.
25. McMenamin P. G. Immune cells in the retina and choroid: Two different tissue environments that require different defenses and surveillance / P. G. McMenamin, D. R. Sabanb, S. J. Dando // Prog. Retin. Eye Res. - 2019. - V. 70. - P. 85–98. doi:10.1016/j.
26. Experimental corticosteroid ocular hypertension in the rabbit. / L. Bonomi [et al.] // Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. – 1978. – Dec 15; 209 (2). – P. 73-82. doi: 10.1007/BF00407840.
27. Macrophages and neutrophils are the targets for immune suppression by glucocorticoids in contact allergy / J. P. Tuckermann [et al.] // J. Clin. Invest. - 2007. - V. 117. – P.1381–1390. doi:10.1172/JCI28034.
28. Glucocorticoids Affect Human Dendritic Cell. / L. Piemonti [et al.] // J. Immunol. 1999. - V. 162.- P. 6473-81.
29. The use of the dispersed allogeneic biomaterial in experimental glaucoma / O.I.Karushin [et al] // Vestnik OGU. – 2008. – No.12. – pp 72-75.

Р.Т. Нигматуллин^{1,2}, Р.З. Кутушев²

КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНЕЙ:

ФРАГМЕНТЫ ИСТОРИИ ЗАРОЖДЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

¹ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Жизнь замечательной идеи – так можно определить представляемый труд, включающий избранные страницы истории от зарождения концепции биоимплантации до создания современных ксеногенных трансплантационных материалов. В статье акцентировано внимание на развитие технологий трансплантации биоматериалов и тканевых компонентов. Отмечены роль ученых Древнего Рима и эпохи Возрождения и вклад отечественных ученых в разработку методов тканевой трансплантации (И.А. Голяницкий, В.П. Филатов и др.). Опираясь на литературные данные, а также собственный экспериментальный и клинический опыт, авторы высказывают свое видение возможных путей дальнейшего развития одного из трендов современной хирургии – биоимплантологии.

Ключевые слова: история биоимплантации, ксеногенные трансплантаты, биостимуляция, остеогенез.

R.T. Nigmatullin, R.Z. Kutushev

XENOTRANSPLANTATION OF TISSUES:

FRAGMENTS OF HISTORY AND DEVELOPMENT PROSPECTS

The life of a great idea - this is how the presented essay can be defined, including selected pages of history from the inception of the concept of bioimplantation to the creation of modern xenogenic transplant materials. The article focuses on the development of technologies for the transplantation of biomaterials and tissue components. The role of scientists of Ancient Rome and the Renaissance is noted. The contribution of domestic scientists to the development of tissue transplantation methods (I.A. Golyanitsky, V.P. Filatov, and others) is described. Based on the literature data, as well as their own experimental and clinical experience, the authors express their vision of possible ways of further development of one of the trends in modern surgery - bioimplantology.

Key words: history of bioimplantation, xenogenic grafts, biostimulation, osteogenesis.

Активно развивающимся вектором современной медицины является биоимплантология. На это указывает тематика всероссийских и международных научных форумов последнего десятилетия. В орбите биоимплантации, как правило, рассматриваются технологии пересадки самых разнообразных материалов в организм реципиента как на лабораторных животных (с экспериментальной целью), так и в клинической практике (с лечебной целью) [1,2]. Использование частицы «био-» в данном случае связано с тканевым ложем для трансплантации, пересаживаемый при этом субстрат может быть синтетическим (эксплантат), композитным, селективным тканевым компонентом, аутологичным биоматериалом или консервированным фрагментом ткани алло- и ксеногенного происхождения.

Семантика самого термина «биоимплантат» может быть и более узкой и зависеть от биологического происхождения пересаживаемого трансплантата. В формате настоящей статьи рассматриваются основные этапы истории трансплантации ксеногенных тканей и их компонентов.

Целью представляемой работы является ретроспективный анализ накопленного материала в сфере трансплантации ксеногенных биоматериалов и определение возможных путей

дальнейшего развития данного сегмента теоретической и прикладной биоимплантологии.

