

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ИМЕНИ М.М. КРАСНОВА»

На правах рукописи

Чижонкова Екатерина Анатольевна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГЛАЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ
СИНДРОМЕ МАРФАНА**

3.1.5 – Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Аветисов Константин Сергеевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Общие сведения о синдроме Марфана	11
1.2 Глазные изменения при синдроме Марфана	16
1.3 Коррекция глазных изменений при синдроме Марфана.....	26
1.4 Заключение.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Материал исследования.....	38
2.2 Методы исследования	40
2.3 Методы статистической обработки информации.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1 Оценка изменений фиброзной оболочки при синдроме Марфана.....	51
3.2 Оценка изменений анатомического комплекса хрусталика при синдроме Марфана.....	55
3.3 Коррекция рефракционных нарушений при синдроме Марфана.....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ	86
Практические рекомендации	89
Список литературы	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИОЛ – интраокулярная линза

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПЗО – переднезадняя ось

СМ – синдром Марфана

УБМ – ультразвуковая биомикроскопия

ЭХ – эктопия хрусталика

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Синдром Марфана (СМ) – наследственное системное заболевание соединительной ткани с выраженной клинической симптоматикой [6]. СМ относят к орфанным заболеваниям – его распространенность, по данным различных источников, составляет около 1-2:10 000 [6,23].

По версии авторов Гентской нозологии 2010 года клинические проявления СМ могут касаться сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, зрительных функций, изменений кожных покровов и, реже, твердой мозговой оболочки и легочной системы. Особое внимание исследователи обращают на т. н. большие или главные диагностические критерии, к которым наряду с аневризмой или расслоением аорты, наличием семейного анамнеза или подтвержденной генетической мутации относят и эктопию хрусталика (ЭХ). Патологические изменения при СМ наследуются в 70-80% случаях аутосомно-доминантным путем, а в 20-30% – являются спорадическими. СМ как правило возникает в результате мутации в гене FBN1, при этом нарушается структура белка фибриллин-1 [6].

Глазные проявления СМ в первую очередь связаны с изменениями хрусталика и цинновой связки, увеличением размеров переднезадней оси (ПЗО), изменением размеров и формы роговицы, реже встречаются нарушения дренажной зоны угла передней камеры, гипоплазия радужки, отслойка сетчатки [3, 51, 83]. Дефекты связочно-капсулярного аппарата (в частности цинновой связки) являются следствием системных нарушений структуры соединительной ткани. Волокна цинновой связки теряют эластичность и находятся в растянуто-натянтом состоянии, которое можно условно сравнить с ослаблением их натяжения вследствие напряжения цилиарной мышцы в процессе акта аккомодации. В результате хрусталик изменяет свою форму, что в свою очередь индуцирует усиление клинической рефракции (сдвиг в сторону миопии) или

хрусталиковый астигматизм. Прогрессирование изменений связочно-капсулярного аппарата в конечном счете может приводить к выраженному смещению хрусталика.

Таким образом, актуальность полноценной и своевременной диагностики глазных проявлений СМ с одной стороны обусловлена возможностью подтверждения (верификации) природы изменений современными методами, а с другой – необходимостью выбора метода коррекции индуцированных этими проявлениями функциональных расстройств. Исходя из этого основные направления научно-практических исследований глазных проявлений СМ могут обозначены следующим образом:

- необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению СМ;
- потенциальная возможность существенного влияния анатомических и функциональных изменений различных структур глаза при СМ на зрительные функции;
- совершенствование методов диагностики, направленных на оценку состояния фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика (непосредственно хрусталика, связочно-капсулярного аппарата и цилиарного тела);
- необходимость разработки алгоритма коррекции функциональных расстройств, индуцированных глазными проявлениями СМ;
- расширение возможностей своевременного выявления изменений анатомического комплекса хрусталика как одного из основных признаков заболевания на основе современных методов диагностики.

Перспективы решения указанных вопросов с одной стороны связаны с применением современных диагностических исследований (ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) и двунаправленной пневмоапланации роговицы,

обеспечивающих возможность визуализации периферических отделов, связочно-капсулярного аппарата хрусталика и анализ биомеханических свойств фиброзной оболочки, соответственно), а с другой – с совершенствованием методов оптической коррекции и хирургического лечения.

Цель исследования: оценка структурно-функциональных изменений глаза при СМ на основе современных методов.

Задачи исследования

1. Для проведения сравнительных исследований сформировать две группы: основную (пациенты с верифицированным диагнозом СМ) и контрольную (пациенты с миопией различной степени), стандартизированные по возрасту пациентов и величине ПЗО.

2. Провести сравнительное исследование структурно-функциональных изменений фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика в сформированных группах на основе:

- топографической кератометрии;
- оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего сегмента глаза;
- двунаправленной пневмоапланации роговицы;
- УБМ.

3. Проанализировать зависимость потенциальных изменений от наличия или отсутствия признаков ЭХ при СМ.

4. Проанализировать результаты и определить критерии выбора традиционных и хирургических методов коррекции рефракционных нарушений, индуцированных изменениями анатомического комплекса хрусталика при СМ.

5. На основании полученных результатов разработать практические рекомендации по диагностике глазных изменений при СМ.

Научная новизна

1. Впервые на основе комплексного применения современных методов диагностики определены возможности выявления изменений фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика при СМ.

2. Показано, что основные изменения фиброзной оболочки глаза при СМ заключаются в увеличении ПЗО, ослаблении рефракции роговицы в центральной зоне и уменьшении толщины склеры в лимбальной зоне.

3. Разработан алгоритм УБМ, позволяющий количественно оценивать изменения компонентов анатомического комплекса хрусталика (непосредственно хрусталика, цинновой связки и цилиарного тела).

4. Впервые на основе УБМ показано, что изменения анатомического комплекса при СМ связаны с достоверным увеличением толщины и уменьшением диаметра хрусталика, увеличением протяженности цинновой связки и уменьшением толщины цилиарного тела.

5. Доказано, что в качестве методов коррекции индуцированных изменениями ПЗО и анатомического комплекса хрусталика нарушений рефракции следует рассматривать традиционные (очковые и контактные линзы) и хирургические (факохирургия с имплантацией интраокулярной линзы) методы.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработанный алгоритм диагностики и коррекции нарушений рефракции позволяют на современном уровне выявлять и корригировать глазные изменения при СМ.

2. УБМ следует рассматривать в качестве основного метода диагностики и мониторинга изменений анатомического комплекса хрусталика при СМ.

3. Определены основные критерии перехода от оптической коррекции индуцированных нарушений рефракции к хирургическому лечению.

4. Доказана эффективность апробированного микроинвазивного метода хирургического лечения при выраженной ЭХ на фоне СМ, основным элементом которого является репозиция капсульного мешка для последующей эндокапсулярной имплантации интраокулярной линзы.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов и основных принципов научного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного клинического исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Необходимость оценки состояния фиброзной оболочки глаза и анатомического комплекса хрусталика при СМ.

2. Возможность манифестации следующих структурно-функциональных нарушений при СМ: индуцированной миопии, увеличения ПЗО, «уплощения» роговицы, истончения склеры в лимбальной зоне, изменений компонентов анатомического комплекса хрусталика (непосредственно хрусталика, цинновой связки, цилиарного тела), ЭХ.

3. Целесообразность учета степени увеличения толщины хрусталика, как условного показателя выраженности изменений анатомического комплекса хрусталика при СМ.

4. Возможность коррекции индуцированных нарушений рефракции при СМ как традиционными, так и хирургическими методами.

5. Эффективность хирургической репозиции капсульного мешка при выраженной ЭХ в качестве основы для эндокапсулярной имплантации и стабильного положения интраокулярной линзы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выполненных исследований и полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки. В работе использовали современные методы исследования, выполненные в стандартизированных условиях. Анализ и статистическая обработка данных проведены с применением современных методов. Материалы работы были представлены, доложены и обсуждены на конференциях: ежегодный симпозиум «XI Осенние рефракционные чтения – 2020» (Москва, ноябрь 2020 г.); научно-практическая конференция аспирантов и молодых ученых «Избранные вопросы офтальмологии» (с международным участием) (Москва, июнь 2022 г.); III научно-практический образовательный форум с международным участием «Офтальмогеронтология» (Москва, май 2023 г.); Школа академика Краснова (Москва, сентябрь 2023 г.); XXII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, сентябрь 2023 г.); Офтальмологические образовательные университеты (Москва, октябрь 2023 г.), XIV симпозиум с международным участием «Осенние рефракционные чтения» (Москва, 2023 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении исследований пациентам, апробации результатов, написанию публикаций по теме диссертационной работы, выполнению статистического анализа и интерпретации полученных результатов.

Внедрение результатов работы

Разработанные методы исследования внедрены в клиническую практику включены в учебные программы «WETLAB» и программы преподавания глазных болезней ординаторам и аспирантам ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 29 рисунками. Библиографический указатель содержит 116 источников (29 отечественных и 87 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о синдроме Марфана

Синдром Марфана (СМ) относят к наследственным системным заболеваниям соединительной ткани с выраженной клинической симптоматикой [6]. Обычно изменения касаются сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, структур глаза, кожных покровов и, реже, твердой мозговой оболочки и легочной системы. Согласно «Нозологии Гента» (2010), главными диагностическими критериями заболевания считают аневризму или расслоение аорты и эктопию хрусталика (ЭХ), подтвержденные семейным анамнезом и/или наличием генетической мутации [81]. СМ относят к орфанным (т. е. редким) заболеваниям; его распространенность, по данным разных источников, составляет от 1:5000 до 1:10 000 случаев [6, 14, 23].

Патологические изменения при СМ в 70–80% случаев наследуются аутосомно-доминантным путем, а в 20–30% – являются спорадическими [6, 21, 22, 25, 87]. СМ вызывается мутацией в гене *FBN1*, который расположен на 15-й хромосоме (15q21.1), хотя в ряде случаев изменения в других генах (*TGFBR1/2*, *FBN1*, *FBN2*, *ADAMTS10*, *ADAMTSL4*, *LTBP2*, *CBS*, *MYH11*, *ACTA2*, *COL3A1*, *COL1A2*, *PLOD1*, *SLC2A10*) вследствие полисистемной распространенности и разнообразия клинических проявлений могут приводить к развитию так называемой марфаноподобной клинической картины, требующей дифференциально-диагностического подхода [12, 81].

Отвечающие вышеуказанным диагностическим критериям мутации в гене *FBN1* встречаются в 95–97% случаев и связаны с широким спектром фенотипических проявлений: как тяжелого быстро прогрессирующего течения, так и более благоприятного и легкого [6, 12, 81].

Ген *FBN1* имеет в своем составе 66 экзонов, на данный момент описано около 2000 различных вариантов мутаций почти во всех экзонах, у пациентов с СМ и

другими заболеваниями соединительной ткани, названными фибриллинпатиями I типа. Большинство мутаций гена FBN1 составляют миссенс-мутации, при этом так называемые "горячие" замены и экзоны, которые позволяли бы в клинической практике экономически выгодно выполнять молекулярно-генетическую диагностику не определены, тем не менее, приводится информация, что на экзоны 24-32 гена FBN1 приходится около 20% идентифицированных мутаций [6, 22, 25].

Продукт дефектного гена – белок фибриллин-1 – внеклеточный гликопротеин, который участвует в гомеостазе матрикса соединительной ткани и формировании микрофибриллярной системы и обеспечивает основу эластических волокон, тем самым влияя на их функционирование [6, 21, 25]. Эластические волокна содержатся в различных тканях организма, в том числе в больших количествах в аорте и структурах глаза. Нарушение структуры микрофирилл эластических волокон соединительной ткани служит причиной повышенной способности к растяжению и снижения их прочности. Предполагается, что именно этот механизм является основой клинической симптоматики заболевания [12, 21, 25].

В литературе встречаются данные о способности белка фибриллин-1 регулировать биодоступность трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который опосредует сигнальный каскад, важный для дифференцировки и созревания соединительнотканых структур [21, 45]. Предполагают, что из-за наличия дефекта фибриллина-1 происходит чрезмерная активация TGF- β , что в свою очередь влияет на развитие изменений в легких, аорте, митральном клапане [6, 12, 25]. Мутированные формы белка фибриллина препятствуют использованию нормального белка из противоположного аллеля, так как имеют доминантно-отрицательную активность, и обычно остаточный уровень белка намного ниже 50% у всех больных СМ [6]. Нарушения в обмене волокнистых структур соединительной ткани могут обуславливать изменения в соотношении типов коллагена, нарушении организации и образования структурных связей коллагена в органах и тканях [6, 62, 90].

Не исключено, что первое описание близкой к СМ клинической картины было представлено на заседании Американского офтальмологического общества в июле 1875 г. E. Williams, который выделил в отдельную группу пациентов с семейным анамнезом и гипермобильными изменениями в суставах, дислокацией хрусталика. Однако из-за отсутствия фотодокументации и результатов дальнейшего динамического наблюдения пациентов это сообщение осталось незамеченным [83].

Впоследствии заболевание получило свое название в честь французского педиатра Antonine-Bernaedi Marfan, который в 1896 г. описал клинический случай удлинения конечностей и пальцев, контрактур суставов, кифосколиоза у пятилетней девочки. При этом динамическое наблюдение не выявило у ребенка ни глазных, ни сердечно-сосудистых проявлений заболевания [83].

Только в 1943 г. появились первые сообщения о клинически значимом вовлечении в патологический процесс аорты [12, 83], а в 1955 г. в работе V. McKusick «Наследственные нарушения соединительной ткани» впервые была предложена классификация заболеваний соединительной ткани и предприняты первые попытки систематизировать признаки СМ [12,84]. Наконец, в 1972 г. при обсуждении основных проявлений СМ было высказано предположение о наличии общности фактора изменений аорты, цинновой связки и хрусталика, а также о взаимосвязи дилатации аорты и продолжительности жизни пациентов [12, 83, 86].

Четкие диагностические критерии СМ были сформулированы в 1986 г. и получили название «Берлинская нозология» [12, 36]. Вопрос о связи патологических изменений в аорте и цинновых связках со временем был решен благодаря достижениям генетики. Роль белка фибриллин-1 была окончательно выявлена в 1990 г., что послужило основанием для разработки новой классификации. Принятая в 1996 г. «Гентская нозология» в известной степени снижала уровень гипердиагностики. В соответствии с этой классификацией изменения в различных системах организма при СМ были разделены на «частичное вовлечение» и «патологически значимые изменения». Выраженность

заболевания также характеризовалась основными и второстепенными проявлениями, при этом учитывали наличие семейного анамнеза, генетической мутации [12, 51]. Окончательный вид «Гентская нозология» приняла в 2010 г. [81] – именно этой классификацией пользуются врачи и в настоящее время.

Принимая во внимание возможность различных клинических проявлений при СМ, «Гентская нозология» 2010 г. тем не менее определяет основные клинические критерии заболевания: дилатация или расслоение аорты и ЭХ; сочетание этих симптомов считают достаточным для установления диагноза (рис.1). При этом молекулярно-генетическое обследование служит одним из наиболее значимых компонентов диагностики. При наличии характерных для СМ симптомов, но подозрении на развитие другого заболевания и отсутствии семейного анамнеза генетическое обследование рекомендуют проводить с целью дифференциальной диагностики, главным образом, из-за риска развития осложнений разного профиля. В новой классификации было введено понятие «системное вовлечение соединительной ткани», которое отражает сумму баллов, присвоенных признакам с наибольшей специфичностью: симптомы запястья и большого пальца, характерные антропометрические изменения, сколиоз, кифоз, челюстно-лицевые особенности, килевидная, воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки, недоразгибание локтевого сустава, протрузия тазобедренного сустава, вальгусная деформация стопы, плоскостопие, кожные стрии, пролапс митрального клапана, миопия более 3 дптр, пневмоторакс, эктазия твердой мозговой оболочки. Критерий считают подтвержденным в том случае, если суммарная оценка составляет ≥ 7 баллов [6, 12, 81].

Диагностика изменений сердечно-сосудистой системы осуществляется при помощи эхокардиографии и компьютерной томографии с контрастным усилением. Как упоминалось выше, аневризма и расслоение восходящего отдела аорты относятся к главным изменениям сердечно-сосудистой системы. По данным эхокардиографии дилатация и аневризма встречается примерно у 60-80% пациентов с СМ. Отечественные ученые приводят алгоритм диагностического

поиска у пациентов с СМ (рисунок 1) [12]. Кроме того, в литературе описаны такие изменения, как пролапс митрального клапана, дилатация основной легочной артерии, дилатация или расслоение нисходящей грудной или брюшной аорты и другие поражения сердечно-сосудистой системы [6, 81].

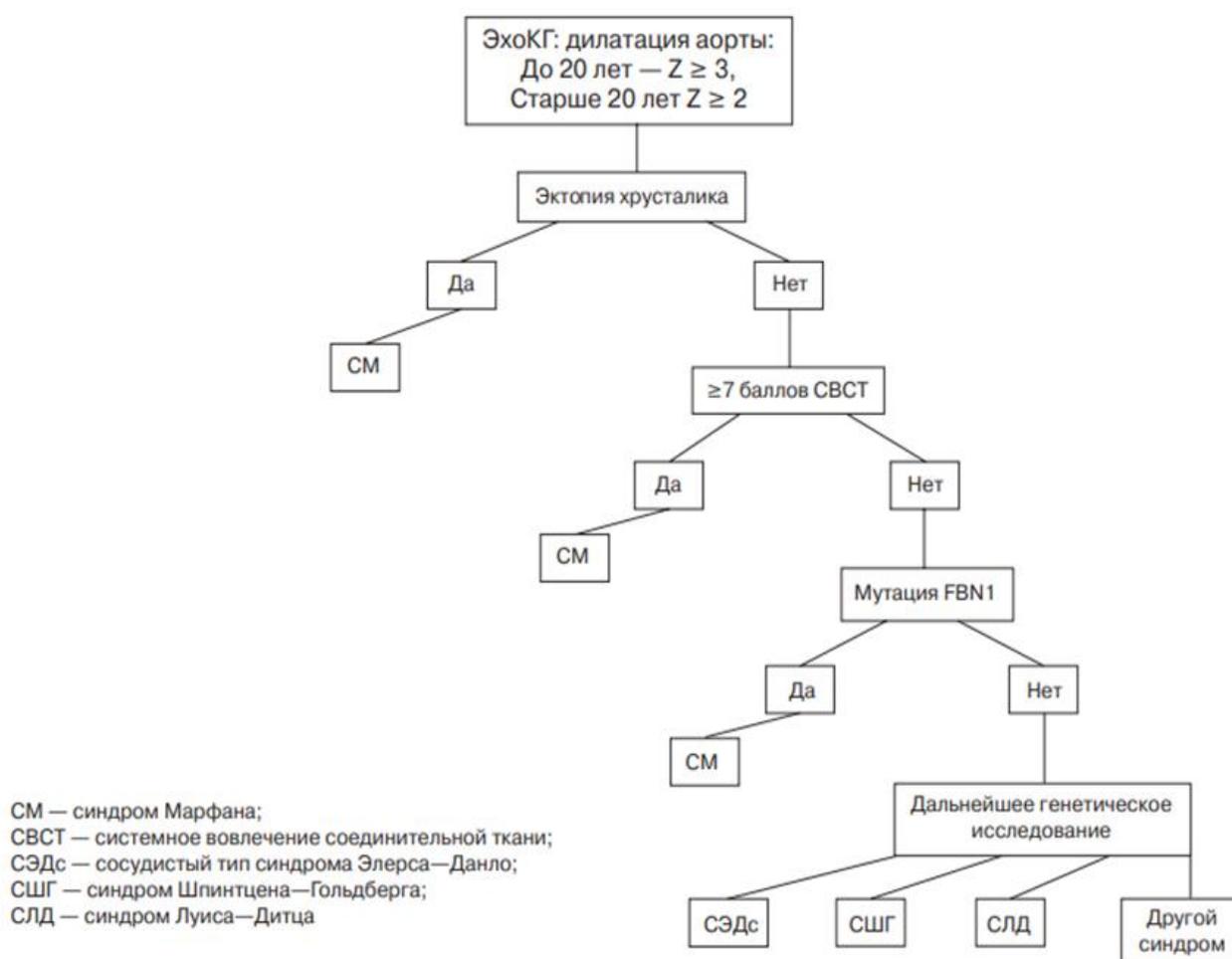


Рисунок 1. Схема общего алгоритма диагностики СМ [12]

Дифференциальную диагностику СМ проводят с генетически связанными расстройствами, вызванными патогенными вариантами в гене FBN1 (группа наследственных фибриллинотий 1 типа), и другими нарушениями соединительной ткани, которые могут демонстрировать даже ограниченную общность симптомов. С другой стороны, спектр заболеваний также можно условно разделить в зависимости от проявления и локализации основных симптомов заболевания: в сердечно-сосудистой системе (синдром Лойса—Дитца, семейная аневризма грудной аорты, синдром Элерса—Данло, синдром извитости

артерий), в положении хрусталика (синдром ЭХ, синдром Вейля–Марчезани, гомоцистинурия и др.), в системном вовлечении соединительной ткани (синдром Шпринцена–Голдберга, врожденная контрактурная арахнодактилия, синдром Лойса–Дитца, MASS-фенотип, синдром пролапса митрального клапана) [6, 25, 81].

Согласно классификации МКБ -10 СМ отнесен к XVII классу заболеваний - Врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии, к группе Q87 – Другие определенные синдромы врожденных пороков развития, влияющие на множество систем, код Q87.4 – Синдром Марфана. В новой МКБ – 11 (утверждена в рамках 72 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 года) СМ относится к XX классу – аномалии развития, к группе LD28 – синдромы с поражением соединительных тканей в качестве одной из основных особенностей, собственно СМ кодируется как LD28.01, а некоторые марфаноподобные состояния LD28.00, LD28.0Y, LD28.0Z. [8, 9].

1.2 Глазные изменения при синдроме Марфана

Как правило, глазные изменения СМ связаны с изменениями хрусталика и его связочно-капсулярного аппарата. Миопию средней и высокой степени рассматривают как второстепенный симптом вовлечения соединительной ткани. При углубленном офтальмологическом обследовании в различных исследованиях были выявлены увеличение размеров переднезадней оси (ПЗО), изменения размеров и формы роговицы, а также встречаются упоминания о гипоплазии радужки, истончении склеры, изменениях дренажной зоны угла передней камеры и отслойке сетчатки [1, 3, 51, 81].

Белок фибриллин, нарушения строения которого имеют место при СМ, является неотъемлемым компонентом тканей глаза человека и был обнаружен во многих структурах как переднего (капсула хрусталика, волокна цинновой связки, соединительная ткань радужки, внеклеточный матрикс цилиарного тела и его

отростков, конъюнктивы, эндотелий шлеммова канала, периферические отделы роговицы между эпителием и боуменовой мембраной), так и в заднем (решетчатая пластинка, склера, соединительнотканый компонент сосудистой оболочки, хориокапилляры, мембрана Бруха) сегменте глаза [106, 113].

При СМ выявлены разрушение и фрагментация микрофибрилл фибриллина в капсулах, полученных после интракапсулярной экстракции хрусталиков, а также качественные изменения фибриллина в конъюнктиве на фоне ЭХ [61, 106].

Протеомные исследования показали, что волокна связочного аппарата хрусталика состоят из нескольких десятков белков, из которых фибриллин-1 является наиболее распространенным [38, 50]. Слабость волокон цинновой связки обусловлена дефектом именно этого белка. В эксперименте на мышях с мутацией в гене FBN1 обнаружены ЭХ и изменения биомеханических свойств цинновой связки [75].

Одной из причин ЭХ могут быть различные наследственные заболевания: СМ, изолированная ЭХ (доминантная и рецессивная формы), варианты синдрома Вейля-Марчезани, гомоцистинурия, синдром Кноблоха, аниридия (таблица 1). Эти заболевания составляют единый дифференциально-диагностический ряд вследствие наличия и общности симптома ЭХ, могут иметь мутации в различных генах, отличаться симптомокомплексом и профилем развития осложнений [6, 43, 81].

К генам, которые могут вызывать ЭХ относят: FBN1, ADAMTSL4, ADAMTS10, ADAMTS17, COL18A1, PAX6, LTBP2, VSX2, CBS [43]. Роль семейства белков ADAMTS до конца не изучена, однако предполагают, что ADAMTSL4 взаимодействует с фибриноллином-1 и участвует в биосинтезе микрофибрилл – структурных компонентов цинновой связки [43, 60].

Согласно данным литературы, ЭХ сопровождается статистически значимым повышением TGF- β во внутриглазной жидкости в группе с ЭХ по сравнению с аналогичным показателем при врожденной катаракте [39].

Таблица 1.

Некоторые заболевания, потенциально сопровождающихся ЭХ [43].

Заболевание	Ген	Тип наследования
СМ	FBN1	Аутосомно-доминантный
Доминантная ЭХ	FBN1	Аутосомно-доминантный
Доминантный синдром Вейля-Марчезани	FBN1	Аутосомно-доминантный
Рецессивная ЭХ	ADAMTSL4	Аутосомно-рецессивный
ЭХ и зрачка	ADAMTSL4	Аутосомно-рецессивный
Синдром Вейля-Марчезани	ADAMTS10	Аутосомно-рецессивный
Синдром Вейля Марчезани – подобный	ADAMTS17	Аутосомно-рецессивный
Гомоцистинурия	CBS	Аутосомно-рецессивный
Синдром Кноблоха	COL18A1	Аутосомно-рецессивный
Аниридия	PAX6	Аутосомно-рецессивный

Циннова связка представляет собой две основные группы волокон, исходя из расположения основных точек ее прикрепления. Первая – имеет точки фиксации в зоне экватора хрусталика и в области зубчатой линии, вторая – помимо этого, промежуточно крепится к отросчатой части цилиарного тела и перекидывается через нее как через блок, направляясь к экватору хрусталика [26]. Симптомокомплекс изменений хрусталика включает в себя нарушения связочно-капсулярного аппарата и изменение клинической рефракции. Волокна цинновой

связки теряют эластичность и находятся в растянуто-натянтом состоянии. С одной стороны, эти изменения приводят к смещению хрусталика, а с другой – к усилению и сдвигу клинической рефракции в сторону миопии. Механизм усиления рефракции при СМ сравним с процессом изменения формы хрусталика при аккомодации согласно классической теории Гельмгольца. Растяжение цинновой связки при СМ можно условно сравнить с ослаблением ее натяжения вследствие напряжения цилиарной мышцы в процессе аккомодации. В результате хрусталик изменяет свою форму, что в свою очередь индуцирует усиление клинической рефракции (сдвиг в сторону миопии), а неравномерность изменений связочно-капсулярного аппарата – хрусталиковый астигматизм [3]. Хрусталиковый астигматизм, определяемый по разнице более 1,0 дптр между показателями общего (клинического) и роговичного астигматизма, при СМ имел место при наличии и отсутствии ЭХ в 48 и 12% случаев соответственно [80].

Основным критерием известной классификации смещений хрусталика является изменение положения последнего относительно углубления на передней поверхности стекловидного тела (т.н. *fossa patellaris*). Смещение хрусталика в пределах углубления с дефектом цинновых связок обозначают термином «подвывих», полное смещение из углубления – «эктопия» (в ряде зарубежных исследований – «сублюксация»), а смещение в переднюю камеру или полость стекловидного тела – «дислокация».

