

*На правах рукописи*

**Салихова Алтын Ромазановна**

**ПРИЖИЗНЕННАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ВРОЖДЕННОЙ  
ПАТОЛОГИИ**

14.01.07 - глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Харлап Сергей Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Пивоваров Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

**Узунян Джульетта Григорьевна**, кандидат медицинских наук, ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующая диагностическим отделением

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится « 9 » апреля 2018 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корпус А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**М.Н. Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень её разработанности.** Врожденные дефекты развития глаза часто сопровождаются нарушением его размеров, формы и внутренней структуры. Не в каждом случае врач при первичном осмотре пациентов с врожденной патологией может правильно оценить вид и выраженность изменений. Характер морфологических проявлений обуславливает ведущие клинические признаки. Некоторые из изменений оптических сред являются препятствием для полноценного осмотра глаза. Анатомо-топографические изменения, возникающие в глазу в результате врожденных аномалий развития, часто носят комбинированный, сложный характер (I. Mann, 1957, А.Б. Кацнельсон, 1957; F.H. Stefani, G. Hasenfratz, 1987; К.С. Хойт, Д. Тэйлор, 2015).

Акустическое клиническое исследование является самым доступным методом диагностики, который используется во многих областях клинической медицины. В офтальмологии это касается тех случаев, когда необходимо оперативно и неинвазивно оценить клиническое состояние глаза в целом. Это особенно необходимо тогда, когда нельзя осмотреть его внутреннюю структуру из-за помутнения или выраженной деформации отдельных преломляющих сред.

Для воспроизведения ультразвукового (УЗ) изображения в качестве первичного элемента диагностической технологии используется так называемая серая шкала. Анализ изображения проводится посредством использования специфического набора признаков применяемых для определения уровней детализации анатомических структур. Созданы программы для количественной и графической оценки форм и видов цифровых УЗ визуальных образов. С этой целью используется анализ акустического рисунка тканей с «полутоновой» оценкой его текстуры (И.Ю. Насникова и соавт., 2004; К. Хилл, Дж. Бэмбер, Г.Т. Хаар, 2008).

Цифровые диагностические акустические технологии, разработанные за

последние два десятилетия, позволяют получать достоверную информацию о внутреннем состоянии глаза путем преобразования отдельных плоскостных (планиметрических) параметров изображения в объемные (стереометрические). С помощью такого подхода стало реальным распознавание мелких структурных дефектов глаза. Результаты предшествующих исследований указывают на возможность прижизненного определения локальных изменений хрусталика, стекловидного тела и оболочек глаза. (Т.А. Ручко, 2007; С.Э. Аветисов и С.И. Харлап, 2008; В.В. Нероев с соавт., 2009; К.С. Аветисов, 2010; Т.А. Щеголева, 2015).

Наилучшим способом такой оценки может стать воспроизведение изменений с выделением отдельных пространственных фрагментов объемного изображения глаза. Такое изображение может быть охарактеризовано как *виртуальная акустическая диагностическая 3D модель глаза* (С.И. Харлап, 2015).

**Цель работы:** Изучение особенностей структурно-морфологических изменений глаза при некоторых видах его врожденной патологии и ряде орфанных заболеваний по результатам ультразвукового мультипланарного цифрового исследования.

**Задачи исследования:**

1) Разработать алгоритм УЗ цифрового комбинированного исследования глаза, который позволит одновременно оценить изменения его размеров, формы и внутренней структуры у пациентов с врожденной патологией органа зрения.

2) По результатам разработанного алгоритма проанализировать варианты наиболее часто встречающихся характерных УЗ признаков изменения формы, размеров и объема глаза.

3) По результатам алгоритма проанализировать различные виды УЗ признаков анатомо-топографических изменений внутренней структуры глаза у пациентов с врожденными изменениями.

4) На основе результатов УЗ цифрового комбинированного

исследования сопоставить пространственные характеристики глаз в случаях нарушения их формы, объема и структуры (микрофтальм, увеличение размеров, деформация внутренних структурных элементов) и глаз, обладающих рефракцией близкой к эметропической, без признаков врожденных изменений.

5) По результатам цифрового УЗ исследования определить характерные варианты изменения глаз у пациентов с некоторыми *орфанными заболеваниями* и оценить виды пространственной деформации его структуры при каждом из них.

### **Научная новизна**

1. Впервые для клинической оценки изменений формы, размеров и состояния глаза в целом при ряде врожденных патологических состояний использован пространственный мультипланарный цифровой и 3D акустический анализ.

2. Впервые для клинического изучения некоторых видов врожденных изменений глаза, входящих в реестр орфанных заболеваний, по результатам УЗ мультипланарного исследования предложен новый вариант его клинической оценки в виде создания УЗ цифровой 3D модели глаза.

3. Впервые разработан алгоритм воспроизведения объемного изображения изменений глаза и его отдельных анатомических структур при врожденной патологии органа зрения.