Основные исторические вехи развития биоимплантации с использованием ксеногенных тканей

Как и большинство сфер современной медицины биоимплантология имеет глубокие исторические корни. Наиболее ярким воплощением извечной мечты человечества о возможности трансплантации тканей, органов и частей тела является картина, приписываемая художнику Fernando del Rincon, на которой Святые Косьма и Дамиан пересаживают ногу больному. Картина находится в музее «Prado» Мадрида. В центре картины на импровизированном хирургическом столе изображен церковный ризничий, которому врачи, отнесенные к лику святых, на место ампутированной нижней конечности пересаживают трансплантат. Темнокожий труп-донор лежит на полу, рядом с ним ампутированная гангренозно измененная конечность реципиента. Этот мифический сюжет порожден стремлением человека к замещению пораженных органов и частей тела донорскими структурами. В настоящее время данная картина служит своеобразной эмблемой научных конференций по биоимплантации и клеточной трансплантологии, регулярно проводимых в нашей стране на базе тканевых банков.

Но если отвлечься от художественных образов и перейти к историческим фактам, по нашему мнению, следует начать с трудов К. Галена (131-200 г. н.э.). Именно в его трактатах впервые подробно представлены методы экстракции биологически активных компонентов из сырья растительного и животного (ксеногенного) происхождения. Правда в последующем ткани животных нередко выпадали из рукописных изданий. Однако автором представлены донорские ткани и органы, а их структурные компоненты и экстракты рекомендованы для обработки и покрытия раневых поверхностей, а также выполнения различных хирургических вмешательств. Очевидно, что сама идея использования тканей животных с лечебной целью зародилась гораздо раньше, но именно в трудах Галена она нашла свое научное воплощение. Примечательно, что сами препараты получили название «галеновских». В статье Гузеева К.С. [3] описаны используемые Галеном органопрепараты при лечении ран, переломов и других последствий травматических поражений. И здесь уместно задаться вопросом: Почему именно Гален впервые систематизировал опыт применения тканей животных и растений в медицинской практике? Ответ на данный вопрос представлен в трудах Балалыкина А.Д. и его коллег [4]. Так, в монографии «Гален: врач и философ» описаны его взгляды на биологическую природу человека в единстве с факторами внешней среды. Кроме того, медицинскому сообществу хорошо известно, что Гален впервые в истории подготовил трактат по анатомии человека, в котором представил строение и форму органов в тесной связи с их функцией. Опираясь на собственный опыт вивисекций и анатомических исследований, он фактически заложил основы системного и структурно-функционального подхода для будущих медико-биологических исследований. Эмпирические научно-медицинские знания ученого, интегрированные в натурфилософские концепции, позволили ему обосновать применение тканевых компонентов животных для лечебных целей. История сложилась так, что труды Галена были канонизированы христианской церковью, однако свое дальнейшее развитие получили лишь через полторы тысячи лет. Фактически галеновская эпоха венчает собой эмпирический этап зарождавшейся науки – биоимплантологии на основе ксеногенных тканей.

Следующий этап развития биоимплантации связан с эпохой Возрождения. Известно, что первые пересадки различных видов

тканевых трансплантатов были выполнены еще в XVII веке. В частности, описаны случаи замещения дефектов опорного аппарата с использованием ксеногенных костных материалов. Неоднократно предпринимались попытки переливания крови от животных, чаще всего с неудачным результатом. В развитие идеи ксеногенной биостимуляции значительный вклад внес французский физиолог Ш.Э. Броун-Секар, который выступил на заседании национального общества биологов с результатами экспериментальных исследований экстрактов половых желез (1889). В последующем им была выполнена серия работ по применению биологических субстанций из тканей животных в терапевтической практике. В современной трактовке это были технологии биостимуляции на основе ксеногенных тканевых компонентов. В XVIII-XIX веках были также продолжены разработки костно-пластических операций с использованием как аутологических, так и ксеногенных трансплантатов. Приведенные способы биоимплантации, как правило, преследовали заместительную цель – восполнить дефект органа или тканей.