Биомикроскопическая диагностика клинически выраженных стадий смещения хрусталика, которые сопровождаются иридо- и факодонезом, смещением хрусталика относительно оптической оси глаза и зрачкового отверстия (симптом «заходящего солнца») не представляет затруднений. С целью ранней диагностики подвывиха и ЭХ предложены различные варианты классификации нарушений поддерживающего аппарата хрусталика, в которых учитывают сохранность структур собственно связочного аппарата, определяют направление и степень смещения хрусталика относительно зрительной оси, а также состояние передней гиалоидной мембраны стекловидного тела на основе

методов биомикроскопии и гониоскопии, или используя анализ данных проведенного хирургического лечения [16, 29, 42, 52, 109, 115]. Согласно данным одной из современных классификаций выделяют пять степеней ЭХ с учетом состояния связочного аппарата: передне-задний сдвиг хрусталика со смещением вверх или без него, сублюксация и растяжение, сублюксация и разрыв, люксация [115]. Методом прижизненной визуализации связочного аппарата хрусталика является ультразвуковая биомикроскопия (УБМ), которая широко применяется для оценки как биометрических параметров, так и структурных нарушений переднего сегмента глаза [2, 4, 10, 11, 13, 26, 27, 71, 88], при этом встречаются лишь единичные работы, посвященные глазным изменениям при СМ [7, 49, 74]. Распространенность ЭХ, по разным данным, составляет от 30 до 87% [44, 55, 78, 80, 83, 98, 104]. Вариабельность данных может быть связана с различиями критериев оценки положения хрусталика. В литературе встречаются данные о возможности двустороннего изменения хрусталика [51, 63, 83, 87, 96]. Отдельные исследователи выдвигают предложение рассматривать ЭХ в качестве критерия стадии «продвинутой» (англ. advanced stage) глазных проявлений СМ [55]. Нарушения связочно-капсулярного аппарата хрусталика чаще происходят в нижнем или в нижне-назальном направлении [63, 80, 83, 87]. При выраженной ЭХ в условиях мидриаза в просвете зрачка может быть виден его экватор – этот феномен некоторые авторы обозначают как «симптом заходящего солнца».

Считают, что ЭХ при СМ, в отличие от инволюционного или травматического подвывиха, связана с относительной стабильностью положения хрусталика [3, 87]. Кроме этого инволюционный и травматический подвывих хрусталика могут сопровождаться т.н. факотопическими нарушениями гидродинамики со вторичным повышением внутриглазного давления. В таблице 2 перечислены клинические проявления смещения хрусталика различной этиологии [1].

Риск прогрессирования смещения при динамическом наблюдении, по данным обследования пациентов, составил около 10% [83, 98]. Не исключено, что

прогрессирование изменений связочно-капсулярного аппарата в конечном счете может приводить к выраженному смещению хрусталика [3].

Таблица 2

Клинические проявления различной этиологии смещения хрусталика [1]

Симптом	Инволюционный подвывих	Травматический подвывих	ЭХ при СМ
состояние цинновой связки	частичное отсутствие	частичное отсутствие	потеря эластичности (в развитых стадиях процесса возможны дефекты)
иридодонез	+	+	-
помутнения хрусталика	+	+	-
изменения рефракции	ВОЗМОЖНЫ	ВОЗМОЖНЫ	обязательны
снижение максимальной остроты зрения	+	+	+ (в развитых стадиях процесса)
нарушения гидродинамики	как правило	как правило	редко
увеличение ПЗО	-	-	+
визуализация края хрусталика в просвете зрачка	-	-	+

Примечание: «+» - наличие симптома, «-» - отсутствие симптома

Потенциальная возможность помутнений хрусталика при СМ не отличается от аналогичной тенденции в общей популяции, но они могут проявляться в более молодом возрасте [63, 80, 83, 87]. Так, по данным 10-летнего динамического наблюдения, риск развития катаракты составил 33% [98]. Несмотря на предположение, что ЭХ может быть причиной развития катаракты в более раннем возрасте [80], исследования, проведенные позже, не выявили существенной разницы между распространенностью катаракты при наличии и отсутствии ЭХ [98].

Отдельные наблюдения, касающиеся изменений размера и формы хрусталика (микросферофакия), могут быть связаны с дифференциально-диагностическим рядом, включающим СМ, в частности с синдромом Вейля–Марчезани и гомоцистинурией [37, 41, 83, 85, 87]. В случаях колобомы хрусталика, которая представляет собой структурный дефект вследствие неспособности эмбриональной борозды полностью закрыться, проводят обследование с целью исключения ряда системных заболеваний соединительной ткани, таких как СМ и синдром Стиклера [63, 83, 87, 99, 105].

Сопутствующие СМ изменения формы роговицы могут проявляться в виде увеличения радиуса кривизны и соответствующего уменьшения рефракции роговицы по сравнению с контрольной группой независимо от возраста пациентов [69, 78, 79, 83, 96, 104]. По данным ряда исследований, эта тенденция усиливалась при наличии ЭХ [69, 78, 83], однако в другой работе взаимосвязи изменений кривизны роговицы и ЭХ выявлено не было [80]. Уменьшение силы преломления в «Гентской нозологии» 1996 г. относили к второстепенным признакам заболевания [51, 104, 83], данные изменения в иностранной литературе обозначались термином «flattened cornea», т. е. «плоская роговица».

Изменения формы роговицы при СМ могут проявляться нарушением ее сферичности. В ряде исследований отмечено наличие роговичного астигматизма [63, 78, 79, 83], при этом на фоне ЭХ астигматизм был выше [63, 78, 79]. Высказано

предположение о возможной связи увеличения роговичного астигматизма при наличии ЭХ при СМ [79].

Наличие миопии более 3 дптр относят к второстепенным диагностическим признакам, несмотря на то что сдвиг рефракции в сторону миопии достаточно часто встречается при СМ [55, 63, 78, 81, 83]. Основными компонентами индуцированной миопии являются усиление рефракции эктопированного хрусталика и увеличение ПЗО. При этом отмеченное выше уплощение роговицы может в определенной степени нивелировать миопический сдвиг [80]. Таким образом, изменения фиброзной оболочки при СМ, в частности, уплощение роговицы и увеличение размеров глаза, оказывают взаимно противоположное влияние на клиническую рефракцию – ослабление и усиление соответственно [55]. Корреляция между увеличением ПЗО и уплощением роговицы была выявлена в единственной работе [78].

В вопросе о связи ЭХ и увеличения ПЗО единого мнения нет. Ряд авторов указывают на усиление тенденции к увеличению размеров глаза при ЭХ [63, 83], однако в другом исследовании не было обнаружено зависимости изменений рефракции, ПЗО и кривизны роговицы от наличия ЭХ [80].

Индуцированная миопия и хрусталиковый астигматизм могут быть причиной развития амблиопии и косоглазия (чаще экзотропии) при СМ у детей [55, 73, 80].

На достаточно большом материале были проанализированы результаты коррекции рефракционных нарушений в зависимости от наличия признаков ЭХ при СМ [83]. Отмечено достаточно большое число случаев высокой корригированной остроты зрения независимо от наличия или отсутствия признаков ЭХ. При этом имела место тенденция к определенному снижению числа случаев максимальной остроты зрения и существенному увеличению среднего показателя ПЗО при наличии эктопии. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что коррекция индуцированной миопии очковыми и контактными линзами является основным инструментом повышения остроты

зрения при начальных стадиях ЭХ. Вопрос о хирургическом лечении следует рассматривать в случаях существенного смещения хрусталика, усиления миопии и хрусталикового астигматизма, а в детском возрасте – при угрозе амблиопии и признаках ее развития.

Результаты исследования толщины роговицы при СМ достаточно разноречивы. Отмечены снижение средних показателей пахиметрии роговицы и корреляция этих изменений при наличии ЭХ [63, 69, 79, 96, 104], в то время как в других наблюдениях каких-либо изменений толщины роговицы выявлено не было [55, 79, 83].

Несмотря на потенциальные изменения формы и толщины роговицы при СМ, случаев формирования кератоконуса и кератэктазии даже при длительном наблюдении выявлено не было [79, 83, 87, 98, 104]. Кроме того, не было отмечено каких-либо достоверных изменений со стороны переднего и заднего эпителия, а также нервных волокон роговицы [79, 104].

Причины, которые могут вызывать описанные выше изменения роговицы, обсуждаемы: возможно, эти изменения вторичны по отношению к связанным с мутацией гена фибриллина нарушениям соединительнотканного компонента и структуры фиброзной оболочки глаза, одно из проявлений которых – тенденция к увеличению размера ПЗО [79, 83, 87, 104, 113]. Фибриллин присутствует в склере в гораздо большей степени, чем в роговице [108, 113]. В литературе встречаются упоминания об истончении склеры и ее спонтанных разрывах у пациентов с СМ [83, 87, 107, 108].

Несмотря на общность проявлений (увеличение размеров глаза), характер изменения склеры при СМ и при прогрессирующей миопии различен. При аксиальной миопии увеличение размеров глаза в основном происходит вдоль ПЗО, придавая главному яблоку условно овальную форму [48, 92]. При этом показано, что чем выше степень близорукости, тем меньше асимметрия переднего сегмента глаза [48]. В то же время отмечено существенное изменение переднего

сегмента глаза при СМ, заключающееся в уменьшении и асимметрии показателей так называемой средней сагиттальной высоты в различных участках переднего сегмента глаза. [108].

В единичных наблюдениях упоминается, что при проведении двунаправленной пневмоапланации роговицы у пациентов с СМ при сравнении с контрольной группой, с одной стороны была выявлена тенденция к снижению корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы [35], с другой – отсутствие данных изменений [76].

При проведении биомикроскопии при СМ возможно обнаружение изменений радужки, которые проявляются иридодонезом, дефектами трансиллюминации радужки, гипоплазией «зрачковых» мышц [63, 83, 87, 96].

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о риске отслойки сетчатки при СМ, в первую очередь в контексте индуцированных увеличением размеров глаза дегенеративных изменений сетчатки. По данным различных исследований, частота отслойки сетчатки варьировала от 4 до 15% [78, 80, 83, 109]. При этом риск развития отслойки сетчатки в течение 10 лет заболевания составил около 7% [98] и в большинстве случаев отслойка носила двусторонний характер [30, 109]. Отмечается, что риск ее возникновения существенно возрастает в случаях проведения хирургических вмешательств по поводу ЭХ [83, 109]. Многофакторность этого осложнения, в частности, зависимость от исходных размеров глаза, особенностей удаления хрусталика и методики фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ), а также разноречивость представленных в различных исследованиях данных о частоте отслойки сетчатки не позволяют сделать однозначный вывод о повышенном риске развития отслойки сетчатки при СМ.

На фоне СМ возможны изменения сосудистой оболочки в форме снижения плотности поверхностных и глубоких капиллярных сплетений сетчатки, а также хориокапиллярного сплетения. При этом была выявлена отрицательная

зависимость между некоторыми эхокардиографическими показателями и плотностью поверхностного и глубокого сплетений, а также фовеальных хориокапиллярных сосудов [53].

Разноречивые данные не позволяют сделать обоснованный вывод об увеличении частоты возникновения первичной открытоугольной глаукомы при СМ [63, 83, 96, 72]. Несмотря на отдельные упоминания о повышении внутриглазного давления как возможном глазном проявлении СМ, клинические наблюдения, подтверждающие эту взаимосвязь отсутствуют. Так, в объемных по клиническому материалу исследованиях частота первичной открытоугольной глаукомы при СМ составила 2 – 2,2%, т.е. была сопоставима с аналогичным показателем в общей популяции [58, 72]. Отмечен риск развития вторичного повышения внутриглазного давления вследствие различных факторов: нарушение сохранности передней гиалоидной мембраны, воспаление и высвобождение пигмента после хирургического вмешательства, а также нарушение гидродинамики из-за смещения хрусталика [28, 72]. Наконец, отдельные клинические наблюдения касаются повышения внутриглазного давления в результате синдрома дисперсии пигмента при СМ, которое по мнению авторов может быть обусловлено как усилением иридозонулярного контакта, так и особенностями формы профиля радужки (т.н. вогнутая радужка) [32, 54].

1.3 Коррекция нарушений, индуцированных эктопией хрусталика при синдроме Марфана

В подавляющем большинстве проведенных исследований вопросы выбора метода зрительной реабилитации при наличии ЭХ наследственного генеза ориентированы на СМ. Следует отметить, что в начальных стадиях ЭХ при СМ для улучшения зрительных функций при их снижении достаточно долгое время может быть использована оптическая коррекция индуцированной аметропии традиционными методами (очковые и контактные линзы) [3, 68, 94, 102]. Так, при анализе результатов мониторинга 160 пациентов (316 глаз) с СМ отмечена

возможность сохранения высокой корригированной остроты зрения при наличии клинических проявлений ЭХ. В группе пациентов с условно нормальным положением хрусталика (123 наблюдения) корригированная острота зрения в пределах 1,0 была достигнута в 87-и; 0,5-0,9 – 27-и случаях, а при наличии симптомов ЭХ (175 наблюдений), хотя и в меньшем, но тем не менее существенном количестве наблюдений – в 50-и и 66-и случаях, соответственно [83].

Очковую коррекцию условно можно разредить на два направления: коррекция послеоперационной афакии и коррекция миопии и астигматизма. Первая используется в период послеоперационной афакии у детей до момента имплантации ИОЛ или в случае невозможности имплантации ИОЛ у взрослых. При коррекции миопии и астигматизма проводится рутинный подбор очковой коррекции, в случае выраженной ЭХ острота зрения может значительно снижаться, при этом в детском возрасте возникает амблиопия.

Как упоминалось выше, роговица пациентов с СМ имеет особенности, которые характеризуют ее как плоскую – уменьшение преломляющей способности, увеличение базовой кривизны. В связи с этим особенно важен рациональный выбор основных параметров МКЛ, оценка посадки МКЛ врачом в щелевую лампу с использованием push-up и других тестов.

К основным клиническим критериям перехода от оптической коррекции к хирургическому лечению относят: анатомическое прогрессирование ЭХ с выраженным смещением хрусталика относительно зрительной оси, угрозой дислокации и вторичным повышением внутриглазного давления, нарастание индуцированных рефракционных нарушений (миопии и хрусталикового астигматизма), сопровождающееся снижением максимальной остроты зрения (менее 0,3-0,4), монокулярную диплопию, а в детском возрасте – формирование амблиопии [1, 3, 31, 68, 94, 102, 103, 112].

Многочисленность публикаций, касающихся хирургического лечения ЭХ при СМ в детском возрасте, обусловлена своевременной диагностикой данного состояния и целесообразностью раннего проведения вмешательства из-за риска развития амблиопии [17 –19, 31, 94, 102, 103]. При этом вопрос первичной или вторичной имплантации ИОЛ зависит от возраста пациента и индивидуальных особенностей биометрических показателей. У детей первых лет жизни для оптической коррекции афакии возможно использование очковых и/или контактных линз [68]. Оптимальный возраст для первичной имплантации ИОЛ четко не определен и до сих пор этот вопрос остается в стадии обсуждения [19, 31, 40, 59, 94, 102, 103].

Исторически для хирургического лечения ЭХ независимо от этиологии процесса использовали различные варианты интра- и экстракапсулярной экстракции, потенциально связанными с серьезными осложнениями (в первую очередь с отслойкой сетчатки). Современные микроинвазивные хирургические подходы к лечению ЭХ предполагают или полное удаление хрусталика вместе с капсулой (ленсэктомия), или удаление вещества хрусталика за счет ирригации-аспирации с попыткой сохранения капсульного мешка (таблица 3). При этом в качестве метода выбора оптической коррекции афакии рассматривают очковые, контактные и интраокулярные линзы. Естественно, что выбор методики фиксации ИОЛ целиком зависит от хирургического подхода. Вопрос об оптимальном варианте фиксации ИОЛ после ленсэктомии остается дискуссионным, а к методам выбора, эффективность и безопасность которых показана в различных исследованиях, относят фиксацию к радужке (пре- и ретропупиллярно) и склере.

Широкое применение ленсэктомии при ЭХ было инициировано внедрением в клиническую практику т.н. закрытых микрохирургических технологий с использованием специального устройства – витреофага (витреотома), обеспечивающего возможность механического «измельчения» и удаления тканевого субстрата [31, 65, 68, 89, 93, 100]. Важным техническим элементом операции является локализация разреза: методами выбора являются лимбальный

и трансцилиарный (в зоне pars plana цилиарного тела) подходы. Лимбальный подход снижает риск осложнений со стороны сетчатки (отслойка) и стекловидного тела (потери, гемофтальм), а кроме этого, в отличие от трансцилиарного – практически не связан с необходимостью оценки анатомических особенностей зоны разреза [67, 70, 97, 101, 114]. При анализе результатов 40-а операций лентэктомии pars plana в сочетании с панретинальной фотокоагуляцией при ЭХ на фоне СМ частота отслойки сетчатки составила 6%, что по мнению авторов исследования объясняется высокой предрасположенностью глаз при СМ к развитию этого осложнения [70]. Исходя из этого существует мнение, что лентэктомию pars plana должны выполнять витреоретинальные хирурги.

Таблица 3

Характеристика различных видов хирургического вмешательства при ЭХ

Вид хирургического вмешательства	Доступ	Сохранность капсульного мешка	Способ фиксации ИОЛ
ирригация-аспирация	- роговичный	+	-эндокапсулярная
лентэктомия	-трансцилиарный - роговичный	-	- склеральная - к радужке

В 59-и случаях ЭХ различного генеза (27 – с СМ) была выполнена лентэктомия pars plana с передней витрэктомией при сроках послеоперационного наблюдения от 12 до 144 мес [68]. Показания к операции: максимальная

корректируемая острота зрения менее 20/70, монокулярная диплопия и быстро прогрессирующее смещение хрусталика. Для оптической коррекции афакии использовали очковые и контактные линзы. После операции в 88% случаев отмечено улучшение максимальной корректируемой остроты зрения на 2 и более строки по таблице Снеллена. Отслойка сетчатки была обнаружена на одном глазу через 2 года после операции и явилась единственным серьезным послеоперационным осложнением. По мнению авторов исследования лентэктомия в сочетании с передней витректомией с использованием техники закрытой системы при ЭХ является относительно безопасной процедурой.

В другом исследовании в группе из 14 детей в возрасте 6 – 11 лет с двухсторонней ЭХ при СМ была выполнена 21 операция лентэктомии-витректомии лимбальным доступом [94]. В 12-и случаях после расширения разреза была имплантирована ИОЛ модели «Artisan» с ретропупиллярной фиксацией к радужке. В 83% случаев отмечено улучшение корректируемой остроты зрения в пределах $<0,3 \log\text{MAR}$.

В результате проведения 64-х операций лентэктомии у 39-и пациентов было достигнуто увеличение остроты зрения по шкале $\log\text{MAR}$ с 0,5 до 0,3 [59]. Выбор локализации разреза при лентэктомии зависел от степени ЭХ: при выраженном смещении хрусталика оправданным, по мнению авторов, является применение трансцилиарного подхода. Для оптической коррекции афакии использовали ИОЛ с фиксацией к радужке (препупиллярно) и склере.

В проспективном исследовании для хирургического лечения ЭХ 7-и пациентов с СМ использовали трансцилиарную лентэктомию в сочетании с витректомией и препупиллярную имплантацию ИОЛ с фиксацией к радужке [40]. Авторами сделан вывод о безопасности и возможности клинического применения описанного подхода. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях при проведении 12-и 7-и операций по поводу ЭХ при СМ [33, 91].

В ретроспективном исследовании (13 операций) при отсутствии адекватной капсулярной поддержки ИОЛ модели «Artisan» имплантировали ретропупиллярно и фиксировали к радужке (средний период наблюдения составил 37 мес) [66]. Средняя послеоперационная острота зрения с максимальной коррекцией улучшилась с $0,72 \pm 0,46$ logMAR до $0,24 \pm 0,36$ logMAR ($p < 0,05$). Достоверных изменений внутриглазного давления до и после операции не наблюдали. Средняя плотность заднего эпителия роговицы снизилась с 2793 ± 478 клеток/мм² до операции до 2637 ± 612 клеток/мм² при последнем осмотре, что соответствует известной средней потере клеток заднего эпителия роговицы при факохирургии (5,6%). Осложнения включали раннюю транзиторную послеоперационную гипотонию в 2-х, легкую стойкую овализацию зрачка в 1-м и отслойку сетчатки в 1-м случае.

В одном из последних исследований представлен ретроспективный анализ результатов 73-х операций у 43-х пациентов с СМ в возрасте до 18 лет, которым была выполнена склеральная фиксация ИОЛ (сроки наблюдения – до 17 лет) [100]. Острота зрения после операции значительно улучшилась в среднем до $0,43 \pm 0,30$ ($p = 0,01$), $0,40 \pm 0,3$ ($p = 0,00$) и $0,39 \pm 0,3$ ($p = 0,00$) единиц logMAR через 6 недель, 1 год и при последнем осмотре, соответственно. Частота отмеченных осложнений в сравнении с результатами ранее проведенных исследований представлена в таблице 4.

Возможность склеральной фиксации ИОЛ в процессе хирургического лечения ЭХ при СМ можно рассматривать как альтернативу эндокапсулярной имплантации и в качестве первоначально планируемой операции, и при осложненном течении вмешательства, предполагавшего сохранение капсульного мешка [24, 77, 82]. Отмечено, что риск дислокации ИОЛ после склеральной фиксации при ЭХ на фоне СМ значительно выше, чем при применении аналогичной методики в случаях другой патологии хрусталика. Так, при сравнении отдаленных четырехлетних результатов имплантации ИОЛ с шовной

фиксацией к склере при СМ и в контрольной группе дислокация ИОЛ имела место в 30 и 6,5%, соответственно [82].

Таблица 4.

Частота потенциальных осложнений после склеральной фиксации ИОЛ при СМ по данным различных авторов.

	Sen et al. [100].	Luebke et al. [82]	Zheng et al. [116]	Kim et al. [77]
Дислокация ИОЛ	8.1	29.6	–	0
Отслойка сетчатки	4.1	14.8	5.1	0
«Захват» и деформация зрачка	20.5	–	–	24
Гемофтальм	1.3	0	0	0
Повышение внутриглазного давления	4.1	0	10.3	26.67

Условное промежуточное место между операциями ленсэктомии и ирригации-аспирации с сохранением капсульного мешка занимает технология интракапсулярной аспирации вещества хрусталика с последующим запланированным удалением капсулы. При проведении 18-и хирургических вмешательств по поводу ЭХ при СМ у 10-и пациентов в возрасте от 5-и до 33-х лет после роговичных разрезов последовательно выполняли передний круговой капсулорексис, бимануальную интракапсулярную ирригацию-аспирацию вещества хрусталика и удаление капсулы с помощью микрохирургического

пинцета. Акриловую ИОЛ с четырьмя гаптическими элементами фиксировали к склере. Средняя продолжительность наблюдения составила $57,5 \pm 14,2$ мес. При последнем осмотре среднее значение logMAR максимальной корригированной остроты зрения улучшилось с $0,45 \pm 0,29$ до $0,17 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), ни в одном случае не наблюдали снижения остроты зрения [112].

В серии исследований для удаления вещества хрусталика при СМ использовали технику ирригации-аспирации, а выбор способа фиксации ИОЛ, который существенно зависел от степени сохранности и расположения капсульного мешка, фактически осуществляли интраоперационно. В зависимости от сохранности капсульного мешка после применения техники ирригации-аспирации для удаления вещества хрусталика при ЭХ были использованы три варианта фиксации эластичных ИОЛ: смешанный (частично в капсульный мешок, частично в цилиарную борозду), внутрикапсульный и склеральный [19]. Дислокация ИОЛ в различные сроки наблюдения при указанных способах фиксации отмечена в 3-х, 6-и и 1-м случае, соответственно. В другом, близком по сути исследовании, проанализированы результаты 39-и операций: в 10-и случаях ИОЛ имплантировали эндокапсулярно, а в остальных 29-и – прибегали к склеральной или переднекамерной фиксации к радужке (линза «Artisan») вследствие различных дефектов капсулы хрусталика, ограничивающих возможности расположения ИОЛ в капсульном мешке [116]. По мнению авторов исследования при осложненном течении операции предпочтительным вариантом является применение переднекамерной ИОЛ.

Следует отметить, что возможности эндокапсулярного, наиболее физиологичного способа фиксации ИОЛ при ЭХ существенно расширились за счет интраоперационного применения различных устройств для поддержания стабильности и репозиции капсульного мешка – внутрикапсульных колец и сегментов (англ. capsular tension rings and segments, соответственно), а также ирис-ретрактов. Предлагаемые варианты факохирургии при ЭХ на фоне СМ, предполагающие эндокапсулярную фиксацию ИОЛ, включают следующие

основные этапы: тоннельный роговичный разрез, дополнительные парацентезы роговицы, передний круговой капсулорексис, ирригация-аспирация вещества хрусталика, репозиция капсульного мешка за счет имплантации и склеральной шовной фиксации внутрикапсульного кольца, эндокапсулярная имплантация ИОЛ [3, 34, 46, 47, 64, 95].

В ретроспективном сравнительном исследовании (35 глаз 51-го пациента) были проанализированы результаты трех хирургических подходов при ЭХ на фоне СМ к имплантации ИОЛ, включающих интрасклеральную, шовную склеральную и эндокапсулярную фиксацию с помощью капсульного кольца [57]. Существенных различий между тремя хирургическими подходами с точки зрения результатов и послеоперационных осложнений отмечено не было.

1.4 Заключение

СМ относится к наследственным заболеваниям соединительной ткани и сопровождается вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, затрагивая в первую очередь структуры сердечно-сосудистой системы и глаза. Как правило, основным предметом офтальмологического исследования при СМ является возможная ЭХ. Нарушение строения белка фибриллин-1 обуславливает изменения главным образом анатомического комплекса хрусталика (собственно хрусталик, циннова связка, цилиарное тело) и фиброзной оболочки. Характерный для СМ сдвиг в сторону миопии может длительное время быть единственным глазным проявлением. Обсуждается, что ЭХ можно рассматривать как критерий стадии продвинутой (англ. advanced stage) глазных проявлений СМ. В связи с этим, перспективы исследования глазных изменений могут быть связаны с внедрением в клиническую практику современных методов визуализации структур переднего сегмента глаза (УБМ, оптической когерентной томографии – ОКТ) и прижизненной оценки биомеханических свойств фиброзной

оболочки (двунаправленная пневмопланация роговицы) с целью оценки изменений анатомического комплекса и фиброзной оболочки.

Если основой патогенеза наиболее распространенного травматического варианта ЭХ является выраженное в различной степени повреждение зонулярного аппарата хрусталика, то при наследственно обусловленных ЭХ, связанных с системными нарушениями, смещение хрусталика происходит вследствие потери природной эластичности цинновой связки. На долю СМ, синдрома Вейля-Марчезани и гомоцистинурии приходится около 75% ЭХ, обусловленных системными заболеваниями. Типичность изменений положения хрусталика позволяет считать ЭХ при СМ одним из верификационных признаков основного заболевания.

Диагностика ЭХ нетравматического генеза в развитых стадиях не представляет затруднений и основана на биомикроскопии в условиях максимального мидриаза. В начальных стадиях процесса объективные сложности диагностики связаны с невозможностью визуализации экваториальной зоны хрусталика и зонулярного аппарата оптическими методами. В этих случаях мониторинг состояния хрусталика может осуществляться на основе различных биометрических показателей, получаемых с помощью УБМ.

Переход от традиционных способов оптической коррекции (очковых и контактных линз) индуцированных ЭХ рефракционных нарушений (миопии и астигматизма) к хирургическим методам лечения может быть продиктован как структурными, так и функциональными факторами. В первом случае – существенным изменением положения хрусталика, во втором – снижением максимальной корригированной остроты зрения, формированием хрусталикового астигматизма и амблиопии. Факохирургия при ЭХ (в том числе и при СМ) требует применения специальных подходов как в выборе метода удаления хрусталика, так и в вопросе фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ) – оптимального средства оптической коррекции афакии. В последнем случае

основополагающее значение имеет фактор наличия или отсутствия капсулы хрусталика. Данные литературы позволяют выделить три основных хирургических подхода в отношении капсулы: первичное удаление в процессе ленсэктомии, вторичное удаление после манипуляций в капсульном мешке по эвакуации вещества хрусталика, сохранение и репозиция за счет использования различных приемов.