4. Впервые для анатомо-топографического анализа некоторых видов врожденных изменений глаза были воспроизведены и использованы в качестве диагностических моделей различные виды объемного виртуального изображения. Данные изображения, отражающие изменения формы глаза, а также изменение структуры хрусталика и стекловидного тела, были представлены в виде 3D моделей (копий), имеющих различные пространственные варианты и различную текстуру УЗ рисунка. Вместе с результатами клинического и функционального исследования глаза эти модели

были использованы как первичный диагностический материал для оценки состояния глаза и для дальнейшего проспективного исследования.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

1) Предложен новый способ прижизненной оценки врожденных изменений глаза. Для определения комбинированных изменений оболочек глаза, а также размеров, формы и структуры внутренних элементов использован УЗ цифровой мультипланарный анализ. Данный метод основан на одновременном изучении ряда топографических параметров различных (трех) проекций объемного виртуального изображения.

2) Метод включает прижизненную оценку анатомио-топографического состояния хрусталика и стекловидного тела при некоторых видах врожденных катаракт. Данный способ клинически апробирован в диагностике врожденных изменений, обозначенных как *persistent fetal vasculature*. Установлен и рассмотрен ряд структурно-морфологических разновидностей подобных изменений, предположительно отражающих различные этапы развития данного вида нарушения в процессе эмбрионального развития глаза. Детальная оценка пространственных форм 3D изображения врожденных нарушений позволила выделить характерные варианты изменений, обладающих схожими признаками деформации УЗ рисунка.

3) Предложен способ мультипланарного анализа для проведения оценки состояния глаза при односторонних и двусторонних врожденных дефектах сосудистой оболочки глаза, возникших в результате нарушения процесса закрытия зародышевой щели.

4) Изучены различные виды изменений структуры глаза на фоне дефекта радужной оболочки. Установлено, что данные изменения проявлялись структурными нарушениями хрусталика, цинновой связки, цилиарного тела, хориоидеи, сетчатой оболочки и склеры в проекции ДЗН и области колобомы. На основе плоскостного УЗ рисунка локальных морфологических деформаций, а также 3D моделей их сочетанных изменений проведена оценка различных видов прижизненных изменений при данном виде врожденной патологии.

5) На основе мультипланарного УЗ цифрового исследования оценены и прижизненно расшифрованы некоторые виды анатомо-топографических изменений глаза, возникающих на фоне системных заболеваний.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы послужил комплекс методов и основных принципов научного исследования. Соблюдены схема и этапы последнего. В работе сочетаются методологии качественных и количественных исследований. Диссертация была выполнена как ретроспективное, проспективное и одномоментное когортное открытое сравнительное исследование с использованием аналитических, клинических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

Современные цифровые УЗ диагностические технологии расширяют диапазон клинической информации о состоянии структуры глаза при врожденной патологии.

1) Результаты работы позволяют рекомендовать мультипланарный УЗ анализ как предпочтительный метод для оценки сочетанных изменений оболочек глаза и его внутренних структур. Использование данного метода при оценке сложных пространственных структурных деформаций дает возможность проанализировать анатомо-топографические основы клинических проявлений. Предложенный метод повышает качество и достоверность прижизненной трактовки различных видов комбинированных структурно-морфологических проявлений.

2) Определен комплекс прижизненных структурно-морфологических диагностических признаков, сочетанных врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела, основанных на результатах анализа 3D модели. Возможность изучения пространственной структуры внутренних сред глаза на основе 3D модели позволяет в режиме реального времени оценивать любые локальные проявления изменений.

3) Относительная сложность постпроцессорной обработки полученного

при цифровом 3D исследовании акустического объемного «морфологического» материала нивелируется его информативностью при осуществлении мультипланарного анализа и создании 3D модели. Виртуальное изображение как всего глаза, так и локальных внутренних изменений может быть архивировано и в дальнейшем использовано для определения тактики ведения пациента, а также отдаленного динамического наблюдения.

### **Степень достоверности результатов работы**

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью объема материала, использованием современных цифровых методов исследований и объективностью методов обработки данных. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое и медицинское оборудование, условия исследования стандартизированы для выполнения поставленных задач. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов и в соответствии с современными стандартами сбора и обработки научных данных.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения работы доложены и обсуждены:

- 1) На X съезде офтальмологов России, г. Москва, 17-19 июня 2015 г.;
- 2) На VII Съезде российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), г. Москва, 10-13 ноября 2015 г.;
- 3) На научно-практической конференции «Передовые технологии УЗ диагностики в клинической практике», г. Екатеринбург, 2 февраля 2017 г.;
- 4) На III Всероссийском эндокринологическом конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 1-4 марта, 2017 г.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке, в осуществлении некоторых моментов исследования, а также в постпроцессорной обработке большей части (до 70%) полученного материала в виде плоскостных и объемных УЗ изображений. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, подготовке публикаций и докладов по теме работы.