В связи с последующим накоплением научных фактов зарождалось новое направление в трансплантационной хирургии. Этот этап по меткому выражению И.А. Голяницкого [5] был назван этапом регенеративной медицины. С учетом современного опыта данный период можно назвать периодом регенеративной биоимплантационной медицины. Если первоначально трансплантационная хирургия развивалась исключительно на заместительном принципе, то на этапе регенеративной биоимплантологии были пересмотрены многие подходы к заготовке и пересадке трансплантатов. Для И.А. Голяницкого [5] характерен широкий биологический подход к трансплантологии. В частности, среди его экспериментальных моделей присутствуют внутривидовая (аллогенная) и межвидовая (ксеногенная) пересадки. В отдельных опытах он пересаживал биоимплантанты в идентичное ложе (ортотопически), в других случаях – в атипичное ложе (гетеротопически). Он изучал динамику приживления трансплантатов в зависимости от функциональных нагрузок на биоимплантат, возрастных различий донора и реципиента, а также локальных анатомических особенностей тканевого ложа при экспериментальной имплантации и описал при этом феномен стимуляции регенерации тканей. И.А. Голяницким фактически была открыта новая страница в биоимплантации, которую можно определить как регенератив-

ную. Сравнивая результаты аллогенной и ксеногенной пересадок, он отмечает, что межвидовая трансплантация является неблагоприятным фактором для приживания биоматериала. Однако при этом следует учитывать, что И.А. Голяницкий не отвергает саму идею ксеногенной пересадки. Кроме того, за прошедшее столетие появились инновационные методы физико-химической обработки биоматериалов, позволяющие существенно снизить иммуногенность тканевых трансплантатов.

Очередной этап в развитии рассматриваемых технологий связан с именем В.П. Филатова [6]. Известные три открытия ученого касаются различных сфер трансплантации тканей. Филатовский стебель является классическим примером ауто трансплантации, методы кератопластики и тканевой терапии следует рассматривать в орбите алло- и ксено трансплантаций. Теория биостимуляции и разработанная на ее основе методика тканевой терапии предполагают пересадку тканей, находящихся, по определению Филатова, в состоянии переживания, то есть в условиях воздействия различных повреждающих агентов (радиационное излучение, температура и др.). В.П. Филатов считал, что при воздействии разнообразных критических факторов в тканях вырабатываются биологически активные вещества (БАВ), которые он рассматривал как один из факторов эволюционного развития животного мира.

Появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды по мнению ученого является собой общий закон для всей живой природы. Биогенные стимуляторы образуются повсюду где идет борьба за жизнь и приспособление к новым условиям существования. Другими словами, В.П. Филатов впервые в истории медицины и биологии высказал идею об эволюционной роли биостимуляции. Биологически активные факторы стали рассматриваться как универсальный субстрат для всех видов живого вещества (про- и эукариот). Эволюционный подход к разрабатываемой проблеме позволил В.П. Филатову обосновать концепцию целостной реакции организма на биоимплантацию с участием интегративных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) и тем самым открыть новые возможности в коррекции морфофункциональных нарушений на всех уровнях структурной организации с использованием методов тканевой терапии.

В данном контексте следует напомнить, что В.П. Филатовым была создана первая в мировой медицинской практике лаборатория

консервации тканей (1932). По его инициативе был принят первый в истории законодательный акт, регламентирующий изъятие, консервацию и трансплантацию донорских тканей и органов с лечебной целью (1937). Указанный период является зарождением биоимплантологии как научной и клинической дисциплины в современном понимании данного термина.

Труды В.П. Филатова оказали огромное влияние на развитие биоимплантологии как в нашей стране, так и за рубежом. Многопрофильные тканевые банки появились в ряде городов Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Самара, Астрахань, Новосибирск и др.). По инициативе Э.Р. Мулдашева и при поддержке Минздрава Республики (министр М.Х. Камалов) в 1983 году в городе Уфе также создается многопрофильный тканевой банк с лабораторией консервации, который в последующем был реорганизован во Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ (1990). Сформулированная профессором Э.Р. Мулдашевым концепция регенеративной хирургии с использованием технологии Аллоплант значительно расширила возможности современной биоимплантологии [7]. Зарегистрированная товарная марка «Аллоплант» указывает на то, что биоматериалы изготавливаются на основе аллогенных тканей. Ряд кафедр Башкирского государственного медицинского университета успешно используют в своих экспериментальных исследованиях и в клинической практике биоматериалы с указанным товарным знаком [8].