В целом совершенствование технологий хирургического лечения ЭХ при СМ характеризуется переходом от полного удаления хрусталика (ленсэктомии) с различными вариантами внекапсульной фиксации ИОЛ к сохранению и репозиции капсульного мешка за счет применения внутрикапсульных колец с последующей эндокапсулярной фиксацией ИОЛ. Следует отметить, что отсутствие «плотного» ядра при ЭХ на фоне СМ исключает необходимость применения энергетической фактоэмульсификации в качестве основного технологического элемента удаления вещества хрусталика.

Выбор методики фиксации ИОЛ при ЭХ до сих пор остается обсуждаемым. Преимущества фиксации ИОЛ к радужке, обусловленные относительной простотой выполнения, в определенной степени нивелируются необходимостью интраоперационного расширения разреза и потенциальными послеоперационными осложнениями (ирит, повышение внутриглазного давления, отложение пигмента на ИОЛ). При препупиллярной фиксации кроме этого возможны прогрессирующие потери клеток заднего эпителия роговицы. Наконец, следует учитывать, что одним из проявлений СМ является гипоплазия радужки.

Склеральную фиксацию ИОЛ считают классическим подходом к интраокулярной коррекции при ЭХ, главным образом, из-за расположения ИОЛ, близком к физиологическому. К характерным осложнениям этого вида фиксации, как правило, требующего выполнения передней витректомии, следует отнести кровоизлияния в стекловидное тело, нарушения продукции водянистой влаги, наклон и децентрацию линзы, рефракционные ошибки. Совершенствование

методики направлено на упрощение методики проведения фиксирующих швов и использования эластичных ИОЛ.

Эндокапсулярная фиксация ИОЛ при ЭХ возможна при сохранении и репозиции капсульного мешка за счет имплантации внутрикапсульных колец различных модификаций, при выраженной эктопии дополняемой фиксацией к склере в различных вариантах.

Учитывая возраст пациентов с наследственно обусловленными вариантами ЭХ, в котором выполняются хирургические вмешательства (первые десятилетия жизни), независимо от методики имплантации актуальным является вопрос потенциальной стабильности положения ИОЛ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Решение поставленной в работе задачи предполагало выполнение двух последовательных этапов. На первом этапе для проведения сравнительных исследований были сформированы две группы: в основную – были включены 19 пациентов (38 глаз) с верифицированным диагнозом СМ, а в контрольную – 24 пациента (48 глаз) с миопией различной степени. Сформированные группы с одной стороны были стандартизированы по возрасту пациентов (средние показатели 21,0 [12,5; 35,75] и 26,0 [22,25; 27,50] лет, соответственно), а с другой по значениям ПЗО ($25,24 \pm 1,90$ и $25,68 \pm 1,82$ мм, соответственно). Поскольку основная задача исследования была связана с оценкой влияния именно СМ на состояние фиброзной оболочки, выбранные критерии формирования групп, могли нивелировать потенциальное влияние на результаты сравнения факторов, связанных с возрастными изменениями фиброзной оболочки и непосредственным увеличением ПЗО.

На втором этапе результаты, полученные при СМ, были проанализированы в двух подгруппах в зависимости от отсутствия или наличия признаков ЭХ – визуализации края хрусталика по данным биомикроскопического исследования в условиях мидриаза (22 и 16 глаз соответственно, рисунок 2). При проведении сравнительной оценки состояния фиброзной оболочки в указанных подгруппах исходили из предположения, что наличие эктопии хрусталика можно считать условным показателем выраженности глазных проявлений СМ.

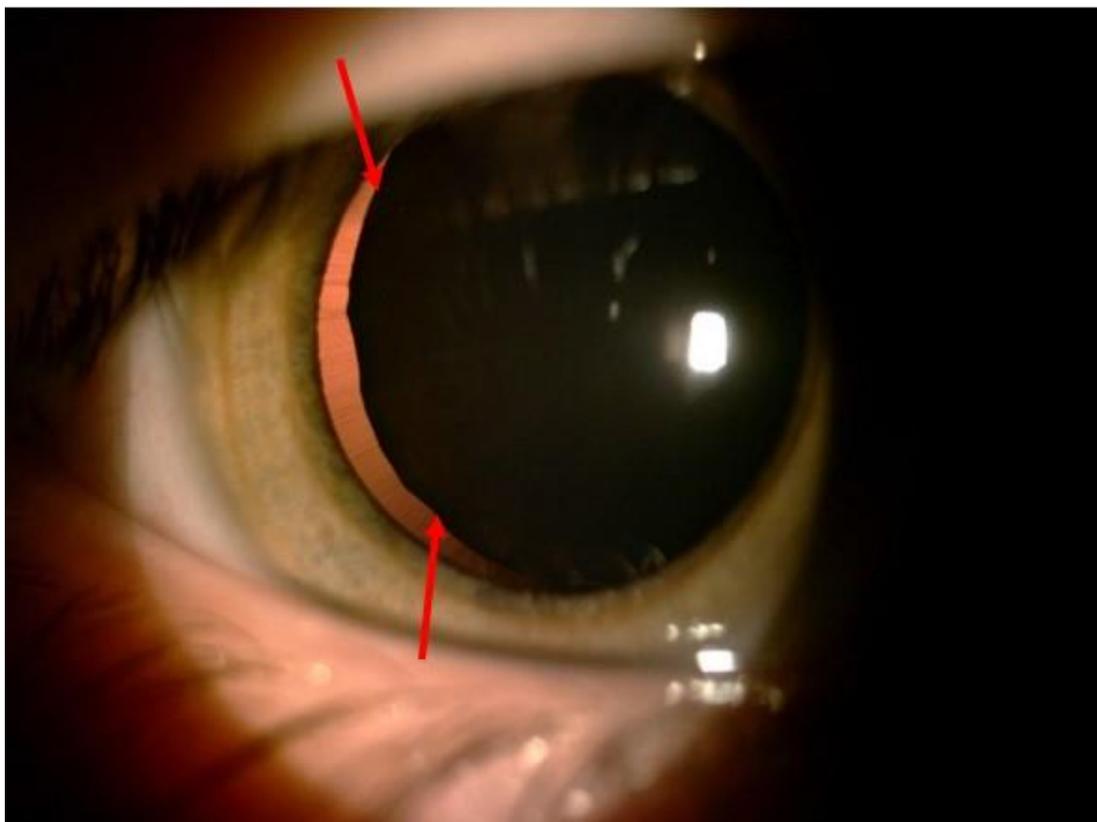


Рисунок 2. Биомикроскопический признак эктопии хрусталика при СМ: в условиях мидриаза визуализирован экватор хрусталика (отмечен стрелками).

СМ у пациентов основной группы был подтвержден как данными генетического обследования или семейного анамнеза, так и наличием характерных для этого заболевания общих нарушений (аневризма или расслоение аорты, ЭХ). Все пациенты находились под наблюдением генетика и кардиолога.

Критериями исключения из основной и контрольной групп являлись: наличие острых или хронических воспалительных процессов структур глазного яблока, ранее перенесенные офтальмологические операции.

Работа выполнена на базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М. М. Краснова». Все участники исследования были проинформированы о сути исследования и дали письменное согласие на участие, а также на использование полученной информации в научно-практических целях.

2.2 Методы исследования

Для диагностики и оценки коррекции индуцированных рефракционных нарушений в исследуемых группах проводили комплекс стандартных методов исследования, оценивая вид клинической рефракции, максимальную корригированную остроту зрения, наличие или отсутствие признаков ЭХ:

- рефрактометрия и стандартная кератометрия (автокераторефрактометр RK-F1 Full Auto Ref-Keratometer, Canon);
- визометрия по оптотипам со 100% контрастностью со сфероцилиндрической коррекцией;
- биомикроскопия переднего сегмента глаза в условиях мидриаза (щелевая лампа SL-1E, Topcon)
- офтальмоскопия с помощью щелевой лампы и фундус линзы 78 диоптрии фирмы Ocular (США)

А также, для структурно-функциональной оценки состояния фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика использовали комплекс специальных современных методов:

- Топографическая кератометрия (рисунок 3) – определение рефракции и радиуса кривизны в центральной зоне роговицы и одного из индексов кератоконуса: (англ. keratoconus index – KI), прибор Pentacam (Oculus)

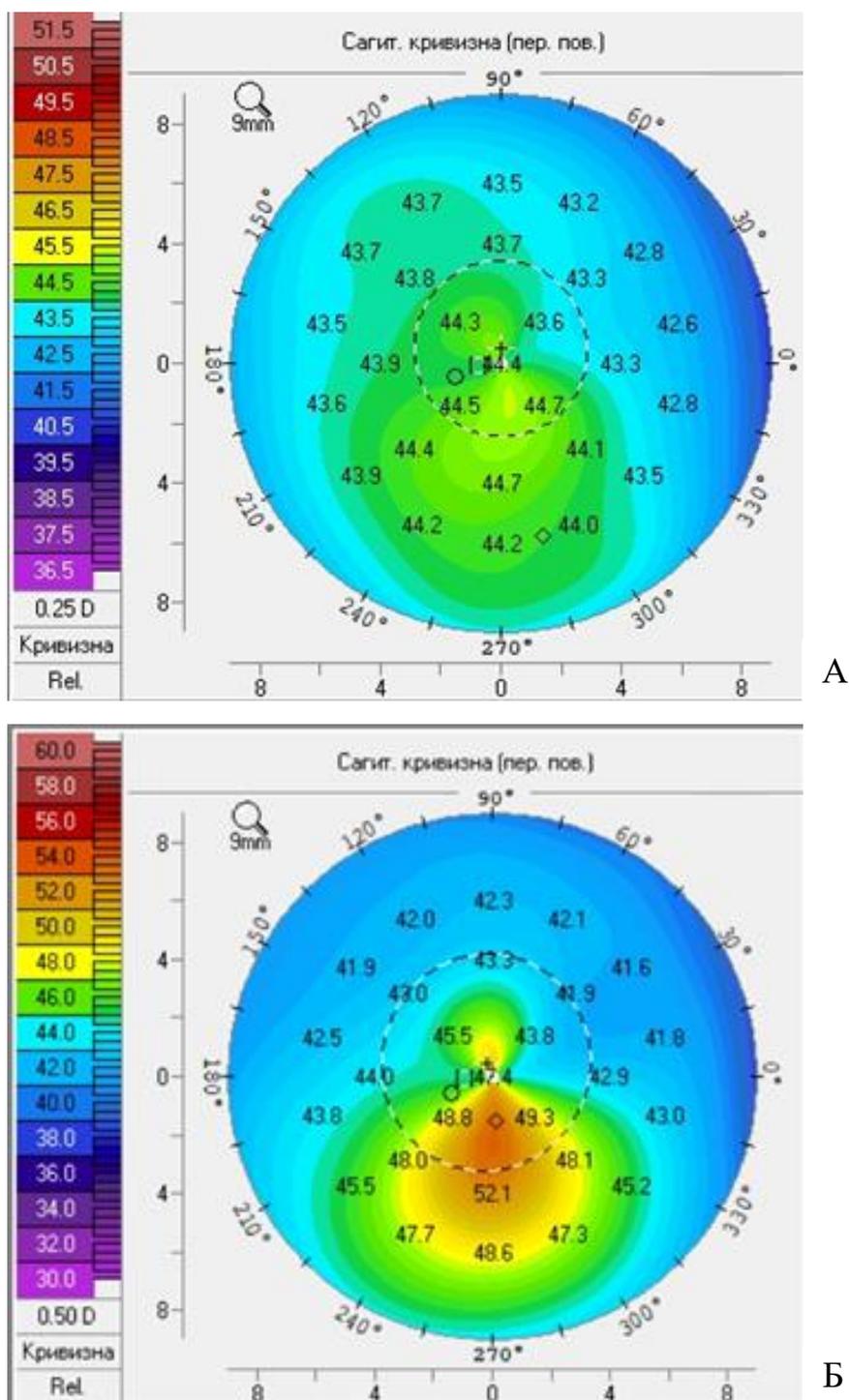


Рисунок 3. Результаты топографической кератометрии: топографические карты рефракции при «регулярной» роговице (А) и кератоконусе (Б).

- ОКТ – определение толщины роговицы в центральной зоне, склеры в 2,0 мм от лимба, величины ПЗО (прибор Revo NX Optopol Technology)

Прибор позволяет получать изображения структур переднего сегмента глаза с помощью специальной насадки для сканирования переднего сегмента. Устройство производит световой лазерный луч, который фокусируется на структурах глаза и затем интерферометрически анализируется устройством, эти данные обрабатываются компьютером, чтобы получить изображения поперечного сечения структур глаза. Результаты анализа отображаются на картах, роговичных сетках и таблицах (рисунок 4).

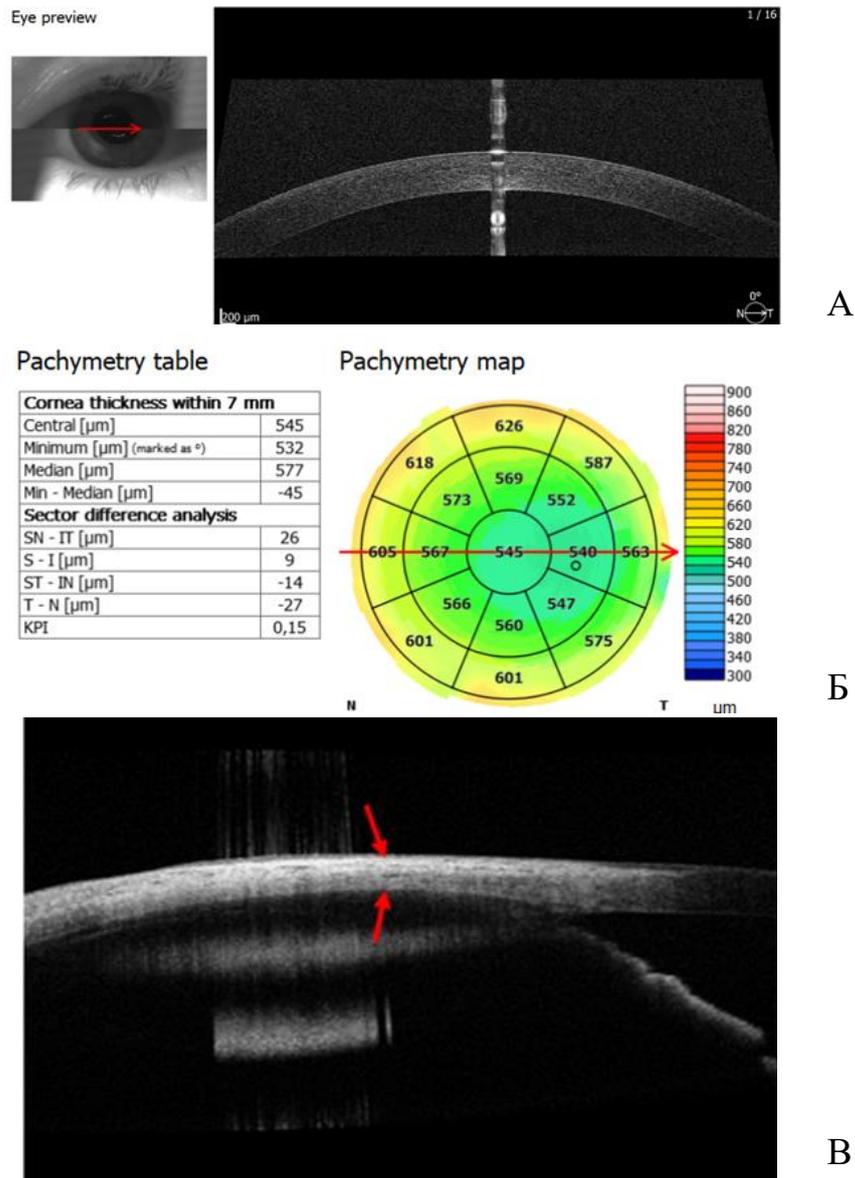


Рисунок 4. Результаты ОКТ переднего сегмента: А – ОКТ-скан роговицы; Б – отображение результатов измерения толщины роговицы; В – зона измерения толщины склеры (указана стрелками).

- Двухнаправленная пневмоапланция роговицы – определение фактора резистентности роговицы, корнеального гистерезиса, а также роговично-компенсированного внутриглазного давления (прибор Ocular Response Analyzer – ORA, Reichart).

Результаты исследования были представлены в виде корнеограмм и значений измеряемых параметров. Для точности полученных данных на каждом глазу проводили не менее трех измерений (рисунок 5).

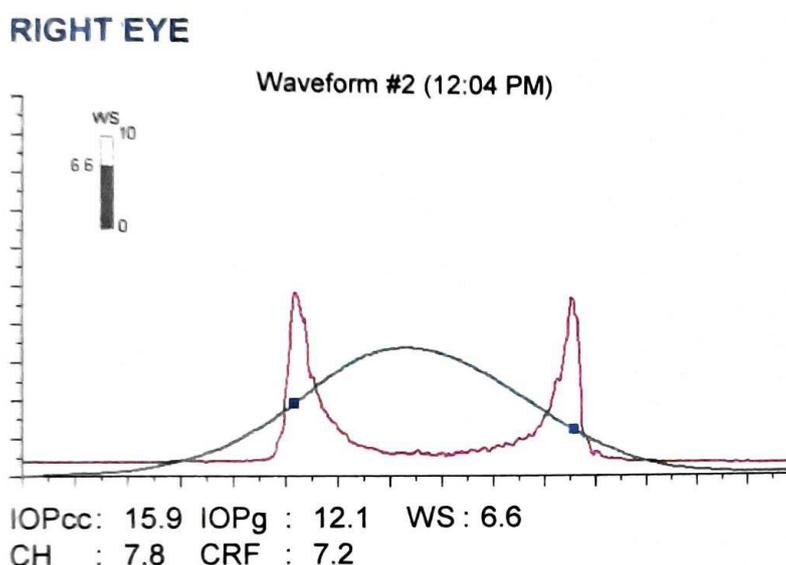


Рисунок 5. Корнеограмма, полученная в результате двухнаправленной пневмоапланации роговицы.

IOPcc (Corneal-Compensated Intraocular Pressure) – роговично-компенсированное внутриглазное давление; IOPg (англ. Goldmann-Correlated Intraocular Pressure) – внутриглазное давление по Гольдману; CH (англ. Corneal Hysteresis) – корнеальный гистерезис; CRF (англ. Corneal Resistance Factor) – фактор резистентности роговицы; WS (англ. waveform score) – показатель, отражающий качество исследования.

- УБМ – определение различных биометрических показателей структур, связанных с анатомическим комплексом хрусталика: толщина и диаметр хрусталика, угол «радужка-хрусталик», протяженность контакта «радужка-хрусталик», глубина задней камеры, протяженность волокон цинновой связки, толщина цилиарного тела, склеро-цилиарный угол (прибор Aviso Quantel Medical) (таблица 5, рисунок 6, 7) [15, 27, 71, 88].

Таблица 5

Общая характеристика использованных в исследовании
показателей, полученных на основе УБМ

Показатель (ед. изм.)	Принцип определения	Обозначение на рисунке 6
Толщина хрусталика (мм)	Расстояние между передней и задней поверхностью в центральной зоне	--
Соотношение толщины хрусталика и величины ПЗО (англ. LAF – lens axial length factor)	Расчет по формуле: $LAF = \frac{LT}{AL} \times 10$, где LAF – искомое соотношение, LT – толщина хрусталика, AL – величина ПЗО	--
Диаметр хрусталика в вертикальном и горизонтальном меридианах (мм)	Максимальное расстояние между противоположными точками экватора	--
Угол «радужка-хрусталик» (англ. ILA – iris-lens angle, градусы)*	Условный угол, одна сторона которого соответствует задней поверхности радужки, а другая – касательной по передней поверхности хрусталика	7

Таблица 5 (продолжение)

Показатель (ед. изм.)	Принцип определения	Обозначение на рисунке 6
Протяженность контакта «радужка-хрусталик» (англ. iris-lens contact distance, мм)*	Отрезок соприкосновения задней поверхности радужки и передней поверхности хрусталика	8
Глубина задней камеры (мм)	Расстояние, между задней поверхностью радужки и первым визуализируемым волокном цинновой связки	9
Протяженность волокон цинновой связки или дистанция «цилиарные отростки-экватор хрусталика»** (мм)	Кратчайшее расстояние от верхушки цилиарных отростков до экватора хрусталика вдоль волокна	10
Толщина цилиарного тела (мм)	Максимальное расстояние, соответствующее перпендикуляру от основания цилиарных отростков к склере	11
Склеро-цилиарный угол (градусы)	Угол, образованный условными линиями, проходящими по касательной к склере и оси отростчатой части цилиарного тела.	12

* показатели, косвенно отражающие изменение кривизны передней поверхности хрусталика – увеличение кривизны (уменьшение радиуса) сопровождается увеличением угла и уменьшением протяженности контакта «радужка-хрусталик»

** кроме этого использовали качественные характеристики цинновой связки: целостность и наличие отрывов ее волокон

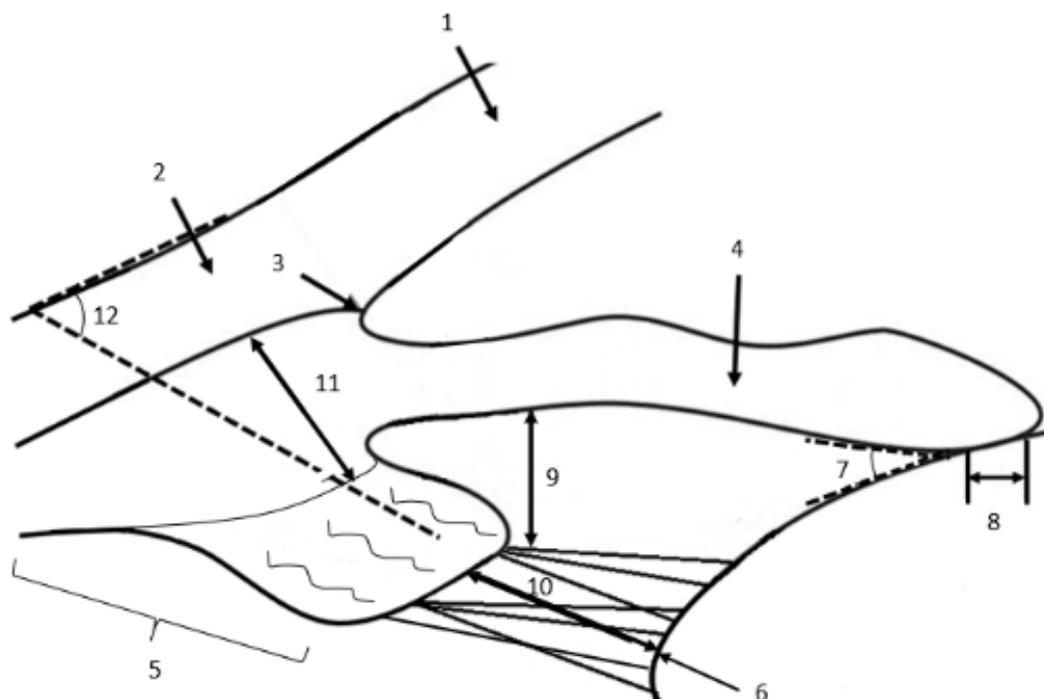


Рисунок 6. Схема, отражающая принцип определения различных УБМ-показателей.

1 – роговица; 2 – склера; 3 – склеральная шпора; 4 – радужка; 5 – цилиарное тело; 6 – экватор хрусталика; 7 – угол «радужка-хрусталик»; 8 – протяженность контакта «радужка-хрусталик»; 9 – глубина задней камеры; 10 – дистанция «цилиарные отростки-экватор хрусталика»; 11 – максимальная толщина цилиарного тела; 12 – склеро-цилиарный угол.

Основной принцип получения изображений при УБМ базируется на общих законах диагностических ультразвуковых исследований: при прохождении ультразвуковых волн через структуры глаза часть этих волн отражается и возвращается обратно к источнику излучения как отраженная волна, преобразуясь далее в электрический эхосигнал, формирующий двухмерное изображение. В сравнении с классическим В-сканированием УБМ обладает более высокой частотой сканирования и разрешающей способностью, но при этом меньшей глубиной проникновения ультразвуковой волны, тем самым обеспечивая возможность качественной визуализации только структур переднего сегмента

глаза (угла передней камеры, иридо-цилиарной зоны, области зубчатой линии, связочно-капсулярного аппарата хрусталика) и анализа их анатомических взаимоотношений.

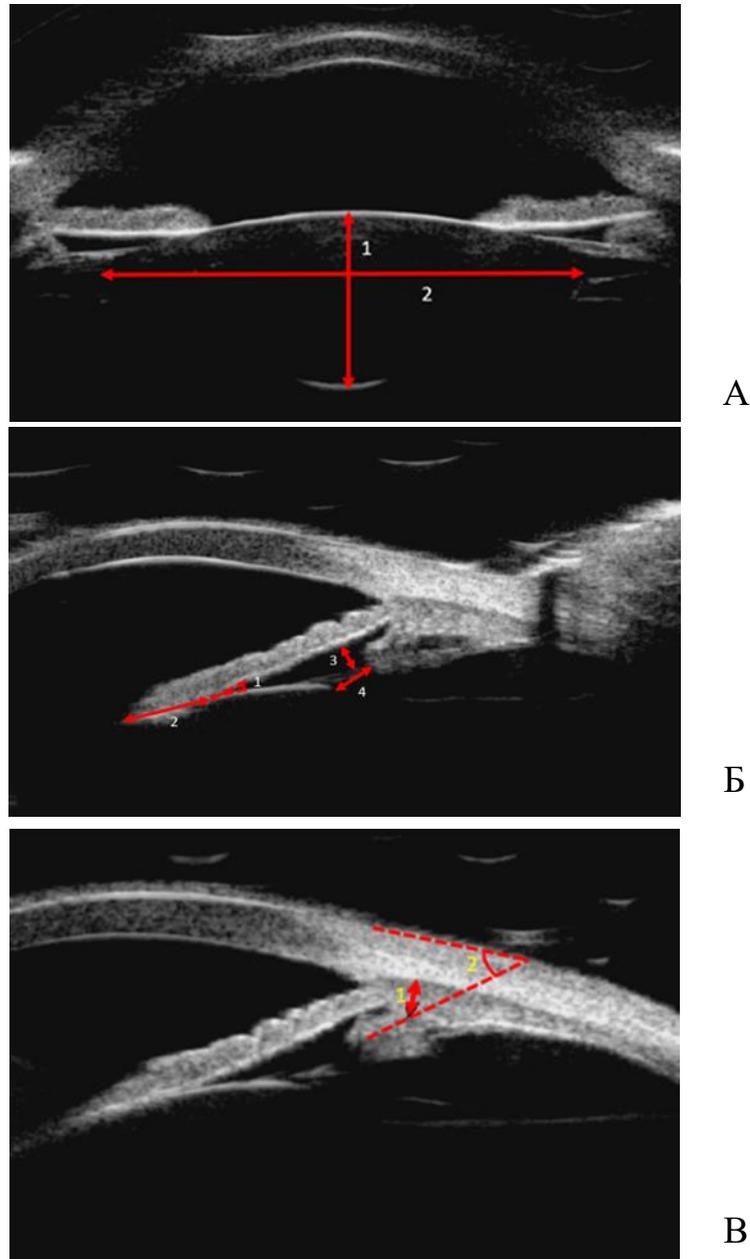


Рисунок 7. Биометрические показатели, определяемые с помощью УБМ-изображений структур переднего сегмента глаза:

А: 1 – толщина хрусталика, 2 – диаметр хрусталика;

Б: 1 – угол «радужка-хрусталик», 2 – протяженность контакта «радужка-хрусталик», 3 – глубина задней камеры, 4 – дистанция «цилиарные отростки-экватор хрусталика»;

В: 1 – толщина цилиарного тела, 2 – склеро-цилиарный угол.