Функционирующая в стране сеть многопрофильных и специализированных тканевых банков также использует в своей практической деятельности донорские ткани аллогенного происхождения. Многолетний опыт работы отечественной службы заготовки и консервации тканей подтверждает достоинства аллотрансплантации. Сегодня можно со всей уверенностью утверждать, что тканевые банки потенциально готовы решать все современные проблемы биоимплантологии с использованием аллогенных тканевых трансплантатов. Однако уместно вспомнить о том, что службу трансплантации сопровождает целый комплекс проблем не только медико-биологического, но и социального порядка [9,10]. В этой связи следует рассматривать законодательную базу донорской службы, подзаконные акты и административные регламенты донорства. Исторические и культурные традиции народов, отношение господ-

ствующих религиозных конфессий также оказывают существенное влияние на профессиональную деятельность специалистов тканевых банков.

Как показывают результаты VII Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (Астрахань, 2017) в последние годы в работе тканевых банков и лабораторий консервации тканей накопились проблемы, лежащие в организационной и законодательной плоскости. В результате тканевые банки испытывают острый дефицит донорского материала и не могут обеспечить потребности клинической практики [9,10].

В данной ситуации остро встает вопрос частичной замены аллогенных материалов на альтернативные. Учитывая изложенные проблемы в развитии тканевой трансплантации, вполне оправдано появление новых сфер биоимплантологии. Наряду с аллогенными биоматериалами на рынке медицинской продукции появился широкий спектр ксеногенных трансплантатов и композитных материалов, синтетических и природных полимеров. Среди последних значительную долю составляют резорбируемые имплантаты. Существенный сектор современной биоимплантологии занимают различные виды эксплантатов на основе сплавов титана и других относительно инертных структур. Они нашли широкое применение в краниофациальной хирургии, травматологии и ортопедии [11]. Костная пластика является демонстративным примером широкого использования самых разнообразных трансплантационных материалов от эксплантатов до алло- и ксеногенных биоматериалов, изготовленных на основе компактных и губчатых костей [2,12].

Несмотря на бурное развитие инновационных трендов современной биоимплантологии, следует признать, что далеко не все виды аллотрансплантатов имеют адекватную замену. Авторы настоящей статьи в течение ряда лет разрабатывают и выполняют экспериментальные и клинические испытания ксеногенных биоматериалов на основе эластина [13]. К настоящему времени появились и зарубежные исследования, подтверждающие наши данные о том, что структуры опорного аппарата (элементы костного скелета и мягкого остова) могут восстанавливаться биоимплантатами на основе ксеногенного эластина [13]. Это открывает перспективу широкого клинического внедрения ксеногенных имплантатов с остеиндуктивными свойствами. Проведенные на базе кафедры хирургии с

курсом эндоскопии ИДПО (завкафедрой БГМУ – чл.-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М.) клинические испытания представляемого эластинового биоматериала подтвердили его высокий остеиндуктивный потенциал. Примечательно, что ксеногенные биоматериалы успешно комбинируются с аллогенными трансплантатами при выполнении сочетанных восстановительных операций на структурах костного скелета и мягкого остова.

В заключении следует отметить, что производство столь разнообразных биоимплантатов привело к формированию новой отрасли знаний, определяемой как биоматериаловедение, что и выступает гарантом развития инновационных хирургических технологий. Более того, есть все основания утверждать, что номенклатура производимых биоимплантатов будет только расширяться, а это позитивный сигнал – значительный выбор биоимплантатов обеспечивает профессиональный выбор трансплантата для каждого хирургического вмешательства.