Для УБМ использовали ультразвуковой линейный датчик с частотой сканирования 50 МГц. Сканирование проводили в положении пациента лежа на спине при дневном освещении на фоне местной инстилляционной анестезии, контактным способом с помощью специальной насадки на датчик, заполненной иммерсионной средой (дистиллированная вода). При анализе результатов из серии двухмерных снимков для повышения точности измерения выбирали наиболее информативные изображения, каждый показатель измеряли трижды и учитывали средний результат. В зависимости от зоны интереса и потенциальной выраженности изменений проводили аксиальное (обзорное), тангенциальное и меридианальное сканирование в 4-х (наружном, внутреннем, верхнем, нижнем) или 2-х (верхнем и нижнем) сегментах (рисунок 8). Корректируя в настройках величину т.н. коэффициента общего усиления (Gain), изменяли уровень интенсивности принимаемого эхосигнала – увеличение уровня усиления сигнала способствовало улучшению качества изображений слабо визуализируемых структур, в частности волокон цинновой связки (рисунок 9).

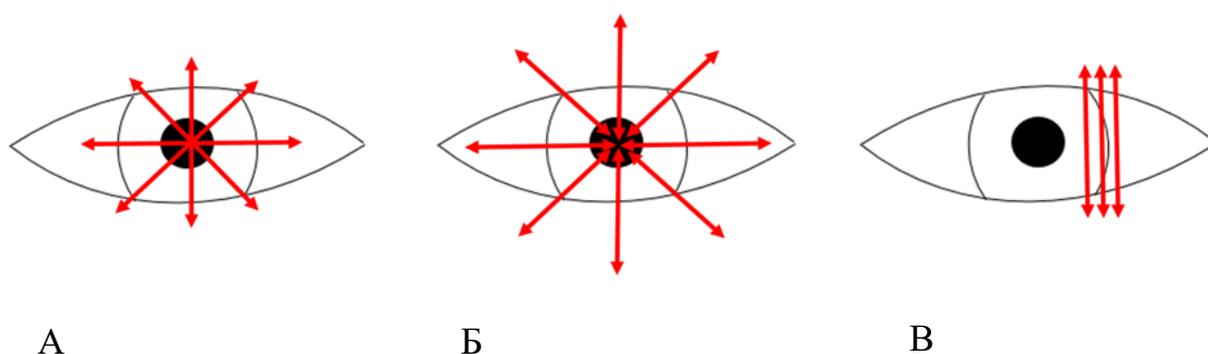
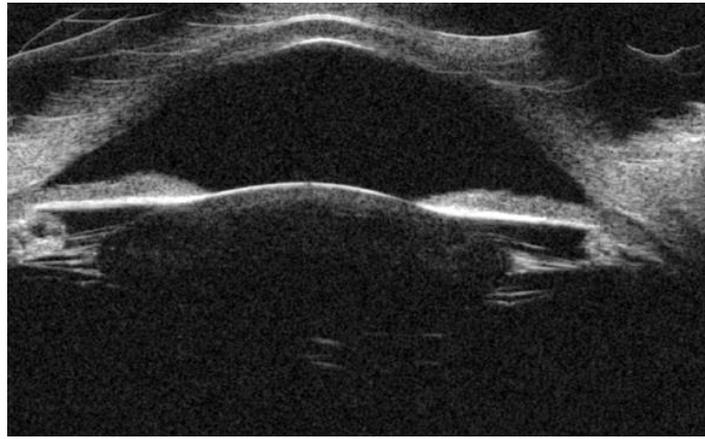
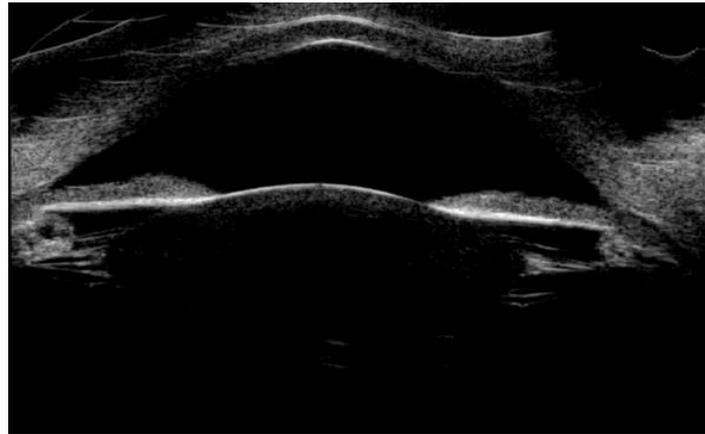


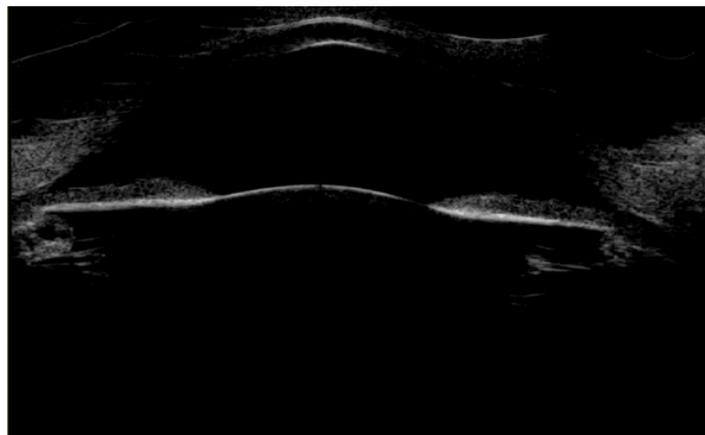
Рисунок 8. Схема, отражающая зоны сканирования при выполнении УБМ: А – аксиальное (обзорное), Б – меридианальное, В – тангенциальное.



А



Б



В

Рисунок 9. Результаты визуализации волокон зинновой связки при различном значении коэффициента общего усиления: А, Б, В – 110, 100 и 90 Gain соответственно (объяснение в тексте).

При назначении традиционных методов коррекции (очков и контактных линз) использовались общепринятые методики: субъективное определение сферического и цилиндрического компонентов рефракции, силовая и осевая пробы с кросс-цилиндром, дуохромный тест, оценивали посадку, центрацию, подвижность контактной линзы.

В качестве хирургического метода лечения использовали микроинвазивную операцию, включающую факоаспирацию, репозицию капсульного мешка и эндокапсулярную имплантацию ИОЛ.

2.3 Методы статистической обработки информации

Накопление, систематизация и статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM Corporation). При нормальном распределении выборок для оценки количественных параметров вычисляли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при сравнении независимых групп использовали Т-критерий Стьюдента. При распределении отличном от нормального показатели описывались через медиану и 1-3 квартиль ($Me [Q1; Q3]$), а для анализа независимых групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка изменений фиброзной оболочки при синдроме Марфана

В таблице 6 приведены средние базисные офтальмологические показатели, полученные в контрольной и основной группах; в таблице 7 – результаты оценки структурно-функциональных показателей фиброзной оболочки в указанных группах, а также в подгруппах 1 и 2 при отсутствии и наличии признаков эктопии хрусталика на фоне СМ.

Таблица 6.

Средние величины базисных офтальмологических показателей
($M \pm SD$; $Me [Q1; Q3]$).

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
ПЗО, мм	25,68 \pm 1,82	25,24 \pm 1,90	0,441
Сферический компонент рефракции, дптр	(-) 5,25 [- 7,94; - 3,37]	(-) 4,25 [-9,00; -2,37]	0,957
Астигматический компонент клинической рефракции, дптр	1,00 [1,50; 0,50]	2,12 [3,00; 1,00]	0,012 *
Астигматический компонент рефракции роговицы, дптр	1,31 [1,96; 1,12]	1,75 [2,53; 1,00]	0,447
МКОЗ	1,00 [0,96; 1,00]	0,80 [0,40; 1,00]	0,001 *

* критерий Манна-Уитни, разница статистически достоверна ($p < 0,05$)

На фоне отсутствия существенных различий в величине ПЗО и сферического компонента рефракции в основной и контрольной группах

отмечены достоверное превалирование астигматического компонента на 1,12 дптр ($p=0,012$) и уменьшение МКОЗ в основной группе на 0,2 ($p=0,001$) т.е. при СМ (таблица 6).

Кроме этого, обращает на себя внимание разница в показателях общего (клинического) и роговичного астигматизма: в контрольной группе имело место превалирование второго показателя, а в основной – наоборот, первого. Значение роговично-компенсированного внутриглазного давления в основной группе в среднем составило $15,56 \pm 1,96$ мм. рт. ст., коэффициент биомеханического напряжения во всех случаях исследования основной группы был $< 1,0$ и в среднем составил 0,78, что косвенно подтверждает удовлетворительную компенсацию внутриглазного давления.

Средняя величина ПЗО при отсутствии и наличии ЭХ (подгруппа 1 и 2) составила $25,82 \pm 1,61$ и $24,71 \pm 2,02$ мм соответственно. Каких-либо четких закономерностей зависимости проанализированных в настоящем исследовании структурных изменений фиброзной оболочки от наличия или отсутствия эктопии хрусталика выявлено не было.

При анализе результатов топографической кератометрии ни в одном случае ожидаемо не было отмечено изменений уровня индекса КИ, характерного для кератоконуса. При СМ отмечено статистически значимое увеличение радиуса кривизны и уменьшение рефракции роговицы в центральной зоне по сравнению аналогичными показателями в контрольной группе (в среднем на 0,46 мм и 2,40 дптр, соответственно, $p \leq 0,001$), что в целом свидетельствовало о тенденции к уплощению роговицы (рисунок 10). Какой-либо зависимости выявленной тенденции уплощения роговицы при СМ от наличия или отсутствия эктопии хрусталика выявлено не было.

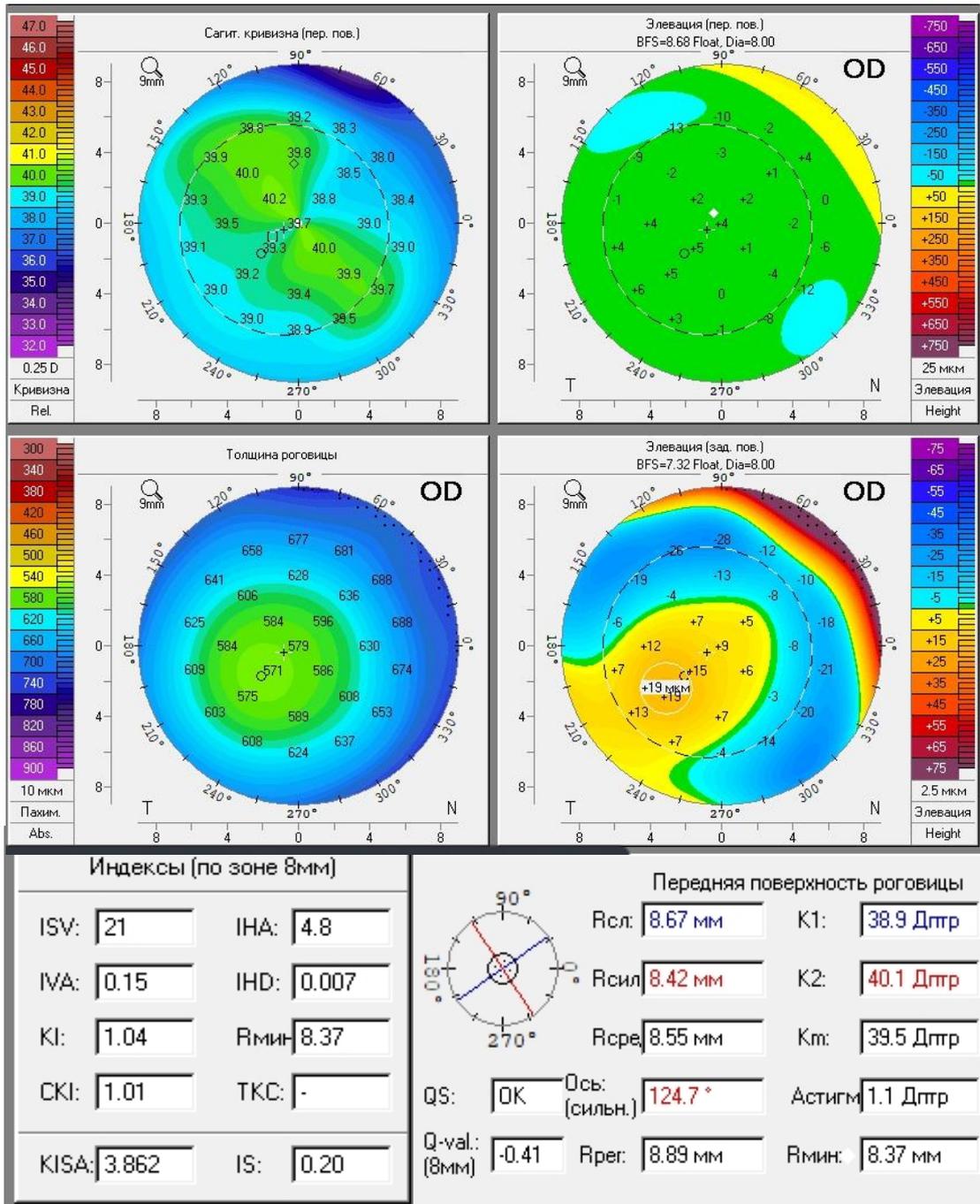


Рисунок 10. Результаты топографической кератометрии при СМ (объяснение в тексте).

Таблица 7.

Средние структурно-функциональные показатели фиброзной оболочки ($M \pm SD$;
 $Me [Q1; Q3]$).

Группы	Возраст, лет	ПЗО, мм	Средний радиус кривизны главных меридианов роговицы, мм	Средняя рефракция главных меридианов роговицы, дптр	Центральная толщина роговицы, мкм	Толщина склеры, мкм	Корнеальный гистерезис, мм.рт.ст	Фактор резистентности роговицы, мм.рт.ст
Контрольная группа	26,00 [22,25; 27,50]	25,68 $\pm 1,82$	7,79 $\pm 0,34$	43,33 $\pm 1,88$	530,79 $\pm 30,66$	620,5 $\pm 39,71$	10,15 $\pm 1,94$	9,95 $\pm 2,17$
Основная группа	21,00 [12,50; 35,75]	25,24 $\pm 1,90$	8,25 $\pm 0,31$	40,93 $\pm 1,53$	523,26 $\pm 33,09$	545,45 $\pm 56,49$	10,96 $\pm 1,64$	10,94 $\pm 1,79$
P	0,508	0,441	0,001*	$\leq 0,001*$	0,467	$\leq 0,001*$	0,189	0,144
Подгруппа 1	29,00 [10,00; 38,00]	25,82 $\pm 1,61$	8,21 $\pm 0,26$	41,15 $\pm 1,33$	516,5 $\pm 28,07$	547,50 $\pm 57,45$	10,64 $\pm 1,71$	10,55 $\pm 2,03$
Подгруппа 2	21,00 [13,00; 31,00]	24,71 $\pm 2,02$	8,31 $\pm 0,34$	40,78 $\pm 1,70$	530,41 $\pm 37,20$	542,90 $\pm 57,20$	11,33 $\pm 1,53$	11,40 $\pm 1,37$
P	0,733	0,093	0,325	0,434	0,219	0,819	0,208	0,104

* критерий Манна-Уитни, разница статистически достоверна ($p < 0,05$)

Достоверных различий в значениях центральной толщины роговицы не отмечено: в основной группе этот показатель составил $523,26 \pm 33,09$ мкм; в контрольной – $530,79 \pm 30,66$ мкм ($p = 0,467$); в подгруппе 1 – $516,50 \pm 28,07$ мкм; в подгруппе 2 – $530,41 \pm 37,20$ мкм ($p = 0,219$), соответственно. В то же время при СМ отмечено достоверное уменьшение толщины склеры в лимбальной зоне по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($545,45 \pm 56,49$ и $620,58 \pm 39,71$ мкм, соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 11, таблица 7).

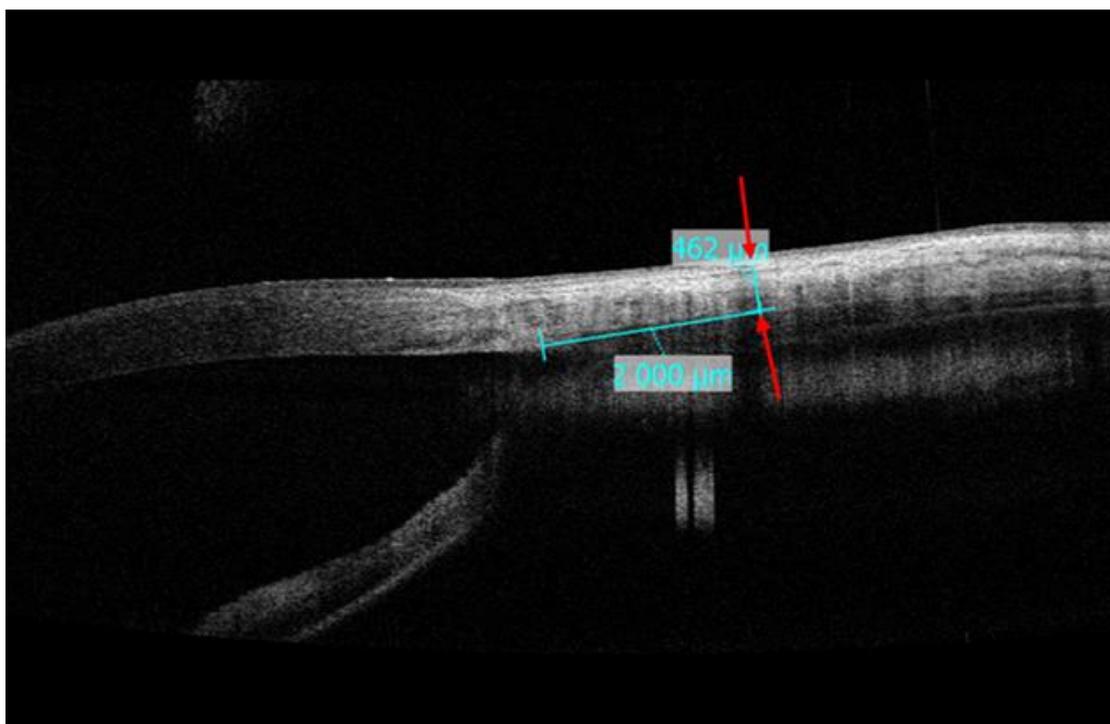


Рисунок 11. Результаты измерения толщины склеры с помощью ОКТ у пациента с СМ.

Статистически значимых изменений роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы при СМ выявлено не было: в основной группе значение роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы в среднем составило соответственно: $10,96 \pm 1,64$ и $10,94 \pm 1,79$ мм рт. ст., при этом в контрольной группе $10,15 \pm 1,94$ и $9,95 \pm 2,17$ ($p=0,189$, $p=0,144$).

3.2 Оценка изменений анатомического комплекса хрусталика при синдроме Марфана

Результаты исследований представлены в таблице 8 и 9.

В соответствии с обозначенным выше алгоритмом УБМ для оценки изменений анатомического комплекса хрусталика использовали следующие показатели: толщина и диаметр хрусталика, угол «радужка-хрусталик», протяженность контакта «радужка-хрусталик», глубина задней камеры, протяженность волокон цинновой связки, толщина цилиарного тела, склеро-цилиарный угол.

Таблица 8

УБМ-показатели в основной и контрольной группах, Ме [Q1; Q3]

Группы	Толщина хрусталика, мм	Диаметр хрусталика в двух меридианах, мм		Соотношение толщины хрусталика к величине ПЗО	Угол «радужка-хрусталик» в различных сегментах, градусы				Протяженность контакта радужки с хрусталиком в различных сегментах, мм				Глубина задней камеры в различных сегментах, мм		Протяженность волокон цинновой связки в различных сегментах, мм				Максимальная толщина цилиарного тела в различных сегментах, мм		Склероцилиарный угол в различных сегментах, градусы	
		горизонтальный	вертикальный		наружный	внутренний	верхний	нижний	наружный	внутренний	верхний	нижний	верхний	нижний	наружный	внутренний	верхний	нижний	верхний	нижний	верхний	нижний
Контрольная группа	3,45 [3,25; 3,50]	9,66 [9,32; 10,04]	9,67 [9,29; 10,13]	1,36 [1,21; 1,43]	17,10 [16,07; 18,25]	17,55 [16,40; 18,37]	17,10 [15,30; 18,30]	17,50 [15,65; 19,55]	0,80 [0,64; 1,06]	0,70 [0,60; 0,93]	0,92 [0,82; 1,08]	1,03 [0,73; 1,39]	0,52 [0,47; 0,65]	0,56 [0,43; 0,64]	0,68 [0,59; 0,91]	0,64 [0,56; 0,73]	0,66 [0,57; 0,76]	0,79 [0,69; 0,87]	0,66 [0,62; 0,68]	0,67 [0,64; 0,71]	45,5 [37,67; 48,82]	40,85 [35,45; 43,92]
Основная группа	3,92 [3,70; 4,20]	9,14 [8,70; 9,39]	8,90 [8,09; 9,27]	1,51 [1,37; 1,70]	24,7 [20,02; 42,90]	23,75 [20,02; 28,35]	19,30 [17,45; 21,20]	30,40 [21,60; 64,10]	0,36 [0,07; 0,71]	0,61 [0,50; 0,90]	0,91 [0,48; 1,09]	0,46 [0,00; 0,77]	0,71 [0,64; 0,88]	0,66 [0,56; 0,82]	1,75 [1,13; 2,49]	1,36 [1,07; 1,86]	1,11 [0,86; 1,33]	2,19 [1,31; 3,52]	0,50 [0,43; 0,56]	0,50 [0,45; 0,57]	78,35 [46,42; 111,67]	87,5 [53,10; 118,85]
p	≤0,001 *	≤0,001 *	≤0,001 *	0,001* *	≤0,001 *	≤0,001 *	0,009* *	≤0,001 *	0,004* *	0,313	0,400	≤0,001 *	0,006* *	0,069	≤0,001 *	≤0,001 *	≤0,001 *	≤0,001 *	≤0,001* *	≤0,001 *	0,001* *	≤0,001 *

* Критерий Манна-Уитни, разница статистически достоверна (p<0,05)

Таблица 9

УБМ-показатели в подгруппах 1 и 2, Me [Q1; Q3]

Группы	Толщина хрусталика, мм	Диаметр хрусталика в двух меридианах, мм		Соотношение толщины хрусталика к величине ПЗО	Угол «радужка-хрусталик» в различных сегментах, градусы				Протяженность контакта радужки с хрусталиком в различных сегментах, мм				Глубина задней камеры в различных сегментах, мм		Протяженность волокон цинновой связки в различных сегментах, мм				Максимальная толщина цилиарного тела в различных сегментах, мм		Склероцилиарный угол в различных сегментах, градусы	
		горизонтальный	вертикальный		наружный	внутренний	верхний	нижний	наружный	внутренний	верхний	нижний	верхний	нижний	наружный	внутренний	верхний	нижний	верхний	нижний	верхний	нижний
Подгруппа 1	3,91 [3,67; 4,21]	9,33 [9,15; 9,44]	9,15 [8,92; 9,35]	1,46 [1,32; 1,66]	21,15 [17,10; 22,82]	23,00 [17,12; 24,97]	18,95 [17,85; 19,99]	24,30 [17,47; 28,07]	0,60 [0,38; 1,08]	0,75 [0,54; 1,02]	0,91 [0,46; 1,00]	0,58 [0,42; 0,87]	0,68 [0,49; 0,79]	0,64 [0,56; 0,74]	1,24 [0,88; 1,56]	1,12 [0,86; 1,42]	1,01 [0,71; 1,33]	1,56 [1,05; 2,02]	0,56 [0,52; 0,66]	0,58 [0,50; 0,63]	47,15 [43,47; 88,22]	54,6 [39,80; 85,88]
Подгруппа 2	4,01 [3,80; 4,25]	8,64 [8,47; 9,93]	7,99 [6,99; 8,45]	1,60 [1,46; 1,71]	45,60 [33,60; 77,50]	27,90 [20,17; 35,00]	19,85 [15,97; 43,97]	69,00 [42,35; 97,85]	0,05 [0,00; 0,20]	0,56 [0,00; 0,69]	0,89 [0,38; 1,53]	0,00 [0,00; 0,26]	0,82 [0,68; 0,97]	0,71 [0,46; 0,97]	2,60 [2,07; 3,09]	1,84 [1,25; 2,03]	1,14 [0,97; 1,82]	3,62 [2,79; 4,52]	0,46 [0,40; 0,50]	0,46 [0,43; 0,51]	98,00 [74,37; 116,20]	113,6 [86,90; 122,55]
p	0,371	≤0,001*	≤0,001*	0,108	0,001*	0,142	0,573	0,001*	0,001*	0,142	0,573	0,013*	0,082	0,482	≤0,001*	0,003*	0,231	≤0,001*	0,001*	0,007*	0,015*	0,007*

* Критерий Манна-Уитни, разница статистически достоверна (p<0,05)

При СМ (основная группа) отмечено достоверное увеличение толщины и уменьшение диаметра хрусталика по сравнению с аналогичными данными, полученными в контрольной группе в среднем на 0,47 и 0,52 мм, соответственно ($p \leq 0,001$). Эти изменения имели тенденцию к усилению при наличии биомикроскопических признаков ЭХ (подгруппа 2) с более значимым уменьшением его диаметра. Подобные изменения теоретически должны индуцировать усиление «выпуклости» поверхности хрусталика за счет уменьшения радиуса кривизны и, как следствие, увеличение преломляющей силы. Косвенным подтверждением подобных изменений хрусталика при СМ явилось существенное увеличение угла «радужка-хрусталик» и уменьшение протяженности контакта «радужка-хрусталик» практически во всех сегментах и выраженная в различной степени тенденция к увеличению глубины задней камеры. Рисунок 12 и 13 наглядно иллюстрируют описанные изменения.

Соотношение толщины хрусталика к величине переднезадней оси, косвенно характеризующее «вклад» того или иного показателя в формирование клинической рефракции, было статистически значимо увеличено в основной группе по сравнению с аналогичным показателем, полученным контрольной группой и в среднем составило 1,51 и 1,36, соответственно ($p=0,001$).

Выявленные изменения формы хрусталика (рисунок 12, 13) при СМ непосредственным образом связаны с нарушениями «нормальной» структуры цинновой связки. Увеличение дистанции «цилиарные отростки-экватор хрусталика» (т.е. фактически протяженности цинновой связки) в основной группе было статистически значимым во всех четырех исследуемых сегментах (нижнем, наружном, внутреннем, верхнем) и в среднем превышало аналогичные показатели, полученные в контрольной группе на 1,4; 1,07; 0,72 и 0,45 мм, соответственно ($p \leq 0,001$). На фоне СМ увеличение протяженности цинновой связки ожидаемо было более выраженным при наличии биомикроскопических признаков ЭХ, особенно в нижнем и наружном сегментах.

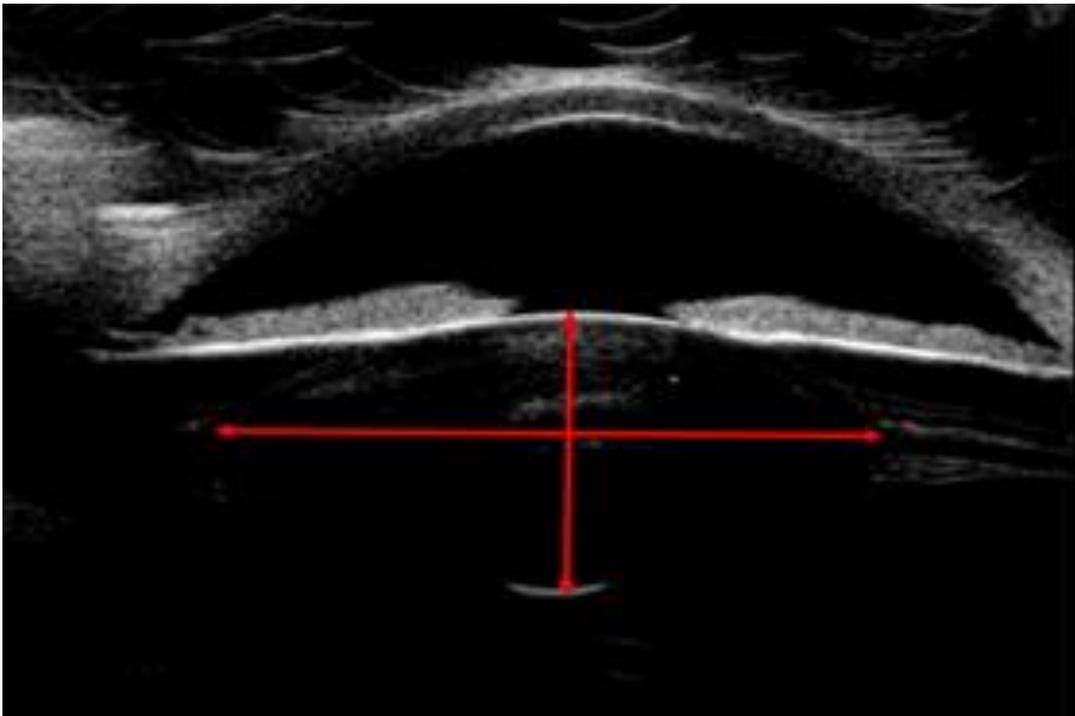
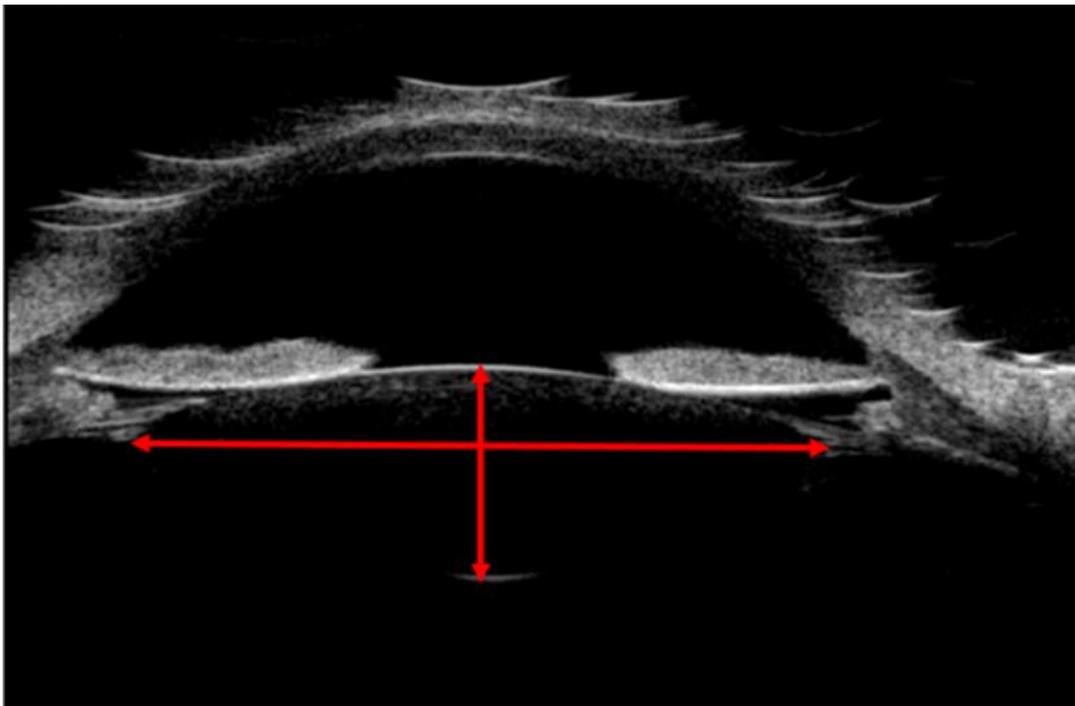
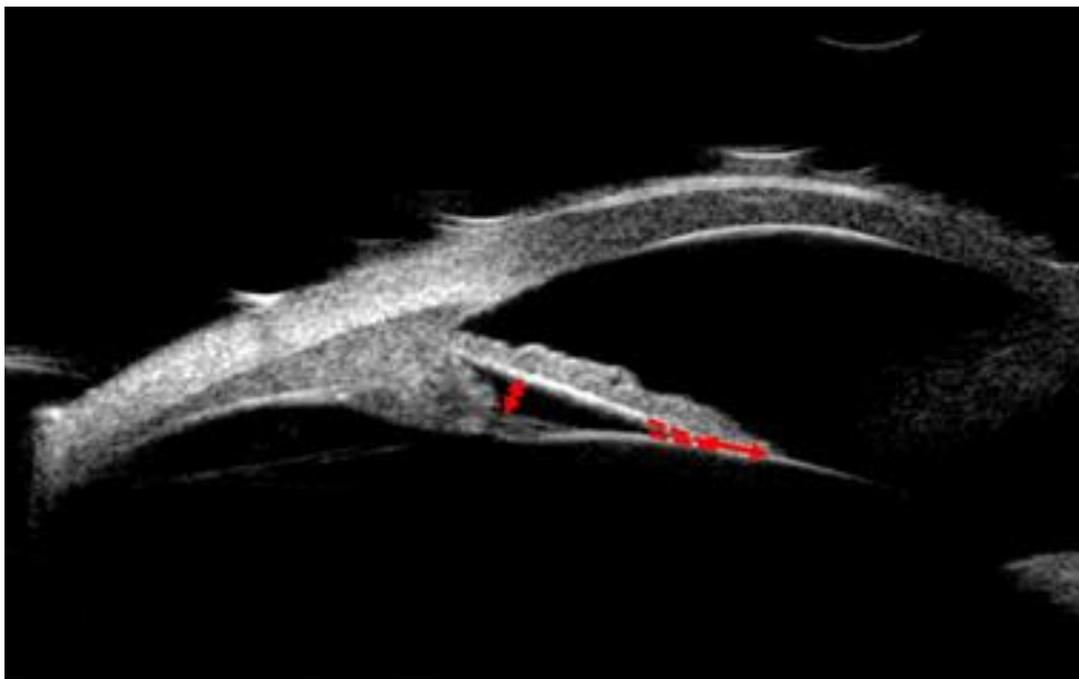
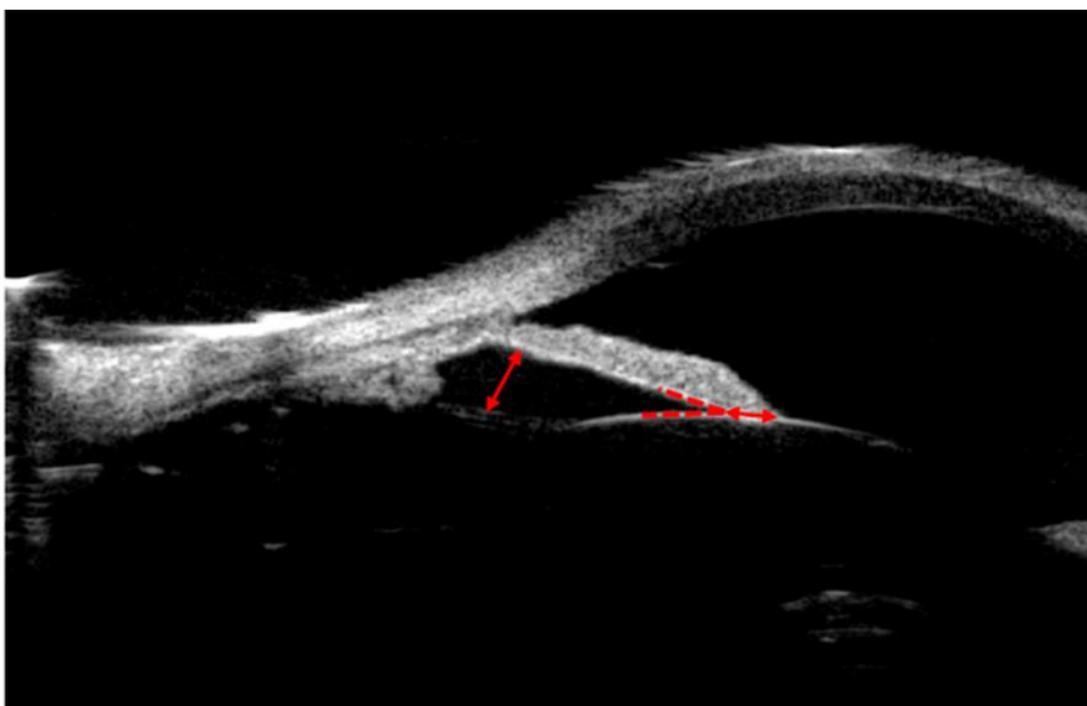


Рисунок 12. УБМ-картина, при аксиальном сканировании с целью определения диаметра и толщины хрусталика (А – при миопии; Б – при СМ).



А



Б

Рисунок 13. УБМ-картина при меридиальном сканировании с целью определения глубины задней камеры, угла и протяженности контакта «радужка-хрусталик» (А – при миопии; Б – при СМ).

В целом по данным УБМ при СМ волокна цинновой связки визуализировали в виде целостных, но при этом «перерастянутых» структур, а при тангенциальном сканировании выявляли множественное распределение поперечных срезов волокон цинновой связки (рисунок 14, 15).

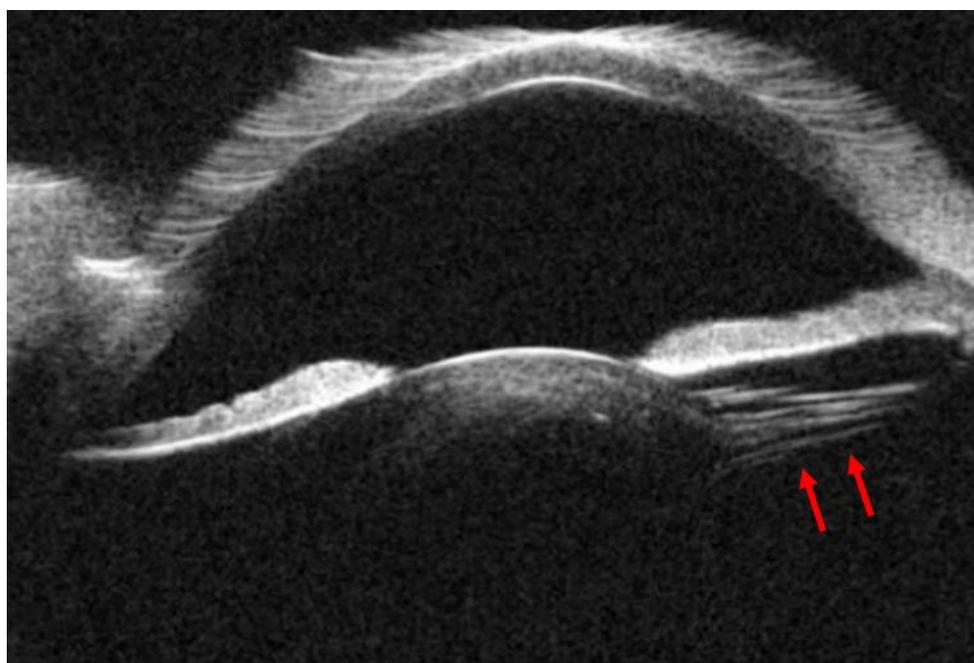
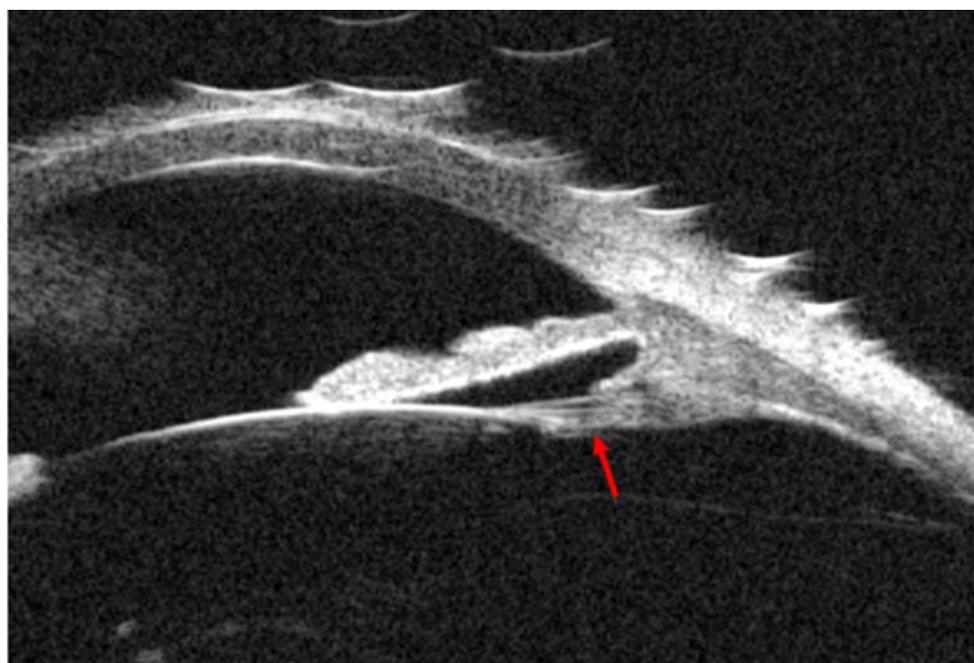


Рисунок 14. УБМ-картина при меридианальном сканировании с целью визуализации волокон цинновой связки (А – при миопии; Б – при СМ).

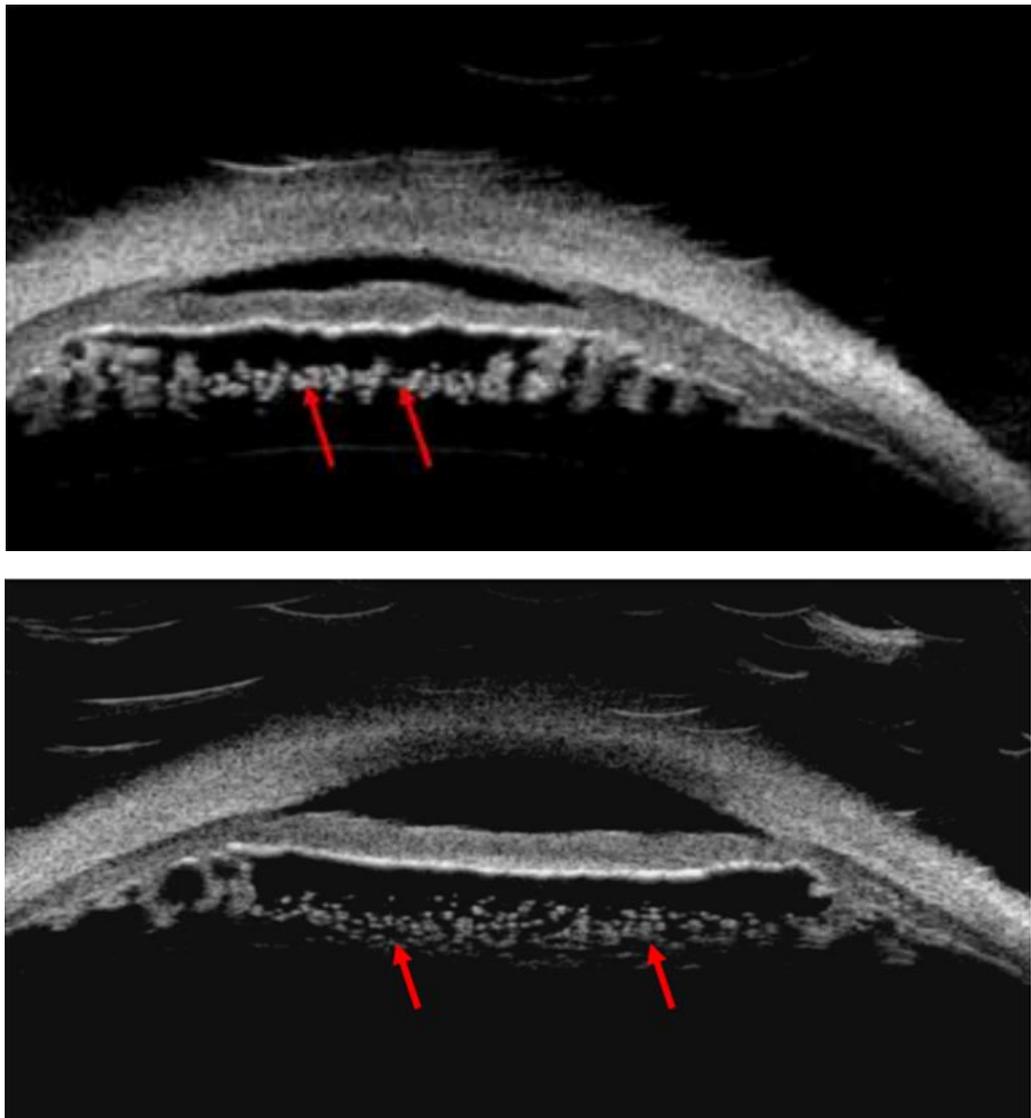
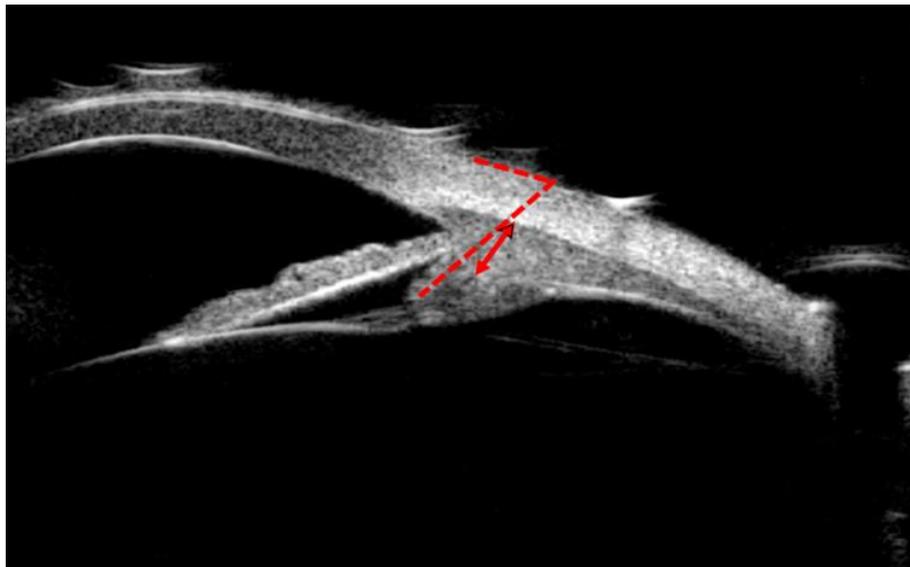


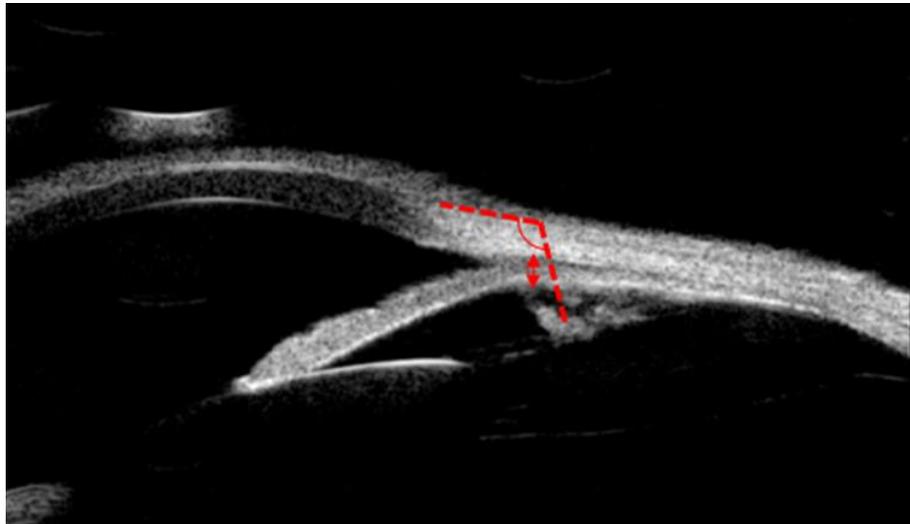
Рисунок 15. УБМ-картина при тангенциальном сканировании с целью визуализации поперечных срезов волокон цинновой связки (А – при миопии; Б – при СМ).

Косвенным подтверждением сопутствующего изменения плотности волокон цинновой связки являлось повышение уровня коэффициента общего усилия, требуемого для отражения эхосигнала от волокон цинновой связки. Так, при СМ отсутствие эхосигнала имело место при значении коэффициента 92, а в контрольной группе – 85 dB.

Выявлено статистически значимое уменьшение максимальной толщины цилиарного тела, а также существенное увеличение величины склеро-цилиарного угла в верхнем и нижнем сегментах (в среднем на 0,16 и 0,17 мм, соответственно ($p \leq 0,001$), а также на 32,85 град и 46,5 град, соответственно, $p \leq 0,001$), с усилением данной закономерности при наличии биомикроскопических признаков ЭХ (рисунок 16).



А



Б

Рисунок 16. УБМ-картина при меридианальном сканировании с целью определения толщины цилиарного тела и склеро-цилиарного угла (А – пациент контрольной группы; Б – пациент с СМ).

3.3 Коррекция рефракционных нарушений при СМ

В качестве методов выбора коррекции нарушений рефракции (миопии и астигматизма), индуцированных изменениями хрусталика и увеличением переднезадней оси глаза, при СМ следует рассматривать традиционные (очковые и контактные линзы) и хирургические (микроинвазивная факохирургия) методы.

На фоне СМ выявлены миопия (среднее значение (-) 4,25[-9,00; -2,37] дптр) и астигматизм (среднее значение 2,12 [3,00; 1,00] дптр). МКОЗ в среднем составила 0,80 [0,40; 1,00].

В таблице 10 приведены значения рефракто- и визометрии в подгруппах 1 и 2.

Таблица 10

Результаты рефракто-и визометрии при отсутствии (подгруппа 1) и наличии (подгруппа 2) ЭХ на фоне СМ, Me [Q1; Q3]

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	p
Сферический компонент рефракции, дптр	(-) 3,87 [-8,81; -2,06]	(-)7,50 [-9,75; -2,37]	0,316
Астигматический компонент клинической рефракции, дптр	1,50 [2,18; 0,56]	2,87 [3,37; 2,43]	0,004*
МКОЗ	0,97 [0,87; 1,00]	0,33 [0,10; 0,60]	≤0,001*

* Критерий Манна-Уитни, разница статистически достоверна (p<0,05).

Значение сферического эквивалента имело тенденцию к увеличению в подгруппе с эктопией, кроме того, выявлено достоверное увеличение астигматического компонента клинической рефракции на 1,37 дптр (p=0,004) и статистически значимое снижение МКОЗ в подгруппе 2 на 0,64 (p≤0,001).

При подборе очков и контактных линз обращали особое внимание на значение скорректированной остроты зрения, также к критериям успешно

подобранной коррекции относили переносимость коррекции и устойчивость зрительных функций. о всех случаях подбора контактной коррекции в обязательном порядке достигали нормальной посадки: центрации линзы и удовлетворительной подвижности (рисунок 17).

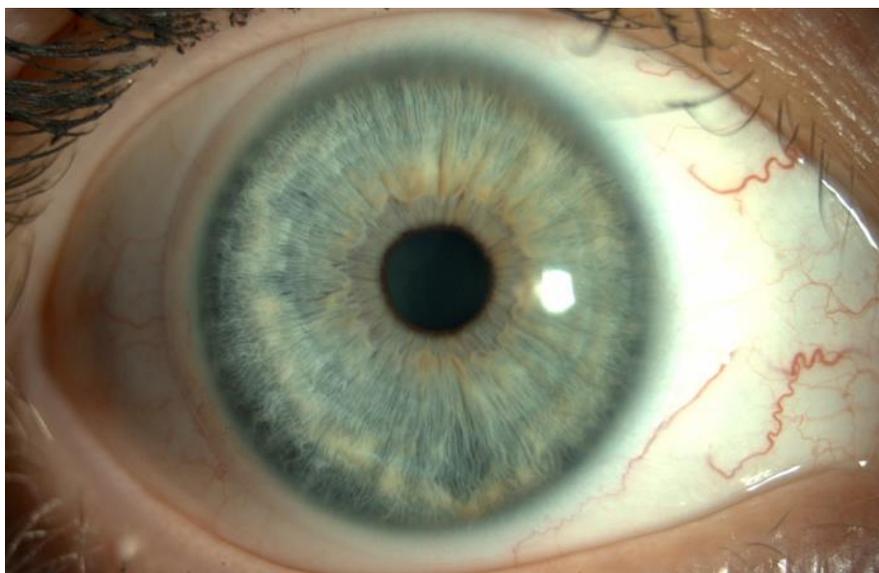


Рисунок 17. Биомикроскопическая картина при «нормальной» посадке контактной линзы.

В 32-х случаях вне зависимости от клинически подтвержденных признаков эктопии хрусталика (22 – отсутствие; 10 – наличие) удовлетворительных зрительных функций (минимальное и максимальное значение остроты зрения располагалось в диапазоне 0,4 – 1,0) удалось добиться с помощью подбора традиционных средств коррекции.

Показания к хирургическому лечению были связаны с прогрессированием изменений анатомического комплекса хрусталика (выраженным смещением непосредственно хрусталика относительно зрительной оси), усилением индуцированных рефракционных нарушений (миопии и хрусталикового астигматизма) и сопровождалась снижением максимальной остроты зрения.

В 6-и случаях была выполнена операция, включающая аспирацию вещества хрусталика, репозицию капсульного мешка с помощью имплантации и склеральной фиксации эндокапсулярного кольца и имплантацию интраокулярной линзы. Рисунки 18 – 25 иллюстрируют основные этапы операции.

Корригированная острота зрения после проведенной операции в среднем составила $0,60 \pm 0,17$. Стабильное положение ИОЛ отмечено во всех случаях при сроках наблюдения от 1-го года до 8-и лет.