Специалисту, работающему в одной из сфер современной хирургии, порой непросто ориентироваться в потоке трансплантационных материалов. Прежде всего, при выборе типа биоимплантата следует исходить из цели хирургического вмешательства и характера функциональных нагрузок на трансплантат в послеоперационный период. С другой стороны, важно учитывать факторы реципиента, к которым относятся возрастные, конституциональные и индивидуальные особенности каждого пациента [14]. Фактически речь идет о персонифицированном подходе к лечению на основе фенотипических признаков реципиента. По результатам наших исследований локальная антропология и индивидуальная изменчивость органов и систем – это тот вектор анатомии, который может обеспечить наряду с технологиями секвенирования генома персонифицированный подход в биоимплантологии [12,14,15].

Выводы

1. Технологии ксеногенной трансплантации тканей и их компонентов формировались как органичная составная часть биоимплантологии. Ее зарождение и последующее развитие во все исторические периоды находятся в прямой зависимости от достижений фундаментальных медико-биологических дисциплин (анатомии, экспериментальной физиологии, иммунологии и др.). Примечательно, что до XIX века включительно в приоритете была межвидовая трансплантация тканей.

2. Двадцатый век знаменует собой бурное развитие аллогенной трансплантации, научным и производственным базисом которой является сеть многопрофильных и специализированных тканевых банков. Хорошо известные свойства аллогенных тканей – биосовместимость, индукция репаративной регенерации, моделируемость и адекватные биомеханические свойства – ставят внутривидовую пересадку на лидирующие позиции в биоимплантологии.

3. В последние десятилетия в связи с развитием инновационных хирургических технологий резко возрастает спрос на трансплантационные материалы. Аллогенные биоматериалы уже не могли справиться с этим вызовом времени как по объему продукции, а нередко и по медико-техническим требованиям к биоимплантатам. И вполне закономерно на рынке медицинских изделий появляется большое разнообразие альтернативных трансплантатов.

4. Ближайшим аналогом аллогенной трансплантации являются пересадки ксеногенных тканей. С учетом представленного исторического опыта вполне уместно обращение специалистов к данным технологиям. В настоящее время трансплантаты на основе ксеногенных губчатых и компактных костей, формаций волокнистой соединительной ткани заняли прочное место в травматологии, нейрохирургии и пластической хирургии. Примечательно, что алло- и ксеногенные трансплантаты в указанных сферах хирургии могут успешно комбинироваться, поскольку они подвергаются структурной перестройке в соответствии с общими закономерностями заместительной регенерации.

Работа выполнена в рамках государственного задания №056-00124-21-00 утвержденного Минздравом РФ для ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ.

Сведения об авторах статьи:

Нигматуллин Рафик Талгатович – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, научный консультант ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: nigmatullin@mail.ru.