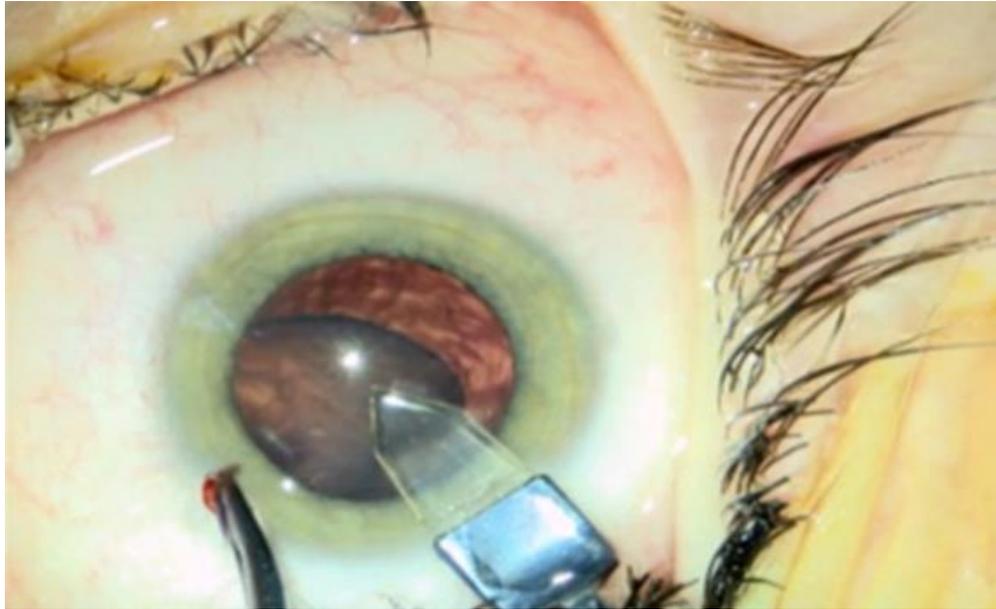


Рисунок 18. Тоннельный разрез в вертикальном и парацентез в горизонтальном меридианах роговицы.

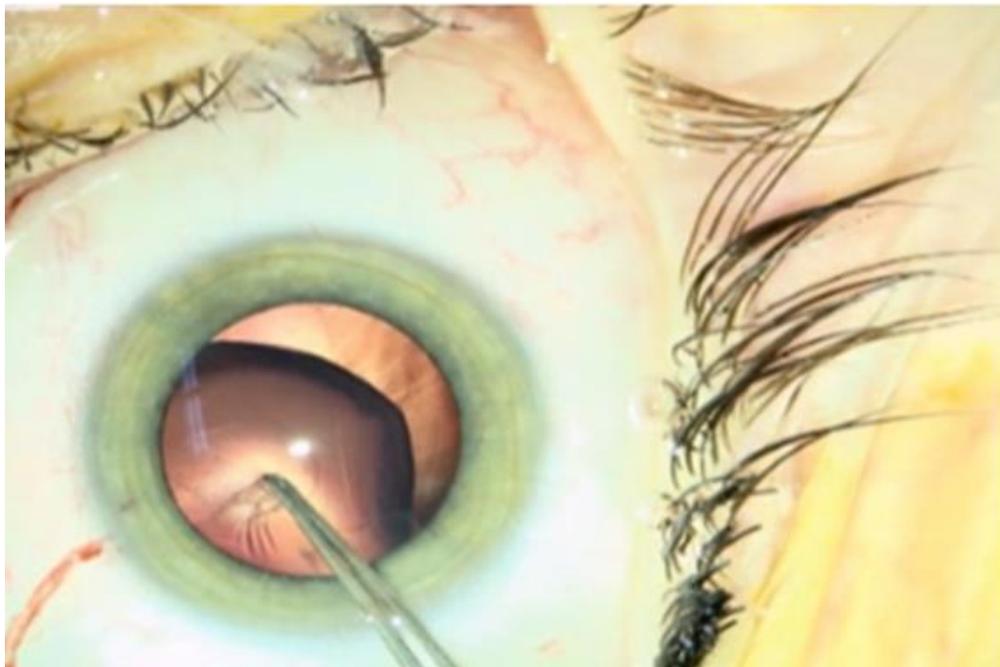


Рисунок 19. Передний непрерывный капсулорексис диаметром 5-5,5 мм, максимально сдвинутый в сторону от видимой части экватора эктопированного хрусталика.

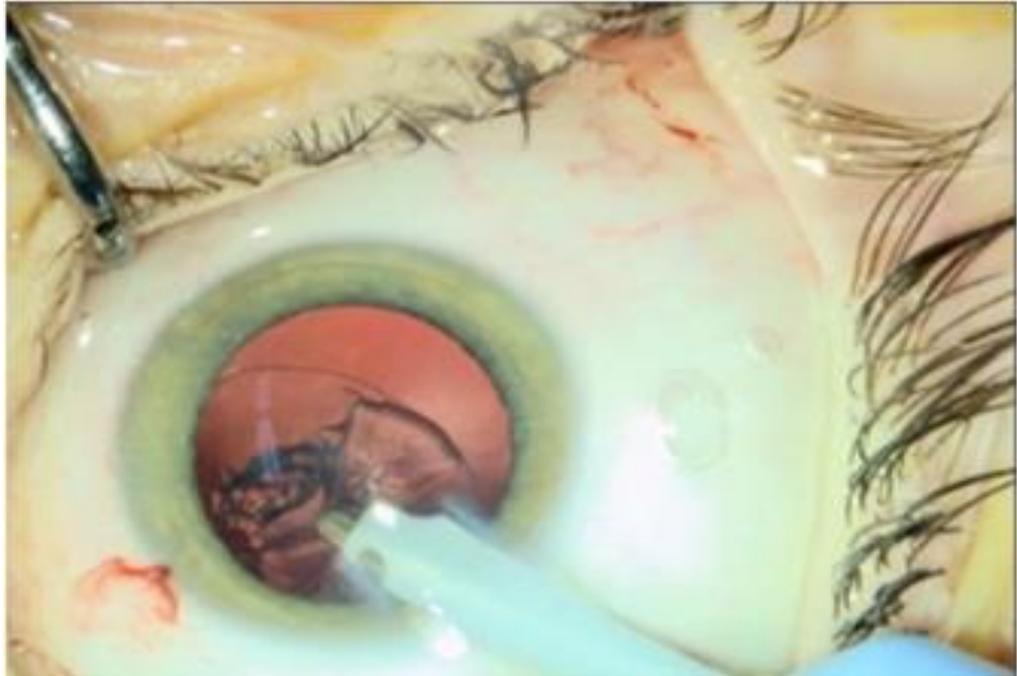


Рисунок 20. Удаление вещества хрусталика в режиме ирригация-аспирация.

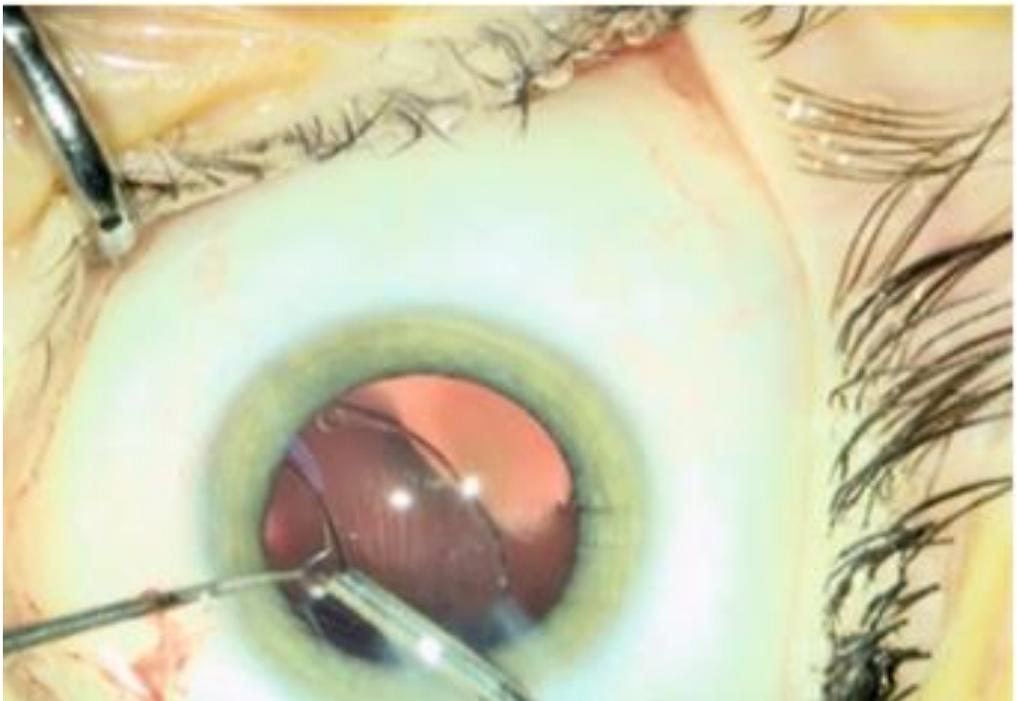
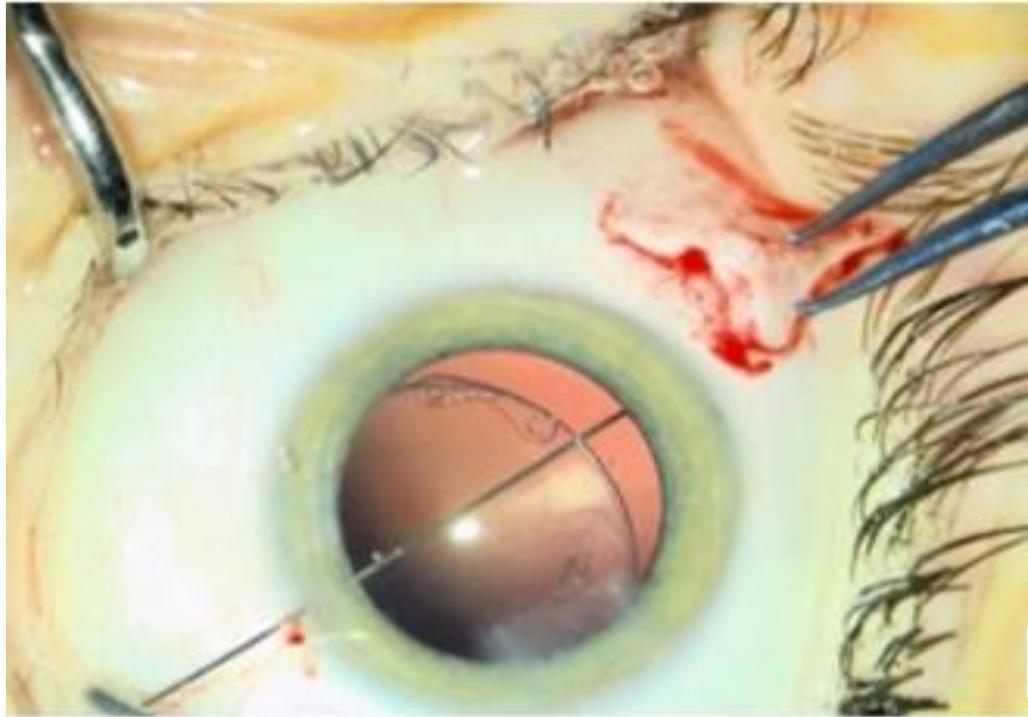
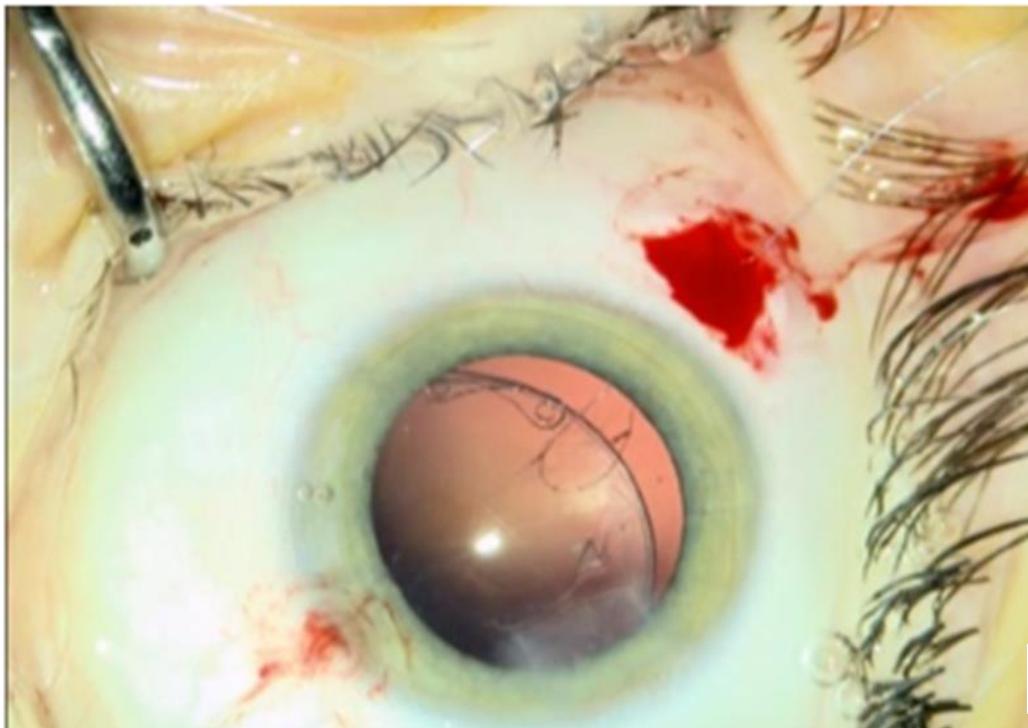


Рисунок 21. частичная репозиция капсулярного мешка за счет имплантации эндокапсулярного кольца.



А



Б

Рисунок 22. А, Б – «захват» кольца атравматическим швом из полипропилена 10-0 и выведение концов шва с помощью двух прямых игл в заранее подготовленный путем отсепаровки конъюнктивы участок склеры в 1,5 мм от лимба;

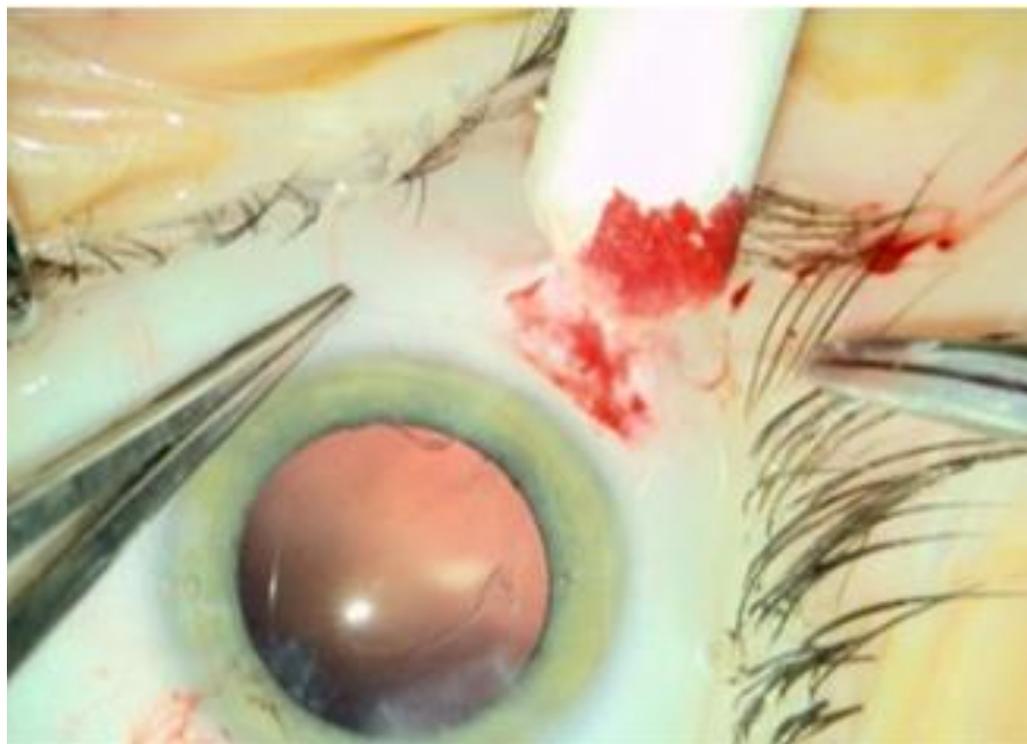


Рисунок 23. Полноценная репозиция капсулярного мешка за счет регулирования натяжения и фиксации концов шва на склере.

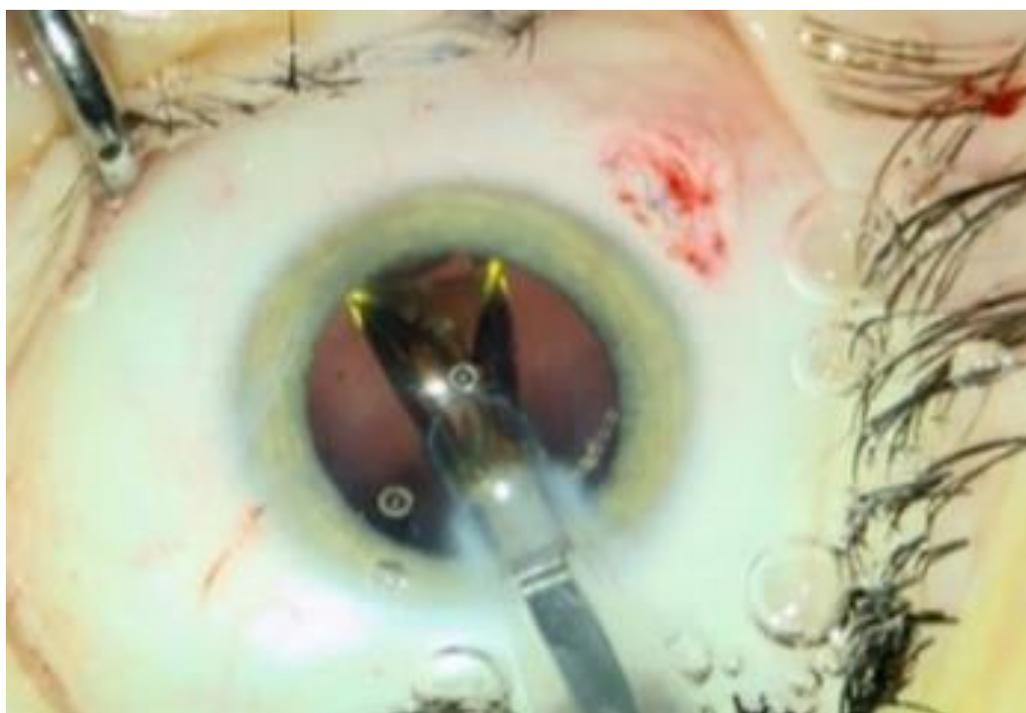


Рисунок 24. Эндокапсулярная имплантация эластичной ИОЛ с помощью инъектора.

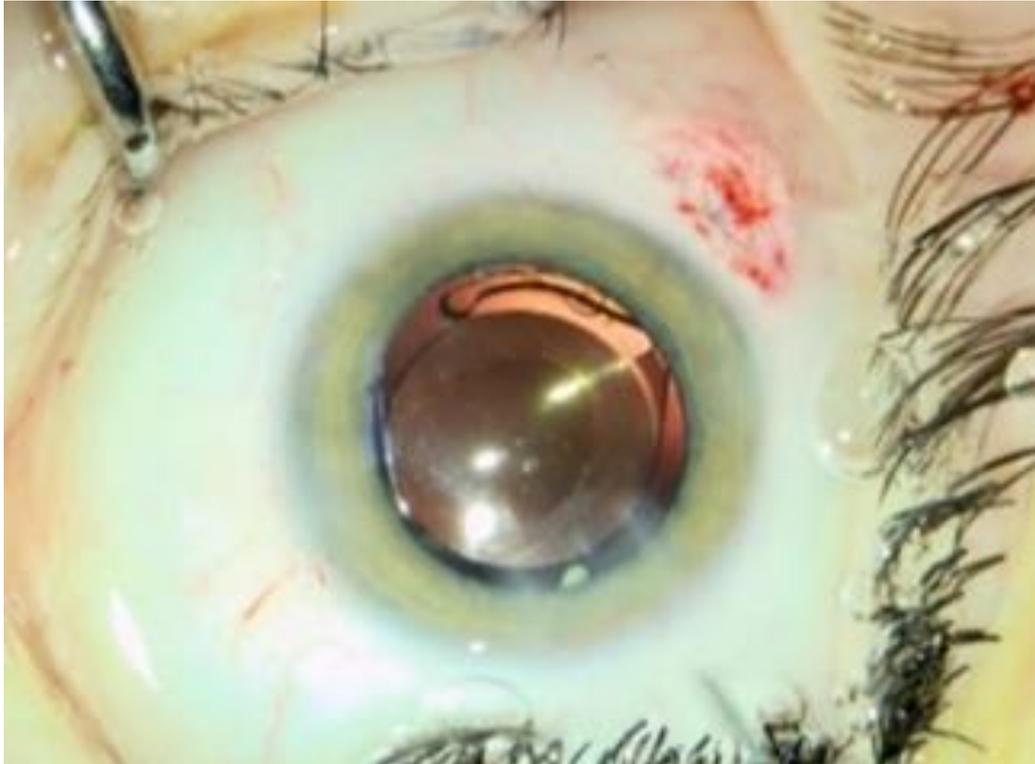


Рисунок 25. Финальная картина операции.

Результаты хирургического подхода к лечению ЭХ при СМ иллюстрирует клиническое наблюдение, представленное ниже.

Пациент А., 2008 г.р., при обращении (конец 2014 г.) по данным анамнеза – прогрессирующее снижение зрения в последние два года. Диагноз СМ подтвержден расширением корня аорты по данным компьютерной томографии, двусторонней ЭХ, молекулярно-генетическим исследованием – наличием мутации в гене *FBNI* (p.Arg627Cys с.1879C>T/N). Особенности общего состояния – длинные тонкие пальцы кистей, грудинно-поясничный сколиоз 1-й степени, асимметрия грудной клетки, плосковальгусные стопы, умеренный остеопороз, доброкачественная билирубинемия (синдром Жильбера), хронический гастродуоденит, вторичные изменения поджелудочной железы, целиакия, дефицит массы тела тяжелой степени, гипоплазия щитовидной железы, дисгидротическая экзема.

Данные офтальмологического обследования.

Максимальная острота зрения обоих глаз – 0,07

Данные авторефрактокератометрии (в диоптриях):

– правый глаз – sph (-) 9,75 cyl (-) 1,5 Ax 179°; 180° – 39,5; 90° – 42,25;

– левый глаз – sph (-) 12,0 cyl (-) 4,75 Ax 33°; 33° – 40,25; 123° – 43,25.

Размеры переднезадней оси правого и левого глаза – 22,5 и 22,7 мм соответственно.

При биомикроскопии на обоих глазах идентичная картина выраженной ЭХ (в условиях мидриаза визуализирован экватор хрусталика и отмечено смещение хрусталиков в верхневисочном направлении (рисунок 26).



Рисунок 26. Биомикроскопическая картина переднего сегмента левого глаза.

По результатам проведенной двунаправленной пневмоапланации роговицы выявлено умеренное снижение биомеханических свойств роговицы (роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы), роговично-компенсированное ВГД – в пределах 15 мм рт. ст. (рисунок 27).

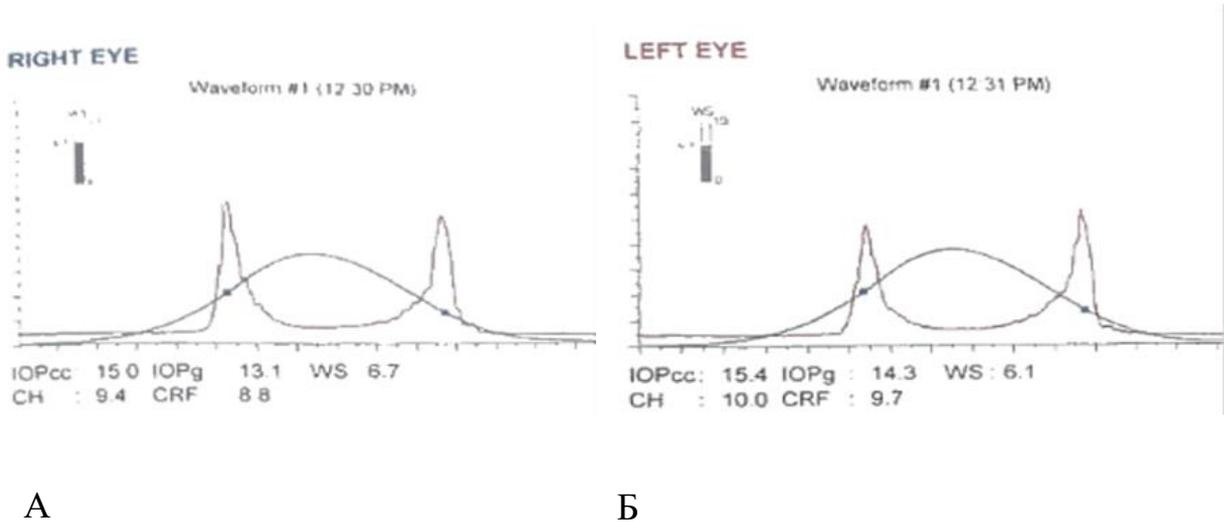


Рисунок 27. Графические результаты двунаправленной пневмоапланации роговицы правого (А) и левого (Б) глаза (объяснения в тексте).

Необходимость проведения хирургического вмешательства была обусловлена выраженной эктопией хрусталика, снижением максимальной остроты зрения (предположительно вследствие амблиопии).

В январе 2015 г. последовательно были проведены хирургические вмешательства на левом и правом глазу: аспирация вещества хрусталика, репозиция капсульного мешка, эндокапсулярная имплантация эластичной ИОЛ оптической силы 24,5 и 25 дптр соответственно. Необходимость проведения хирургического вмешательства была обусловлена выраженной ЭХ, снижением максимальной остроты зрения (предположительно вследствие амблиопии).

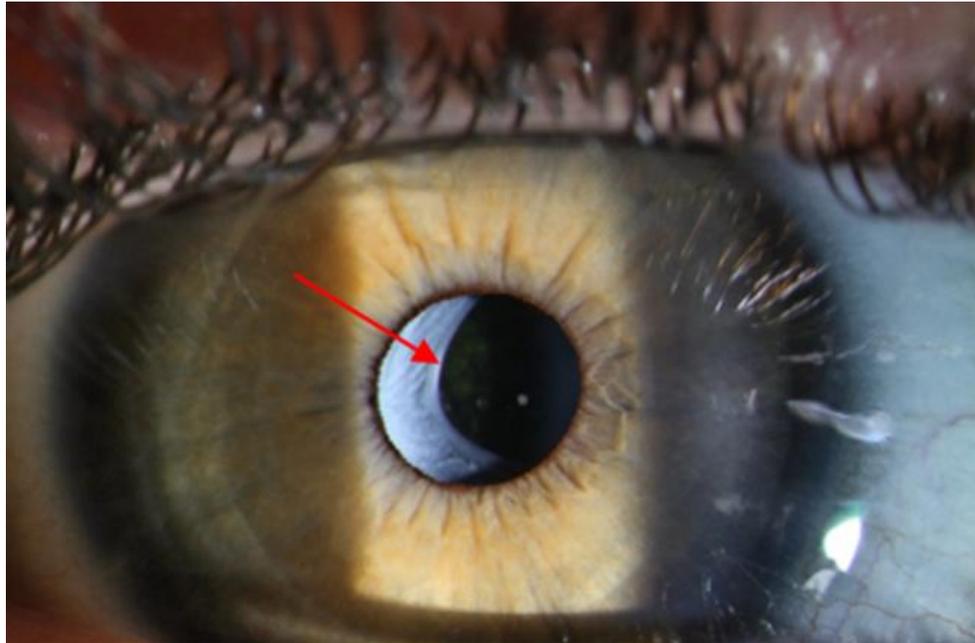
Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне стандартной антибактериальной и противовоспалительной терапии. При осмотре через месяц после операции на обоих глазах оптическая часть ИОЛ располагалась в плоскости

зрачка, в условиях мидриаза визуализировали край уплотненной передней капсулы (на рисунке 28 обозначен стрелками).

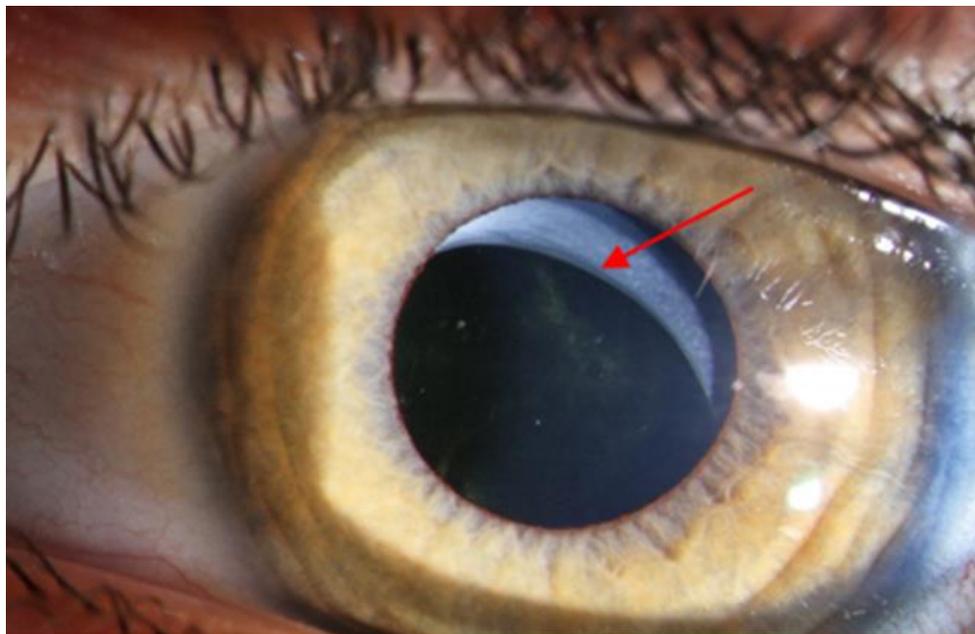
Данные визометрии:

– правый глаз – 0,33 sph (+) 1,0 дптр cyl (-)1,25 дптр Ax 160° 0,4;

– левый глаз – 0,25 sph (+) 1,0 дптр cyl (-)2,25 дптр Ax 150° 0,28.



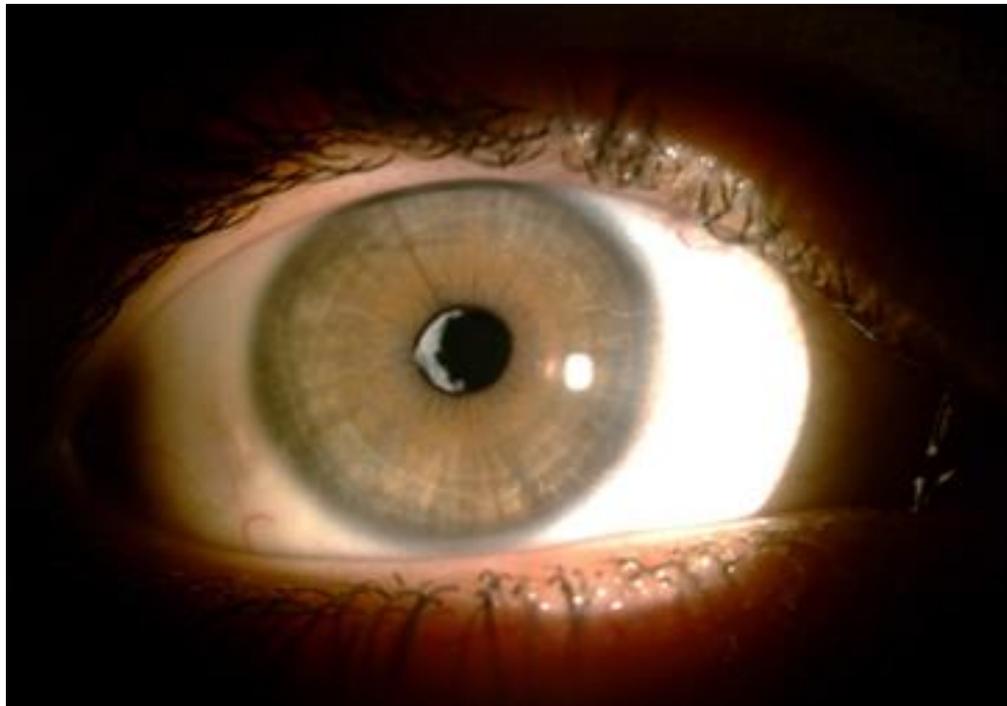
А



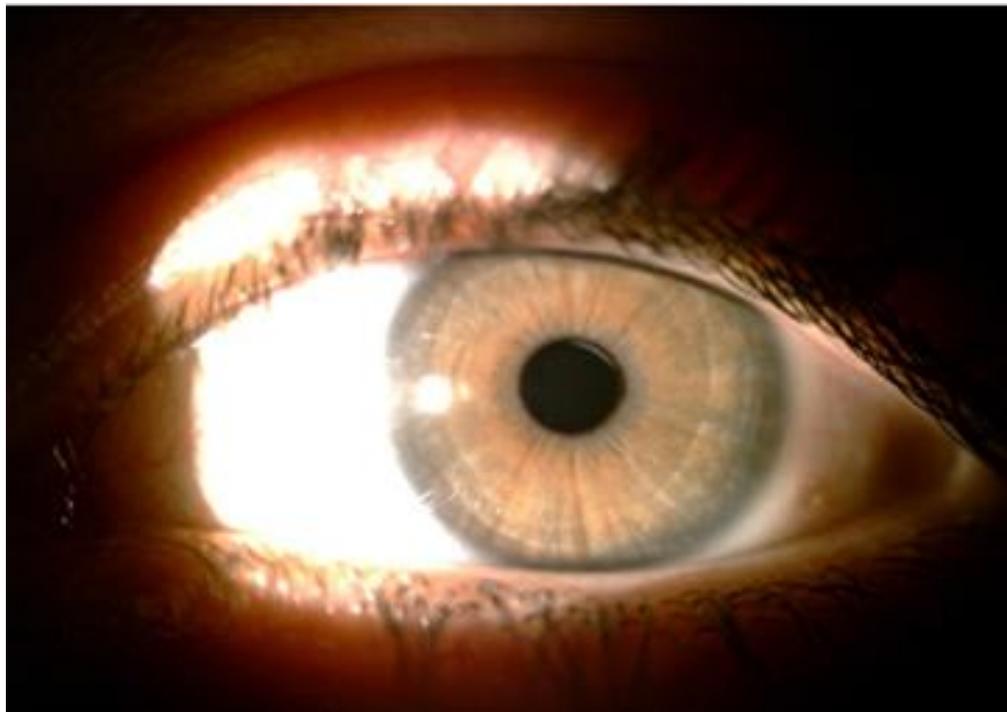
Б

Рисунок 28. Биомикроскопическая картина переднего сегмента правого (А) и левого (Б) глаза после операции в условиях мидриаза (стрелками обозначен край уплотненной передней капсулы).

Суммарный период послеоперационного динамического наблюдения составил 7,5 года (с февраля 2015 г. по ноябрь 2022 г.). На протяжении всего этого периода положение комплекса «ИОЛ – капсульный мешок» оставалось стабильным (рисунок 29).



А



Б

Рисунок 29. Биомикроскопическая картина переднего сегмента правого (А) и левого глаза (Б) через семь лет после операции (в условии физиологических размеров зрачков).

Уровень внутриглазного давления после операции при каждом посещении в течение наблюдения не превышал 15 мм рт. ст. Данные максимальной корригированной остроты зрения в различные сроки после операции представлены в таблице 11. Проведение курса плеоптического лечения (попеременная прямая окклюзия, лазерстимуляция) непосредственно после операции способствовало повышению корригированной остроты зрения до 0,5–0,6. Снижение зрения в 2016 г. было связано с формированием вторичной катаракты на обоих глазах. Проведение лазерной дисцизии задней капсулы и повторных курсов плеоптического лечения обеспечило повышение остроты зрения. Эффект плеоптических мероприятий в плане лечения амблиопии можно было расценивать как частично положительный, поскольку достигнутый уровень остроты зрения оставался ниже «нормального».

Таблица 11

Максимальная корригированная острота зрения в различные сроки после операции

Глаз	Февраль 2015г.	Июль 2015 г.*	Декабрь 2016 г.**	Сентябрь 2017 г.***	Сентябрь 2019 г.****	Октябрь 2020 г.	Ноябрь 2022 г.
Правый	0,4	0,6	0,2	0,4	0,7	0,66	0,66
Левый	0,28	0,5	0,1	0,3	0,4	0,4	0,4

Примечание. * – после курса плеоптического лечения; ** – на фоне вторичной катаракты; *** – после лазерной дисцизии задней капсулы; **** – после повторных курсов плеоптического лечения.

Данные офтальмологического осмотра в ноябре 2022 г.

Острота зрения:

– правый глаз – 0,33 sph (-) 1,5 дптр 0,66;

– левый глаз – 0,25 sph (-) 1,0 cyl (-) 2,0 дптр Ах 160° 0,4.

Данные авторефрактокератометрии (в диоптриях):

– правый глаз – sph (-) 1,25 cyl (-) 0,75 Ax 2°; 180° – 39,99; 90° – 42,88;

– левый глаз – sph (-) 1,0 cyl (-) 1,75 Ax 153°; 155° – 40,66; 65° – 42,99.

Размеры переднезадней оси правого и левого глаза – 23,43 и 23,49 мм соответственно.

Данное клиническое наблюдение, на наш взгляд, с одной стороны подтверждает представленные выше закономерности изменения клинической рефракции при СМ, а с другой – сформулированные критерии целесообразного перехода к хирургическому лечению ЭХ.

Как известно, к основным анатомо-оптическим компонентам клинической рефракции относят переднезаднюю ось, рефракцию роговицы и рефракцию хрусталика. Причем в контексте формирования миопической рефракции главное значение придают размерам ПЗО и рефракции роговицы (так называемая осевая и рефракционная миопия).

В данном случае в пользу хрусталиковой природы изменений рефракции свидетельствуют не соответствующие осевой природе миопии размеры ПЗО на момент первичного обследования (в пределах 22,5–23,5 мм). Наличие амблиопии подтверждено *ex juvantibus*, т. е. положительными результатами проведенного плеоптического лечения в послеоперационном периоде. Именно предположение о наличии амблиопии явилось решающим фактором в определении сроков проведения оперативных вмешательств в детском возрасте.

Современные тенденции совершенствования технологий факохирургии при ЭХ (в том числе на фоне СМ) характеризуются переходом от полного удаления хрусталика (ленсэктомии) к аспирации вещества хрусталика и попыткам сохранения капсульного мешка. Эндокапсулярную фиксацию ИОЛ при этом следует считать методом выбора, реализация которого возможна при сохранении и репозиции капсульного мешка за счет имплантации внутрикапсульных колец, при необходимости дополняемой шовной фиксацией к склере в различных вариантах.

Применение в данном клиническом наблюдении технологии факохирургии, предполагающей сохранение капсульного мешка при ЭХ у пациента детского возраста, помимо применения специальных технических приемов потребовала и решения вопросов, связанных с выбором оптической силы ИОЛ и оценкой потенциальной стабильности комплекса «ИОЛ – капсульный мешок». В данном случае, с учетом возраста пациента, а также показателей переднезадней оси и рефракции роговицы, каких-либо поправок в расчет оптической силы не вносили. В процессе динамического наблюдения отмечены незначительное увеличение размеров переднезадней оси (могло быть обусловлено основным заболеванием – СМ) и сдвиг рефракции в сторону миопии. Что же касается стабильности положения ИОЛ, то потенциальные послеоперационные проблемы при наследственно обусловленных ЭХ могут быть связаны с возможностью прогрессирующей потери природной эластичности связочно-капсульного аппарата хрусталика. Исходя из этого, семилетний период стабильного положения ИОЛ в данном случае не исключает необходимости дальнейшего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор рассмотренных в настоящем исследовании показателей фиброзной оболочки глаза продиктован известным фактом структурной значимости белка фибриллин и его потенциальными изменениями при СМ. Продукт дефектного гена – белок фибриллин-1 – внеклеточный гликопротеин, который участвует в гомеостазе матрикса соединительной ткани и формировании микрофибриллярной системы и обеспечивает основу эластических волокон, тем самым влияя на их функционирование [25,21]. Нарушение структуры микрофибрилл волокон соединительной ткани служит причиной их повышенной способности к растяжению и снижения прочности. Предполагается, что именно этот механизм является основой клинической симптоматики СМ.

Белок фибриллин, нарушение строения которого имеет место при СМ, является неотъемлемым компонентом тканей глаза человека и был обнаружен в цинновой связке и различных отделах фиброзной оболочки (склера и периферические отделы роговицы между эпителием и боуменовой мембраной). В связи с этим состояние перечисленных выше структур при СМ может претерпевать определенные изменения.

Результаты исследования фиброзной оболочки в целом совпадают с данными ранее проведенных исследований, в которых авторы при формировании основной и контрольной групп учитывали только сферический компонент рефракции, что при решении поставленной задачи, на наш взгляд, является не совсем корректным [79,104]. Сопоставимость показателей ПЗО в основной и контрольной группах в настоящем исследовании снижало возможное влияние размеров фиброзной оболочки на форму роговицы.

По данным литературы к основным структурно-функциональным особенностям фиброзной оболочки глаза при СМ относят изменения формы хрусталика и увеличение ПЗО. Кроме этого, наблюдается достоверная тенденция к увеличению радиуса кривизны и соответствующее уменьшение рефракции в центральной зоне роговицы [51, 69, 78, 79, 83, 96, 104]. Ранее (1996 г.) указанные изменения роговицы наряду с увеличением ПЗО были отнесены к т.н.

второстепенным (малым) офтальмологическим проявлениям СМ. Однако в новой редакции «Гентской нозологии» (2010 г.) к системным критериям вовлечения соединительной ткани (второстепенные офтальмологические критерии при этом не выделяли) была отнесена только миопия более 3 дптр [51, 81].

К основным компонентам индуцированной миопии можно отнести усиление рефракции эктопированного хрусталика и увеличение ПЗО. При этом отмеченные выше изменения роговицы могут в определенной степени нивелировать миопический сдвиг [80]. Таким образом, изменения фиброзной оболочки при СМ, в частности, уплощение роговицы и увеличение размеров глаза, оказывают взаимно противоположное влияние на клиническую рефракцию – ослабление и усиление соответственно [55].

Превалирование в контрольной группе роговичного астигматизма, возможно, обусловлено известным фактом частичной компенсации роговичного астигматизма хрусталиковым [20], в основной – наоборот – общего (клинического), что косвенно свидетельствуют о наличии хрусталикового компонента в общем астигматизме при СМ. Не исключено, что основная причина снижения МКОЗ при СМ может быть связана именно с частично хрусталиковой природой астигматизма.

Данные об изменениях толщины роговицы носят разноречивый характер: при СМ отмечено как достоверное уменьшение этого показателя [63, 104], так и отсутствие данной тенденции [55, 83], как в настоящем исследовании. При этом в доступной литературе сведений о потенциальных изменениях толщины склеры при СМ нет, однако описаны случаи спонтанного разрыва склеры при СМ на фоне увеличения ПЗО [83, 87, 107, 108]. Полученные нами данные об истончении склеры лимбальной области являются принципиально новыми.

Отсутствие единой закономерности в изменениях центральной толщины роговицы и склеры возможно связано с особенностями распределения фибриллина в отдельных структурах фиброзной оболочки. По данным гистологического исследования в норме обильное распределение фибриллина имеет место в склере и периферических отделах роговицы (между эпителием и

боуменово́й мембраной), в то время как в центральной части роговицы обнаружены лишь следы этого белка [113].

Необходимость оценки биомеханических свойств фиброзной оболочки при СМ продиктована структурными изменениями склеры, индуцированными нарушениями строения белка фибриллин. Возможности прижизненной оценки «биомеханики» фиброзной оболочки связаны с внедрением в клиническую практику диагностического подхода, основанного на принципе двунаправленной пневмоапланации роговицы, предполагающего определение таких биомеханических показателей, как роговичный гистерезис и фактор резистентности роговицы. В единичных, ранее проведенных на основе данного подхода исследованиях были получены неоднородные результаты: при СМ отмечено как снижение указанных показателей [35], так и отсутствие изменений [76].

В настоящем исследовании статистически значимых изменений роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы при СМ отмечено не было, хотя выявленное на основе оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза уменьшение толщины склеры в лимбальной зоне можно было рассматривать в качестве предпосылки к снижению этих показателей. Обсуждаемое объяснение может быть связано с тем, что селективная оценка роговицы и склеры при применении двунаправленной пневмоапланации роговицы в известной мере затруднена из-за анатомической целостности фиброзной оболочки. Более того, локализация «апланационного ответа» позволяет говорить о превалировании роговичного компонента в его формировании [5]. При этом толщину роговицы, изменения которой в центральной зоне при СМ в настоящем исследовании не выявлены, рассматривают в качестве одного из основополагающих факторов, влияющих на определяемые с помощью данной технологии биомеханические показатели.

Изменения хрусталика при СМ занимают ведущее место в структуре глазных проявлений данного наследственного, системного заболевания соединительной

ткани. При СМ волокна цинновой связки теряют природную эластичность из-за структурных дефектов важного компонента – белка фибриллин-1. Эти изменения могут манифестировать в виде выраженного в различной степени смещения хрусталика (как правило, обозначаемого термином «эктопия»), а также нарушений его формы и, как следствие, усиления рефракции (т.е. сдвига в сторону миопии). Распространенность указанных проявлений по данным литературы варьирует в пределах 30 – 87%, а основным морфологическим субстратом являются структурные изменения цинновой связки с максимальным вовлечением в нижнем или в нижне-назальном сегменте [44, 55, 63, 78, 80, 83, 87, 98, 104]. Потенциальная неравномерность изменений связочно-капсулярного аппарата при СМ может стать причиной индуцированного хрусталикового астигматизма.

Анализ состояния хрусталика при СМ в оптимальном варианте помимо оценки изменений непосредственно хрусталика должен включать возможность исследования его поддерживающего и аккомодационного компонентов (цинновой связки и цилиарного тела), т.е. всего т.н. анатомического комплекса хрусталика. Между тем, наиболее распространенные оптические методы исследования структур переднего сегмента глаза (стандартная биомикроскопия и метод анализа оптических срезов с помощью вращающейся Шеймпфлюг-камеры) в силу «непрозрачности» радужной оболочки позволяют анализировать состояние только непосредственно хрусталика в пределах естественной или медикаментозно увеличенной ширины зрачка. Визуализация структур, расположенных за радужкой, возможна на основе лучевых методов диагностики, в частности, т.н. УБМ.

Информативность УБМ в плане оценки состояния анатомического комплекса хрусталика ранее была показана в серии исследований, связанных с различными аспектами факохирургии [4, 11, 13, 56, 110, 111]. В то же время диагностические возможности УБМ при изменениях хрусталика на фоне СМ представлены в единичных сообщениях [7, 49, 74].

Искажение формы хрусталика в данном исследовании подтверждается изменением целого ряда показателей (увеличение толщины и уменьшение диаметра хрусталика, увеличение угла «радужка-хрусталик» и др.). Уменьшение контакта хрусталика с радужкой и тенденция к увеличению глубины задней камеры можно расценивать как факторы, способствующие улучшению гидродинамики, а также рассматривать эти наблюдения в качестве подтверждающих отсутствие клинических данных о возможности т.н факотопического вторичного повышения внутриглазного давления при смещении хрусталика на фоне СМ.

Согласно данным литературы компонентами формирования миопической рефракции при СМ являются усиление рефракции хрусталика и увеличение переднезадней оси. «Вклад» изменений хрусталика в миопизацию рефракции при СМ подтверждает достоверное увеличение соотношения толщины хрусталика к величине переднезадней оси в основной группе (при индуцированной миопии на фоне СМ) по сравнению с аналогичным показателем, полученным контрольной группе (при миопии в результате рефрактогенеза). Независимо от наличия или отсутствия признаков эктопии хрусталика этот показатель при СМ достоверно превалировал именно за счет увеличения толщины хрусталика. Таким образом, степень увеличения толщины хрусталика при СМ можно рассматривать как условный показатель выраженности изменений его формы.

Частично представленные выше изменения анатомического комплекса хрусталика были отмечены и в отдельных, ранее проведенных исследованиях. Так, при наличии клинических признаков эктопии хрусталика при СМ по данным УБМ отмечено достоверное увеличение протяженности цинновой связки и уменьшение диаметра хрусталика [7]. В другом ограниченном по объему клинического материала исследовании (4 пациента с СМ, 8 глаз) с помощью УБМ выявлено увеличение толщины хрусталика и уменьшение радиуса кривизны его передней поверхности в сравнении с аналогичными показателями, полученными в контрольной группе (4 условно здоровых пациента, 8 глаз) [49].

По данным одного из последних, объемных исследований (72 пациента с СМ, 72 – без признаков глазных нарушений) изменения цилиарной мышцы при СМ на фоне эктопии хрусталика заключались в достоверном уменьшении различных УБМ-показателей, в частности площади и толщины [74]. В настоящей работе также отмечено достоверное уменьшение максимальной толщины цилиарного тела с усилением данной закономерности при наличии биомикроскопических признаков эктопии хрусталика. Кроме этого выявлено существенное увеличение склеро-цилиарного угла. Причина отмеченных изменений нуждается в обсуждении: в качестве предположений можно рассматривать опосредованное влияние перерастянутой цинновой связки на цилиарное тело и «гипотонус» последнего вследствие отсутствия постоянного стимула к аккомодации из-за сдвига рефракции в сторону миопии.

Проведение исследований, касающихся анализа глазных проявлений СМ, затруднено в связи с «орфанностью» заболевания и, как следствие, объективными сложностями формирования объемной выборки наблюдений. Вместе с тем достоверность определенных результатов, полученных в настоящем исследовании, на наш взгляд, позволяет сделать следующие основные выводы.

Подтверждены ранее полученные данные о достоверной тенденции роговицы к снижению оптической силы (уплощению) при СМ. На фоне клинически подтвержденного сдвига рефракции в сторону миопии за счет изменения формы хрусталика и, возможно, увеличения ПЗО этот симптом можно рассматривать в качестве компенсаторного фактора, влияющего на клиническую рефракцию.

Принципиально новыми являются данные об уменьшении толщины склеры в лимбальной зоне. При этом топографические возможности использованной в настоящем исследовании оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза ограничивали возможности измерения этого показателя в других отделах склеры. Тем не менее предположительно именно эти изменения фиброзной оболочки возможно являются основной причиной увеличения ПЗО при СМ.

Открытым остается вопрос о выделении симптома смещения хрусталика при СМ в качестве критерия выраженности глазных проявлений заболевания. Каких-либо четких закономерностей зависимости проанализированных в настоящем исследовании изменений фиброзной оболочки от наличия или отсутствия эктопии хрусталика выявлено не было. Более того тенденция к увеличению размеров ПЗО была более выражена при отсутствии признаков смещения хрусталика. Исходя из этого, изменения анатомического комплекса хрусталика, возможно, следует расценивать только как один из потенциальных компонентов глазного симптомокомплекса при СМ.

Основное методологическое отличие настоящего исследования от ранее проведенных с одной стороны связано с четкими критериями формирования основной и контрольной групп (стандартизация по возрасту и ПЗО), а с другой – с анализом зависимости УБМ-показателей при СМ от наличия или отсутствия клинических признаков эктопии хрусталика.

Согласно «Гентской нозологии» 2010 года эктопию хрусталика наряду с дилатацией или расслоением аорты относят к главным клиническим критериям СМ [32]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при СМ имеют место изменения анатомического комплекса хрусталика в целом (т.е. непосредственно хрусталика, цинновой связки и цилиарного тела), которые характеризуются увеличением толщины и уменьшением диаметра хрусталика, увеличением протяженности цинновой связки и уменьшением толщины цилиарного тела. При этом выявляемое с помощью оптической биомикроскопии смещение хрусталика (т.е. эктопию) допустимо расценивать как результат существенных изменений анатомического комплекса хрусталика.

УБМ – метод, обеспечивающий возможность полноценной визуализации всех составляющих анатомического комплекса хрусталика в плане как диагностики, так и мониторинга изменений при СМ. Вопрос о целесообразности включения этого метода в алгоритм диагностики глазных проявлений СМ с целью верификации заболевания остается открытым. Возможные препятствия могут

быть с одной стороны связаны с необходимостью использования специального дорогостоящего оборудования, а с другой – отсутствием на сегодняшний день общепринятой «нормы» УБМ-показателей анатомического комплекса хрусталика.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале на основе комплекса современных методов (топографическая кератометрия, оптическая когерентная томография, двунаправленная пневмоапланация роговицы, ультразвуковая биомикроскопия) изучены структурные изменения фиброзной оболочки глаза и анатомического комплекса хрусталика, а также возможности различных методов коррекции индуцированных рефракционных нарушений при СМ.

2. Сравнительная оценка изменений фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика проведена в основной (19 пациентов с верифицированным диагнозом СМ, 38 наблюдений) и контрольной (24 пациента с миопией различной степени, 48 наблюдений) группах, которые были стандартизированы по возрасту пациентов (средние показатели 21,0 (12,5; 35,75) и 26,0 (22,25; 27,50) лет, соответственно) и величине ПЗО ($25,24 \pm 1,90$ и $25,68 \pm 1,82$ мм, соответственно). При СМ проанализирована зависимость выявленных изменений от наличия или отсутствия признаков ЭХ (22 и 16 наблюдений, соответственно).

3. При структурно-функциональном сравнительном анализе изменений фиброзной оболочки на фоне СМ помимо тенденции к увеличению размеров ПЗО выявлено:

- достоверное увеличение астигматического компонента и уменьшение максимальной корригированной остроты зрения на 1,12 дптр и 0,2 соответственно ($p=0,012$; $p=0,001$), а также в подгруппе 2 (при сравнении с подгруппой 1) на 1,37 дптр и 0,64 соответственно ($p=0,004$; $p \leq 0,001$);

- статистически значимое увеличение радиуса кривизны и уменьшение рефракции роговицы в центральной зоне по сравнению с данными, полученными в контрольной группе (в среднем на 0,46 мм и 2,40 дптр соответственно; $p \leq 0,001$), при отсутствии какой-либо зависимости от наличия или отсутствия ЭХ;

- достоверное уменьшение толщины склеры в лимбальной зоне по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($545,45 \pm 56,49$ и $620,58 \pm 39,71$

мкм, соответственно, $p < 0,001$) при сопоставимых показателях центральной толщины роговицы ($523,26 \pm 33,09$ и $530,79 \pm 30,66$ мкм, соответственно, $p = 0,467$);

- отсутствие статистически значимых изменений биомеханических показателей (роговичного гистерезиса и фактора резистентности роговицы) в сформированных группах.