Кутушев Ринат Закиевич – врач-офтальмолог, заведующий лабораторией индивидуального глазного протезирования ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. Email: rinat-dok@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миллодин, Е.С. Особенности репарации аллогенных орбитальных биоимплантатов/ Е.С. Миллодин [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.12, №2. – С.113-116.
2. Лекишвили М.В. Научно-методические основы оптимизации технологии изготовления костных имплантатов/ М.В. Лекишвили, И.В. Матвейчук, В.В. Розанов, Ю.Ю. Литвинов. Научно-методические основы оптимизации технологии изготовления костных имплантатов: сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии с международным участием. – Астрахань: издательство Астраханского государственного медицинского университета, 2017. – С. 5-8.
3. Гузев, К.С. О роли Галена в фармации / К.С. Гузев //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – Т.18, №1. – С.222-227.
4. Балалыкин Д.А., Гален: врач и философ / Д.А. Балалыкин, А.П. Щеглов, Н.П. Шок. – М.: Изд-во Весть. – 2014. – 416 с.
5. Голяницкий И.А. Пересадка тканей. – Астрахань, изд-во. – 1922. – С. 160.
6. Филатов В.П. Избранные труды [Текст]: в 4-х т. – Т.1. – Киев: изд-во Академии наук Украинской ССР, 1961.– 467 с.
7. Мулдашев Э.Р. Регенеративная медицина. Биоматериалы «Аллоплант» в офтальмохирургии / Э.Р. Мулдашев [и др.]. – Уфа: ГУП «Башкортостан», 2014. – С. 432.
8. Павлов, В.Н. Хирургическое лечение ран почки с применением аллотрансплантатов/ В.Н. Павлов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9, №5. – С.149-152.
9. Хомяков С.М. Проблемы применения отдельных правовых норм в трансплантологической практике и пути их решения/ С.М. Хомяков, С.В. Готье. Проблемы применения отдельных правовых норм в трансплантологической практике и пути их решения: сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». – Астрахань: изд-во Астраханского государственного медицинского университета, 2017. – С. 14-17.
10. Шангина О.Р. Современное состояние деятельности тканевых банков Российской Федерации / О.Р. Шангина, М.В. Лекишвили Современное состояние деятельности тканевых банков Российской Федерации: сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». – Астрахань: изд-во Астраханского государственного медицинского университета, 2017. – С. 17-19.
11. Рончевич, Р. Травматические переломы глазницы и отношение к ним / Р. Рончевич, З. Савкович, Р.Т. Нигматуллин // Российский офтальмологический журнал. –2016. – Т.9, № 3. – С.101-109.
12. Нигматуллин, Р.Т. Пути подбора трансплантатов для восстановительной хирургии глазницы/ Р.Т. Нигматуллин, Р.З. Кутушев, Б.Р. Мотыгуллин // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, №4. – С.140-144.
13. Нигматуллин, Р.Т. Эластиновый биоматериал как индуктор остеогенеза/ Р.Т. Нигматуллин, Р.З. Кутушев, Б.Р. Мотыгуллин // Практическая медицина. – 2017. – Т.110, №9. – С.149-151.
14. Нигматуллин Р.Т. Лицевой череп: аспекты клинической анатомии и биоматериалы для костно-пластических операций/ Р.Т. Нигматуллин, О.Р. Шангина, Р.З. Кутушев, Э.Р. Гизатуллина // Лицевой череп: аспекты клинической анатомии и биоматериалы для костно-пластических операций: материалы Всероссийской научной конференции «Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей». – Рязань: ОТСиОП, 2018. – С.61-64.
15. Мулдашев, Э.Р. Перспективы реализации концепции Р4 в краниофациальной хирургии/ Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин, А.Б. Нураева // Вестник ОГУ. – 2012, №12. – С. 136-139.