4. Впервые с помощью УБМ выявлены изменения структур анатомического комплекса хрусталика:

- достоверное увеличение толщины и уменьшение диаметра хрусталика (в среднем на 0,47 и 0,52 мм соответственно; $p \leq 0,001$) по сравнению с аналогичными данными, полученными в контрольной группе с тенденцией к усилению при наличии биомикроскопических признаков эктопии хрусталика, сопровождающиеся существенным увеличением угла «радужка-хрусталик» и уменьшением протяженности контакта «радужка-хрусталик» во всех сегментах, а также выраженным в различной степени увеличением глубины задней камеры;

- статистически значимое увеличение протяженности цинновой связки в нижнем, наружном, внутреннем, верхнем сегментах по сравнению с аналогичными показателями, полученными в контрольной группе (в среднем на 1,4; 1,07; 0,72 и 0,45 мм, соответственно; $p \leq 0,001$), и нарастание выявленных изменений в верхнем и наружном сегментах при наличии признаков ЭХ;

- достоверное уменьшение максимальной толщины цилиарного тела, а также увеличение склеро-цилиарного угла в верхнем и нижнем сегментах по сравнению с данными, полученными в контрольной группе (в среднем на 0,16 и 0,17 мм, соответственно ($p \leq 0,001$), а также на 32,85 град и 46,5 град соответственно ($p \leq 0,001$) с усилением данной закономерности при наличии признаков ЭХ.

5. Особенности клинической рефракции (сдвиг в сторону миопии) при СМ обусловлены изменениями формы роговицы и хрусталика, а также увеличением ПЗО.

6. В качестве методов выбора коррекции индуцированных изменениями хрусталика и увеличением переднезадней оси глаза нарушений рефракции при СМ (миопии и астигматизма) следует рассматривать традиционные (очковые и контактные линзы) и хирургические (микроинвазивная факохирургия) методы:

- в 32-х случаях вне зависимости от клинически подтвержденных признаков ЭХ (22 – отсутствие; 8 – наличие) удовлетворительных зрительных функций (корригированная острота зрения в диапазоне 0,4 – 1,0) удалось добиться с помощью подбора традиционных средств коррекции;

- в 6-и случаях была выполнена операция, включающая аспирацию вещества хрусталика, репозицию капсульного мешка с помощью имплантации и склеральной фиксации эндокапсулярного кольца, эндокапсулярную имплантацию интраокулярной линзы, стабильное положение которой отмечено во всех случаях при сроках наблюдения от 1-го года до 8-и лет;

- показания к хирургическому лечению связаны с прогрессированием эктопии хрусталика (выраженное смещение относительно зрительной оси), усилением индуцированных рефракционных нарушений (миопии и хрусталикового астигматизма), сопровождающемся снижением максимальной остроты зрения и монокулярной диплопией.

Практические рекомендации

1. При офтальмологическом обследовании пациентов с СМ следует учитывать потенциальный характер следующих структурно-функциональных нарушений: индуцированной миопии, увеличения переднезадней оси, «уплощения» роговицы, истончения склеры в лимбальной зоне, изменений компонентов анатомического комплекса хрусталика (непосредственно хрусталика, цинновой связки и цилиарного тела).
2. При оценке потенциальных изменений хрусталика как основного признака СМ необходимо исследование не только его положения, но и состояния цинновой связки и цилиарного тела, т.е. анатомического комплекса хрусталика в целом.
3. Для диагностики доклинических проявлений ЭХ при СМ целесообразно использовать УБМ с акцентом на следующие показатели: толщина и диаметр хрусталика, протяженность волокон цинновой связки, толщина цилиарного тела.
4. Степень увеличения толщины хрусталика при СМ следует рассматривать как условный показатель выраженности его изменений.
5. Методами выбора коррекции нарушений рефракции при СМ (миопии и астигматизма) являются традиционные (очковые и контактные линзы) и хирургические (микроинвазивная факохирургия) методы
6. Основными клиническими критериями перехода от оптической коррекции к хирургическому лечению являются выраженное смещение хрусталика относительно зрительной оси, нарастание индуцированных рефракционных нарушений, сопровождающееся снижением максимальной остроты зрения.

Список литературы

1. Аветисов К.С. Коррекция рефракционных нарушений, индуцированных изменениями хрусталика при синдроме Марфана. В сб.: XVII Всероссийская школа офтальмолога. М.; – 2015. С. 86-91.
2. Аветисов С.Э., Аветисов К.С., Савочкина О.А. Хирургическая коррекция изменений хрусталика при синдроме Марфана // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2015. –Т.8. – №. 2. – С. 41-46.
3. Аветисов С.Э., Амбарцумян А. Р., Аветисов К. С. Диагностические возможности ультразвуковой биомикроскопии в факохирургии // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – №. 5. – С. 32-42.
4. Аветисов С.Э., Дзамихова А.К., Шилова Т.Ю. Результаты клинического применения методов динамической пневмоапланации роговицы при миопии // *Якутский медицинский журнал.* –2023. –Т.82. – №2. – С. 33-37.
5. Аветисов, К. С., Маркосян, А. Г., Амбарцумян, А. Р., Бубнова, И. А. Биометрия структур переднего отдела глаза: сравнительные исследования //Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – №. 6. – С. 21-25.
6. Белозеров Ю.М., Семячкина А.Н. Синдром Марфана. М.: Зебра; 2018.
7. Ботабекова Т.К., Бегимбаева Г.Е., Чуйкеева Э.К., Прищепная Ю.В. Особенности ультразвуковой биомикроскопической картины переднего отрезка у больных с синдромом Марфана // Офтальмологический журнал Казахстана. – 2009. –Т.2-3. – С.14-20.
8. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней 10 пересмотра. <https://mkb-10.com/index.php?pid=16637>
9. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней 11 пересмотра. <https://icd.who.int/ru>
10. Егорова, Э.В., Бессарабов, А.Н., Узунян, Д.Г., Саруханян, А.А. Анатомо-топографические особенности глаз при различных видах рефракции и их изменения при глаукоме по результатам ультразвуковой биомикроскопии //Глаукома. – 2006. – №. 2. – С. 17-23.

11. Киселева, Т.Н., Зайцев, М.С. Инновационные технологии в мониторинге возрастной катаракты //Офтальмология. – 2022. – Т. 19. – №. 4. – С. 740-745.
12. Лунова Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Новые подходы к диагностике синдрома Марфана //Российский семейный врач. – 2012. – Т. 16. – №. 3. – С. 14-19.
13. Малюгин Б. Э., Головин А.В., Узунян Д.Г., Исаев М.А. Особенности техники и результаты микроинвазивной фактоэмульсификации с использованием оригинальной модели внутрикапсульного кольца у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика //Офтальмохирургия. – 2011. – №. 3. – С. 22-26
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Перечень редких (орфанных) заболеваний 06.02.2023, <https://minzdrav.gov.ru/documents>
15. Нероев В. В., Киселева Т.Н., Луговкина К.В. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. М.: ИКАР; 2019.
16. Паштаев Н.П. . Классификация дислокаций хрусталика, современная тактика лечения //Актуальные проблемы хирургии хрусталика, стекловидного тела и сетчатки. – 1986. – С. 34-37.
17. Першин, К.Б., Пашинова, Н.Ф., Черкашина, А.В. Некоторые современные аспекты лечения катаракты у детей //Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 68-73.
18. Першин, К.Б., Пашинова, Н.Ф., Черкашина, А.В., Цыганков, А.Ю. Ленсэктомия у детей с синдромом Марфана: оценка различных способов фиксации ИОЛ. В сб.: Офтальмологическая конференция «Рефракция». – 2015. – С. 287-293.
19. Першин, К. Б., Пашинова, Н. Ф., Черкашина, А. В., Цыганков, А. Ю. Оценка способов фиксации интраокулярных линз при ленсэктомии у детей с синдромом Марфана //Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. 11-16.
20. Радзиховский Б. Л. Астигматизм человеческого глаза. М.: Медицина; 1969.

21. Рогожина Ю.А., Румянцева В.А., Букаева А.А., Заклязьминская Е.В. ДНК-диагностика и спектр мутаций в гене FBN1 при синдроме Марфана //Российский кардиологический журнал. – 2015. – №. 10 (126). – С. 61-64.
22. Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Букаева А.А., Базаров Д.В., Чарчян Э.Р., Заклязьминская Е.В. Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике федерального хирургического центра //Российский кардиологический журнал. – 2016. – №. 10 (138). – С. 7-14.
23. Румянцева В.А., Рогожина Ю.А., Котлукова Н.П., Заклязьминская Е.В. Неонатальная форма синдрома Марфана-клиническое описание и комплексный подход к диагностике и лечению //Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 5 (109). – С. 55-60.
24. Санторо Э.Ю., Хабибуллин А.Ф. Хирургическое лечение катаракты при эктопии хрусталика: клинический случай синдрома Марфана //Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2019. – №. 1. – С. 23-26.
25. Семячкина А.Н., Адян Т.А., Харабадзе М.Н., Новиков П.В., Поляков А.В. Клинико-генетическая характеристика синдрома Марфана у больных из России //Генетика. – 2015. – Т. 51. – №. 7. – С. 812-812.
26. Страхов В.В., Климова О.Н., Корчагин Н.В. Клиника активной аккомодации вдаль //Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 42-51.
27. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: Микрохирургия глаза; 2007.
28. Ташпулатова А.З., Бузруков Б.Т., Закирходжаева Д.А. Вторичная глаукома при синдроме Марфана //РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2012. – Т. 13. – №. 4. – С. 126-127.
29. Шиловских О.В., Иванов Д.И. Классификация и выбор хирургической тактики лечения врожденных эктопий хрусталика //Офтальмохирургия. – 2005. – Т. 4. – С. 19-23.

30. Abboud EB. Retinal detachment surgery in Marfan's syndrome //Retina (Philadelphia, Pa.). – 1998. – T. 18. – №. 5. – C. 405-409.
31. Anteby I, Isaac M, BenEzra D. Hereditary subluxated lenses: visual performances and long-term follow-up after surgery //Ophthalmology. – 2003. – T. 110. – №. 7. – C. 1344-1348.
32. Areaux JrRG, Grajewski AL. Pigment dispersion syndrome and response to laser peripheral iridotomies in a child with Marfan syndrome //Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2019. – T. 23. – №. 5. – C. 300-302.
33. Aspiotis M, Asproudis I, Stefaniotou M, Gorezis S, Psilas K. Artisan aphakic intraocular lens implantation in cases of subluxated crystalline lenses due to Marfan syndrome //Journal of Refractive Surgery. – 2006. – T. 22. – №. 1. – C. 99-99.
34. Bahar I, Kaiserman I, Rootman D. Cionni endocapsular ring implantation in Marfan's syndrome //British Journal of Ophthalmology. – 2010. – T. 94. – №. 12. – C. 1695
35. Beene LC, Trabolusi EI Seven I, Ford MR, Roy AS, Butler RS, Dupps JrWJ. Corneal deformation response and ocular geometry: a noninvasive diagnostic strategy in Marfan syndrome //American journal of ophthalmology. – 2016. – T. 161. – C. 56-64.
36. Beighton PD, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Reynolds JF. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986 //American journal of medical genetics. – 1988. – T. 29581. – C. 581-594.
37. Bontzos G, Giarmoukakis A, Tsilimbaris M. Ectopia lentis with microspherophakia in Marfan syndrome resolved with mydriasis //Ophthalmology. – 2017. – T. 124. – №. 9. – C. 1313.
38. Cain SA, Morgan A, Sherratt MJ, Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Proteomic analysis of fibrillin-rich microfibrils //Proteomics. – 2006. – T. 6. – №. 1. – C. 111-122.

39. Cao Q, Xiao B, Jin G, Lin J, Wang Y, Young CA, Zheng D. Expression of transforming growth factor β and matrix metalloproteinases in the aqueous humor of patients with congenital ectopia lentis //Molecular Medicine Reports. – 2019. – T. 20. – №. 1. – C. 559-566.
40. Català-Mora J, Cuadras D, Díaz-Cascajosa J, Castany-Aregall M, Prat-Bartomeu J, García-Arumí J. Anterior iris-claw intraocular lens implantation for the management of nontraumatic ectopia lentis: long-term outcomes in a paediatric cohort //Acta ophthalmologica. – 2017. – T. 95. – №. 2. – C. 170-174.
41. Chan RTY, Collin HB. Microspherophakia //Clinical and Experimental Optometry. – 2002. – T. 85. – №. 5. – C. 294-299.
42. Chandra A, Banerjee PJ, Charteris DG. Grading in ectopia lentis (GEL): a novel classification system //British Journal of Ophthalmology. – 2013. – T. 97. – №. 7. – C. 942-943.
43. Chandra A, Charteris D. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis //Eye. – 2014. – T. 28. – №. 2. – C. 162-168.
44. Chandra A, Ekwalla V, Child A, Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome //Acta ophthalmologica. – 2014. – T. 92. – №. 1. – C. 82-83.
45. Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGF β 1 //The Journal of cell biology. – 2007. – T. 176. – №. 3. – C. 355-367.
46. Chen Z, Zhang M, Deng M, Chen T, Chen J, Zheng J, Jiang Y. Surgical outcomes of modified capsular tension ring and intraocular lens implantation in Marfan syndrome with ectopia lentis //European Journal of Ophthalmology. – 2022. – T. 32. – №. 2. – C. 924-932.
47. Cionni RJ, Osher RH, Marques DM, Marques FF, Snyder M E, Shapiro S. Modified capsular tension ring for patients with congenital loss of zonular support //Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 2003. – T. 29. – №. 9. – C. 1668-1673.

48. Consejo A, Rozema JJ. In vivo anterior scleral morphometry, axial length and myopia //Contact Lens and Anterior Eye. – 2020. – T. 43. – №. 1. – C. 21-25.
49. Daly S, Coleman DJ, Silverman RH, Abdelhakim AH, Park L, Maumenee IH. Evaluation of lenticular and zonular changes in patients with Marfan syndrome using ultrasound biomicroscopy //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2022. – T. 63. – №. 7. – C. 4398–F0077.
50. De Maria A, Wilmarth PA, David LL, Bassnett S. Proteomic analysis of the bovine and human ciliary zonule //Investigative ophthalmology & visual science. – 2017. – T. 58. – №. 1. – C. 573-585.
51. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome //American journal of medical genetics. – 1996. – T. 62. – №. 4. – C. 417-426.
52. De Saint Jean M, Bogotean D, Boileau C, Chevallier B, Jondeau G, Le Parc J, Baudouin C. Marfan syndrome diagnosis by ophthalmologist. Predictive value of ectopia lentis in a genotyped population //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2003. – T. 44. – №. 13. – C. 813.
53. Di Marino M, Cesareo M, Aloe G, Nucci C, Giannini C, Martucci A, Mancino R. Retinal and choroidal vasculature in patients with Marfan syndrome //Translational Vision Science & Technology. – 2020. – T. 9. – №. 9. – C. 5.
54. Doyle A, Hamard P, Puech M, Lachkar Y. Asymmetric pigmentary glaucoma in a patient with Marfan's syndrome //Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2005. – T. 243. – C. 955-957.
55. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, Geiran OR, Semb SO. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome //Acta ophthalmologica. – 2015. – T. 93. – №. 1. – C. 46-53.
56. El-Sobky HM, Ibrahim MF, Zaky MA. Changes in the anterior segment after cataract surgery and intraocular lens implantation using ultrasonic biomicroscopy //Menoufia Medical Journal. – 2022. – T. 35. – №. 2. – C. 796.

57. Erdogan G, Kandemir Besek N, Onal Gunay B, Agca A. Outcomes of three surgical approaches for managing ectopia lentis in Marfan syndrome //European Journal of Ophthalmology. – 2022. – T. 32. – №. 1. – C. 242-248.
58. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys, BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study //The American Journal of Human Genetics. – 2007. – T. 81. – №. 3. – C. 454-466.
59. Fan F, Luo Y, Liu X, Lu Y, Zheng T. Risk factors for postoperative complications in lensectomy–vitrectomy with or without intraocular lens placement in ectopia lentis associated with Marfan syndrome //British Journal of Ophthalmology. – 2014. – T. 98. – №. 10. – C. 1338-1342.
60. Gabriel LA, Wang LW, Bader H, Ho JC, Majors AK, Hollyfield JG, Apte SS. ADAMTSL4, a secreted glycoprotein widely distributed in the eye, binds fibrillin-1 microfibrils and accelerates microfibril biogenesis //Investigative ophthalmology & visual science. – 2012. – T. 53. – №. 1. – C. 461-469.
61. Ganesh A, Smith C, Chan W, Unger S, Quercia N, Godfrey M, Levin A. Immunohistochemical evaluation of conjunctival fibrillin-1 in Marfan syndrome //Archives of ophthalmology. – 2006. – T. 124. – №. 2. – C. 205-209.
62. Gay S, Miller EJ. Collagen in the physiology and pathology of connective tissue //(No Title). – 1978.
63. Gehle P, Goergen B, Pilger D, Ruukonen P, Robinson PN, Salchow DJ. Biometric and structural ocular manifestations of Marfan syndrome //PloS one. – 2017. – T. 12. – №. 9. – C. e0183370.
64. Gimbel HV, Camoriano GD, Aman-Ullah M. Bilateral implantation of scleral-fixated cionni endocapsular rings and toric intraocular lenses in a pediatric patient with Marfan’s syndrome //Case Reports in Ophthalmology. – 2012. – T. 3. – №. 1. – C. 16-23.

65. Girard LJ. Pars plana lensectomy for subluxated and dislocated lenses //Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. – 1981. – T. 12. – №. 7. – C. 491-495.
66. Gonnermann J, Torun N, Klamann MK, Maier AK, Sonleithner C, Bertelmann E. Posterior iris-claw aphakic intraocular lens implantation in subluxated lenses due to Marfan syndrome //European journal of ophthalmology. – 2014. – T. 24. – №. 3. – C. 352-357.
67. Hakin KN, Jacobs M, Rosen P, Taylor D, Cooling RJ. Management of the subluxed crystalline lens //Ophthalmology. – 1992. – T. 99. – №. 4. – C. 542-545.
68. Halpert M, BenEzra D. Surgery of the hereditary subluxated lens in children //Ophthalmology. – 1996. – T. 103. – №. 4. – C. 681-686.
69. Heur M, Costin B, Crowe S, Grimm RA, Moran R, Svensson LG, Traboulsi EI. The value of keratometry and central corneal thickness measurements in the clinical diagnosis of Marfan syndrome //American journal of ophthalmology. – 2008. – T. 145. – №. 6. – C. 997-1001.
70. Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensectomy in Marfan's syndrome //Eye. – 1998. – T. 12. – №. 3. – C. 412-416.
71. Ishikawa, H, Schuman, JS. Anterior segment imaging: ultrasound biomicroscopy //Ophthalmology Clinics of North America. – 2004. – T. 17. – №. 1. – C. 7-20.
72. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Glaucoma in the Marfan syndrome //Transactions of the American Ophthalmological Society. – 1992. – T. 90. – C. 111-122.
73. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Strabismus in the Marfan syndrome //American journal of ophthalmology. – 1994. – T. 117. – №. 5. – C. 632-635.
74. Jia WN, Wang, QY, Niu LL, Chen ZX, Jiang YX. Morphometric Assessment of the Ciliary Body in Patients With Marfan Syndrome and Ectopia Lentis: A Quantitative Study Using Ultrasound Biomicroscopy //American Journal of Ophthalmology. – 2023. – T. 251. – C. 24-31.

75. Jones W, Rodriguez J, Bassnett S. Targeted deletion of fibrillin-1 in the mouse eye results in ectopia lentis and other ocular phenotypes associated with Marfan syndrome //Disease Models & Mechanisms. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. dmm037283
76. Kara N, Bozkurt E, Baz O, Altinkaynak H, Dundar H, Yuksel K, Candan S. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure measurement in Marfan patients //Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 2012. – T. 38. – №. 2. – C. 309-314.
77. Kim WS. Transscleral intraocular lens fixation with preservation of the anterior vitreous face in patients with marfan syndrome and ectopia lentis //Cornea. – 2010. – T. 29. – №. 11. – C. S20-S24.
78. Kinori M, Wehrli S, Kassem IS, Azar NF, Maumenee IH, Mets MB. Biometry characteristics in adults and children with Marfan syndrome: from the Marfan Eye Consortium of Chicago //American journal of ophthalmology. – 2017. – T. 177. – C. 144-149.
79. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M, Zetterström C. Corneal curvature, pachymetry, and endothelial cell density in Marfan syndrome //Acta ophthalmologica. – 2012. – T. 90. – №. 4. – C. 375-379.
80. Konradsen TR, Zetterström C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome //Acta ophthalmologica. – 2013. – T. 91. – №. 8. – C. 751-755.
81. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome //Journal of medical genetics. – 2010. – T. 47. – №. 7. – C. 476-485.
82. Luebke J, Reinhard T, Agostini H, Boehringer D, Eberwein P. Long-term follow-up after scleral lens fixation in patients with Marfan syndrome //BMC ophthalmology. – 2017. – T. 17. – C. 1-6.
83. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome //Transactions of the American Ophthalmological Society. – 1981. – T. 79. – C.684 -733.
84. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue //Circulation. – 1955. – T. 11. – C.321-342.

85. Muralidhar R, Ankush K, Vijayalakshmi P, George VP. Visual outcome and incidence of glaucoma in patients with microspherophakia //Eye. – 2015. – T. 29. – №. 3. – C. 350-355.
86. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome //New England Journal of Medicine. – 1972. – T. 286. – №. 15. – C. 804-808.
87. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome //Survey of ophthalmology. – 2006. – T. 51. – №. 6. – C. 561-575.
88. Pavlin, CJ, Foster, FS. Ultrasound biomicroscopy of the eye. New York: Springer-Verlag; 1995.
89. Peyman GA, Raichand M, Goldberg MF, Ritacca D. Management of subluxated and dislocated lenses with the vitrophage //British Journal of Ophthalmology. – 1979. – T. 63. – №. 11. – C. 771-778.
90. Pyeritz RE, McKusick VA. Pyeritz R. E., McKusick V. A. Basic defects in the Marfan syndrome //New England Journal of Medicine. – 1981. – T. 305. – №. 17. – C. 1011-1012.
91. Rabie HM, Malekifar P, Javadi MA, Roshandel D, Esfandiari H. Visual outcomes after lensectomy and iris claw artisan intraocular lens implantation in patients with Marfan syndrome //International ophthalmology. – 2017. – T. 37. – C. 1025-1030.
92. Rada JAS, Shelton S, Norton TT. Rada J. A. S., Shelton S., Norton T. T. The sclera and myopia //Experimental eye research. – 2006. – T. 82. – №. 2. – C. 185-200.
93. Reese PD, Weingeist TA. Pars plana management of ectopia lentis in children //Archives of Ophthalmology. – 1987. – T. 105. – №. 9. – C. 1202-1204.
94. Rezar-Dreindl S, Stifter E, Neumayer T, Papp A, Gschliesser A., Schmidt-Erfurth U. Visual outcome and surgical results in children with Marfan syndrome //Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2019. – T. 47. – №. 9. – C. 1138-1145.
95. Rodrigo BJ, Paulina LLE, Francesc M, Eduardo TTJ, Alejandro N. Intraocular lens subluxation in marfan syndrome //The Open Ophthalmology Journal. – 2014. – T. 8. – C. 48-50.

96. Salchow DJ, Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents //European journal of ophthalmology. – 2019. – T. 29. – №. 1. – C. 38-43.
97. Salehpour O, Lavy T, Leonard J, Taylor D. The surgical management of nontraumatic ectopic lenses //Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. – 1996. – T. 33. – №. 1. – C. 8-9.
98. Sandvik GF, Vanem TT, Rand-Hendriksen S, Cholidis S, Saethre M, Drolsum L. Ten-year reinvestigation of ocular manifestations in Marfan syndrome //Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2019. – T. 47. – №. 2. – C. 212-218.
99. Schlote T, Völker M, Knorr M, Thiel HJ. Lens coloboma and lens dislocation in Stickler (Marshall) syndrome //Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 1997. – T. 210. – №. 4. – C. 227-228.
100. Sen P, Attiku Y, Bhende P, Rishi E, Ratra D, Sreelakshmi, K. Outcome of sutured scleral fixated intraocular lens in Marfan syndrome in pediatric eyes //International Ophthalmology. – 2020. – T. 40. – C. 1531-1538.
101. Shortt AJ, Lanigan B, O’Keefe M. Pars plana lensectomy for the management of ectopia lentis in children //Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. – 2004. – T. 41. – №. 5. – C. 289-294.
102. Simon MA, Origlieri CA, Dinallo AM, Forbes BJ, Wagner RS, Guo S. New management strategies for ectopia lentis //Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. – 2015. – T. 52. – №. 5. – C. 269-281.
103. Sridhar J, Chang JS. Marfan’s syndrome with ectopia lentis //The New England journal of medicine. – 2017. – T. 377. – №. 11. – C. 1076-1076.
104. Sultan G, Baudouin C, Auzerie O, De Saint Jean M, Goldschild M, Pisella P. J. Cornea in Marfan disease: Orbscan and in vivo confocal microscopy analysis //Investigative ophthalmology & visual science. – 2002. – T. 43. – №. 6. – C. 1757-1764.

105. Thapa BB, Singh R, Ram J, Kumar A. Lens coloboma in one eye and ectopia lentis in the other eye of a patient with Marfan syndrome //Case Reports. – 2014. – T. 2014. – C. bcr2014207112.
106. Traboulsi EI, Whittum-Hudson JA, Mir S, Maumenee IH. Microfibril abnormalities of the lens capsule in patients with Marfan syndrome and ectopia lentis //Ophthalmic genetics. – 2000. – T. 21. – №. 1. – C. 9-15.
107. Turaga K, Senthil S, Jalali S. Recurrent spontaneous scleral rupture in Marfan's syndrome //Case Reports. – 2016. – T. 2016. – C. bcr2016214764.
108. Vanhosebrouck E, Consejo A, Coucke PJ, Leroy BP, Kreps EO. The corneoscleral shape in Marfan syndrome //Acta Ophthalmologica. – 2021. – T. 99. – №. 4. – C. 405-410.
109. Waiswol M, Kasahara N. Lens subluxation grading system: predictive value for ectopia lentis surgical outcomes //Einstein. – 2009. – T. 7. – №. 1. – C. 81-87.
110. Wang A, Mou D, Wang N, Wang H. The imaging characteristics of lens subluxation on the ultrasound biomicroscopy //Contrast Media & Molecular Imaging. – 2022. – T. 2022.
111. Wang F, Ye Z, Xue S, Wang Y, Li L, Wang D, Wang L. Differences Between Angle Configurations in Different Body Positions by Ultrasound Biomicroscopy in Patients with Cortical Age-Related Cataract //Clinical Interventions in Aging. – 2023. – C. 799-808.
112. Wang Z, Lu Y, Xiao K, Gao Y, He J, Zhang S, Zhang M. Bimanual irrigation-aspiration for ectopia lentis and use of a small incision for 4-point scleral-sutured foldable intraocular lens and anterior vitrectomy in patients with Marfan syndrome //Indian Journal of Ophthalmology. – 2019. – T. 67. – №. 10. – C. 1629.-1633.
113. Wheatley HM, Traboulsi EI, Flowers BE, Maumenee IH, Azar D, Pyeritz RE, Whittum-Hudson JA. Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissues: relevance to the Marfan syndrome //Archives of ophthalmology. – 1995. – T. 113. – №. 1. – C. 103-109.

114. Yu YS, Kang YH, Lim KH. Improvements in visual acuity following limbal lensectomy for subluxated lenses in children //Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. – 1997. – T. 28. – №. 12. – C. 1006-1010.
115. Zech JC, Putoux A, Decullier E, Fargeton AE, Edery P, Plauchu H, Dupuis-Girod S. Classifying ectopia lentis in Marfan syndrome into five grades of increasing severity //Journal of Clinical Medicine. – 2020. – T. 9. – №. 3. – C. 721.
116. Zheng D, Wan P, Liang J, Song T, Liu Y. Comparison of clinical outcomes between iris-fixated anterior chamber intraocular lenses and scleral-fixated posterior chamber intraocular lenses in Marfan syndrome with lens subluxation //Clinical & Experimental Ophthalmology. – 2012. – T. 40. – №. 3. – C. 268-274.