REFERENCES

1. Milyudin E.S. Osobennosti reparacii allogennyhorbital'nyh bioimplantatov/ Milyudin E.S. [i dr.]// Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2014. – T.12, №2. – С.113-116.
2. Lekishvili M.V. Nauchno-metodicheskie osnovy optimizacii tekhnologii izgotovleniya kostnyh implantatov/ Lekishvili M.V., Matvejchuk I.V., Rozanov V.V., Litvinov YU.YU. Nauchno-metodicheskie osnovy optimizacii tekhnologii izgotovleniya kostnyh implantatov: sbornik tezisov VII Vserossijskogo simpoziuma Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii s mezhdunarodnym uchastiem// – Astrahan': Izdatel'stvo Astrahanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2017. – С. 5-8.
3. Guzeev K.S. O roli Galena v farmacii /Guzeev K.S.// Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. –2017. – T.18, №1. – С. 222-227.
4. Balalykin D.A., Galen: vrach i filosof / Balalykin D.A., SHCHeglov A.P., SHok N.P. // –M.: Izdatel'stvo Vest'. – 2014. – S. 416
5. Golyanickij I.A. Peresadkatkaney/ Golyanickij I.A.// Astrahan', 1922. – С.160.
6. Filatov V. P. Izbrannye trudy [Tekst]: v 4-h t. / V. P. Filatov. – Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk Ukrainskoj SSR, 1961. – T. 1. – S. 467
7. Muldashev E.R. Regenerativnaya medicina. Biomaterialy «Alloplast» v oftal'mohirurgii /Muldashev E.R [i dr.] // – Ufa: GUP «Bashkortostan», 2014. – S. 432
8. Pavlov V.N. Hirurgicheskoe lechenie ran pochki s primeneniem allotransplantatov/ Pavlov V.N. [i dr.] // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2014. – T.9, №5. – С.149-152
9. Homyakov S.M. Problemy primeneniya otdel'nyh pravovyh norm v transplantologicheskoy praktike i puti ih resheniya/ Homyakov S.M., Got'e S.V Problemy primeneniya otdel'nyh pravovyh norm v transplantologicheskoy praktike i puti ih resheniya: sbornik tezisov VII Vserossijskogo simpoziuma Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii s mezhdunarodnym uchastiem// – Astrahan': Izdatel'stvo Astrahanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2017. – С. 14-17.
10. SHangina O.R. Sovremennoe sostoyanie deyatelnosti tkanevyh bankov Rossijskoj Federacii / S Hangina O.R., Lekishvili M.V. Sovremennoe sostoyanie deyatelnosti tkanevyh bankov Rossijskoj Federacii: sbornik tezisov VII Vserossijskogo simpoziuma Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii s mezhdunarodnym uchastiem//– Astrahan': Izdatel'stvo Astrahanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 2017. – С. 17-19.
11. Ronchevich R. Travmaticheskiperelomyglaznicy i otnoshenie k nim /Ronchevich R., Savkovich Z., Nigmatullin R.T.// Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal. –2016. – T.9, № 3. - S.101-109
12. Nigmatullin R.T. Puti podbora transplantatov dlya vosstanovitel'noj hirurgii glaznicy/ Nigmatullin R.T., Kutushev R.Z., Motygullin B.R.// Prakticheskaya medicina. – 2018. – T.16, №4. – S.140-144.
13. Nigmatullin R.T. Elastinovyj biomaterial kak inductor osteogeneza/ Nigmatullin R.T., Kutushev R.Z., Motygullin B.R.// Prakticheskayamedicina. – 2017. – T.110, №9. – S.149-151.
14. Nigmatullin R.T. Licevoj cherep: aspekty klinicheskoy anatomii i biomaterialy dlya kostno-plasticheskikh operacij/ Nigmatullin R.T., SHangina O.R., Kutushev R.Z., Gizatullina E.R. // Licevoj cherep: aspekty klinicheskoy anatomii i biomaterialy dlya kostno-plasticheskikh operacij: materialy Vserossijskoj nauchnoj konferencii Sovremennye problemy gistologii i patologii skeletnyh tkanej. – Ryazan': OTSiOP, 2018. – S.61-64
15. Muldashev E.R. /Perspektivy realizacii koncepcii R4 v kraniofacial'noj hirurgii/ Muldashev E.R., Nigmatullin R.T., Nuraeva A.B.// Vestnik OGU. –2012, №12. – S. 136-139

ЮБИЛЕЙ

АЛЯРА НУРМУХАМЕТОВНА ЗАКИРОВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В июле 2021 г. юбилей отметила Закирова Аляра Нурмухаметовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки и заслуженный врач Республики Башкортостан.

А.Н. Закирова окончила лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института, работала врачом-терапевтом в поликлинике. Обучалась в клинической ординатуре в Ленинградском институте гематологии, затем работала врачом-гематологом в Республиканской клинической больнице. Вся последующая ее трудовая деятельность связана с Башкирским государственным медицинским университетом (БГМУ), Аляра Нурмухаметовна прошла сложный путь от ассистента, доцента до профессора, заведующего кафедрой клинической кардиологии Института дополнительного профессионального образования БГМУ.

В 1981 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова А.Н. Закирова под руководством профессора Б.Х. Ахметовой и к.б.н. В.З. Ланкина защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-диагностическое значение показателей перекисного окисления липидов при ишемической болезни сердца», а в 1995 г. в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ она защитила докторскую диссертацию на тему «Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и микрореологические свойства крови при ишемической болезни сердца». В 1998 г. ей присвоено ученое звание профессора.

Аляра Нурмухаметовна стояла у истоков создания в БГМУ кафедры кардиологии ИДПО, которая под ее руководством проводит большую работу по подготовке кадров для практического здравоохранения. А.Н. Закирова – прекрасный педагог, пользуется авторитетом и любовью у слушателей циклов повышения квалификации, ординаторов и интернов. Ее лекции всегда охватывают проблемные разделы кардиологии, отличаются новизной и высоким профессионализмом. Кафедра клинической кардиологии за 20 лет деятельности превратилась в хорошо организованный научно-исследовательский и педагогический коллектив, имеющий высокий рейтинг в университете и за его пределами. В 2010 г. профессор А.Н. Закирова заняла первое место и признана лауреатом Национальной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» как руководитель лучшего в России образовательного центра по кардиологии.

В деятельности профессора А.Н. Закировой гармонично сочетаются качества опытного педагога, блестящего клинициста и талантливую ученого.

Сфера ее научных интересов обширна, включает широкий круг вопросов, направленных на установление роли процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия, генетических и профибротических факторов в активации процессов ремоделирования миокарда и развитии ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и внезапной смерти, артериальной гипертонии и сердечной недостаточности; разработку новых диагностических и прогностических критериев при сердечно-сосудистых заболеваниях, научное обоснование применения инновационных методов лечения.

Профессор А.Н. Закирова – известный ученый, ею в республике создана научная школа ученых-кардиологов Башкортостана. Под ее руководством защищена 41 кандидатская диссертация по актуальным проблемам кардиологии. Клинический и педагогический опыт А.Н. Закировой нашел отражение в свыше 600 научных трудах, из них 20 – в международной печати, 22 учебных пособий и руководств для врачей. Под ее руководством выполнено Государственное задание, утвержденное МЗ РФ «Фундаментальные научные исследования». А.Н. Закирова является региональным координатором 3 международных и 38 российских многоцентровых исследований.

Она входила в состав Ученого совета МЗ РФ по кардиологии, являлась председателем диссертационного совета БГМУ по специальностям «кардиология» и «неврология», членом диссертационного совета по кардиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования.

Профессор А.Н. Закирова активно занимается общественной деятельностью, являлась главным специалистом-кардиологом МЗ Башкортостана (2000-2005 гг.) и главным кардиологом Управления здравоохранением г. Уфы (2005-2014 гг.). Ею внесен значимый вклад в развитие кардиологической службы г. Уфы и республики.

А.Н. Закирова принимала активное участие в выполнении в Республике Башкортостан федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ», ею подготовлена и реализована городская целевая программа «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Уфы на 2007-2011 годы», под ее руководством проведен мониторинг для выявления артериальной гипертонии среди населения г. Уфы.

Профессор А.Н. Закирова является членом Правления и Экспертного совета дирекции образовательных программ Российского кардиологического общества, членом Правления Среднеазиатского общества кардиологов тюрко-язычных стран, председателем Башкирского кардиологического общества, членом Европейского общества кардиологов. Она – член редколлегии трех рецензируемых журналов – «Кардиологический вестник», «Рациональная фармакотерапия в Кардиологии», «CardioСоматика».

А.Н. Закирова принимает активное участие в организации и работе российских, республиканских и международных конференций, проводит школы-семинары, симпозиумы, читает лекции и проводит образовательные программы для врачей по актуальным проблемам кардиологии. Многократно входила в состав оргкомитета Российского конгресса кардиологов, Среднеазиатского конгресса кардиологов тюрко-язычных стран, конгресса кардиологов Приволжского округа.

Широта кругозора, доброжелательность и требовательность, высокий профессионализм, полная самоотдача в работе, глубокие знания по изучаемой научной проблеме, душевность и отзывчивость снискали заслуженный авторитет, огромное уважение и любовь коллег по работе, учеников и пациентов.

За многолетний труд и вклад в развитие здравоохранения и образования Республики Башкортостан А.Н. Закирова удостоена почетных званий «Заслуженный врач Республики Башкортостан» (1996), «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан» (2001). По результатам профессионального конкурса среди медиков республики она признана лучшим врачом-кардиологом г. Уфы и Башкортостана (2011). Профессор А.Н. Закирова в 2011 г. награждена Дипломом ВНОК «Почетный кардиолог России». В 2013 г. за заслуги в области здравоохранения награждена Почетной грамотой МЗ РФ.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
коллектив кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИДПО,
редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 16.08.2021 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 9,88. Тираж 500 экз. Заказ № 43.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России