Интерпретация данных выполнена лично автором.

### **Внедрение результатов работы**

Исследования осуществлены на базе ФГБНУ «НИИГБ». Результаты работы внедрены и применяются в клинических подразделениях института и при профессиональном обучении ординаторов и аспирантов, а также при обучении специалистов на курсах повышения квалификации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 7 из них в журналах, входящих в список ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных перечнем ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, общих выводов, списка литературы, включающего 106 отечественных и 29 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 241 рисунком и 3 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал исследования.** В период с 2014 по 2017 гг включительно были обследованы 60 пациентов (119 глаз) с врожденными изменениями глаза. Часть из этих пациентов, согласно реестру орфанных заболеваний (ОЗ), была «определена» как самостоятельные, другая отнесена к проявлениям системных заболеваний, включающим врожденные изменения оболочек глаза, хрусталика и стекловидного тела. Общее количество и клиническая характеристика всех обследованных пациентов представлены в таблице 1. Кроме того, для сравнительного анализа была исследована однородная в антропологическом отношении группа из 30 условно здоровых людей (60 глаз) в возрасте от 21 до 31 года с рефракцией, близкой к эметропической, с неизменными внутриглазными структурами.

**Клиническая характеристика материала.** Возраст пациентов на момент исследования составлял от трех месяцев до 63 лет. Пациенты детского

возраста были обследованы на базе детского отделения «Центра восстановления зрения», находящегося в договорных отношениях с ФГБНУ «НИИГБ». В большинстве случаев (у 41 пациента, 82 глаза) изменения носили двусторонний характер.

При установлении диагноза тех или иных врожденных состояний было принято во внимание, что согласно международной классификации болезней (МКБ-10) данные патологические изменения обозначены как нарушения структуры глаза и орбиты. Они относятся к классу врожденных аномалий глаза, уха, лица и шеи (класс XVII, блок Q10-Q18), а также к классу болезней глаза и его придаточного аппарата (класс VII, H00-H59).

Ряд врожденных патологий, например аниридия, синдром Вейлля-Маркезани (Q87.0), синдром Марфана (Q87.4), фибриллинотии 1 типа, входящие в группу врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (блок Q00-Q99), а также болезни накопления (болезнь Фабри), относятся к *орфанным заболеваниям*, при которых нередко выявляются признаки структурных изменений глаза.

К первой подгруппе были отнесены самостоятельные нозологические единицы из реестра ОЗ, которыми являлись такие патологические состояния как *аниридия* и *микрофтальм*. Ко второй подгруппе нами были отнесены локальные проявления изменения структуры глаза при некоторых системных заболеваниях (из реестра ОЗ), признаком которых являлось поражение глаз. Такими состояниями были синдром Марфана (5 пациентов), синдром Вейлля-Маркезани (1 пациент), болезнь Фабри (1 пациент), аномалия Петерса (1 пациент) и амавроз Лебера (1 пациент).

Исходя из клинической картины, данных анамнеза и результатов пространственного УЗ исследования, пациенты данной группы были нами подразделены на 4 подгруппы. В основу такого разграничения пациентов в отдельные подгруппы нами было положено преобладание того или иного вида характерных патологических проявлений в структуре внутренних элементов глаза, оптически прозрачных в нормальных условиях.

**Общее количество и клиническая характеристика исследованных пациентов**

Диагноз	Количество пациентов	Количество глаз
<b>I. Орфанные заболевания</b>		
1. Отдельные нозологические единицы в реестре орфанных заболеваний	7	13
а) Аниридия (Q13.1)	2	3
б) Микрофтальм (Q11)	5	10
2. Локальные проявления изменений хрусталика и стекловидного тела из реестра системных орфанных заболеваний, одним из ведущих признаков которых является поражение глаза	9	18
а) Болезнь Марфана, синдром Марфана (Q87.4)	5	10
б) Синдром Вэйлля – Маркезани (Q87.0)	1	2
в) Амавроз Либера (кератоглобус) (H47.2)	1	2
д) Болезнь Фабри (E 75.2) / (вихревидная кератопатия)	1	2
е) Аномалия Петерса (Q13)	1	2
<b>II. Врожденные изменения глаза, при которых одним из ведущих признаков является поражение структуры хрусталика, сосудистой оболочки и стекловидного тела</b>		
1. Врожденные локальные изменения структуры хрусталика (Q12.0)	13	26
2. Комбинированные патологические изменения хрусталика и/или стекловидного тела, проявляемые в виде морфологического недоразвития вторичного стекловидного тела (ППГСТ, «persistent fetal vasculature») (H43)	18	36
3. Изменение анатомии сосудистой оболочки: колобомы радужки, цилиарного тела, сосудистой оболочки глаза (Q13.0, H21, Q14)	5	10
4. Комбинированные патологические изменения формы и размеров глаза, сопровождающиеся недоразвитием хрусталика и/или стекловидного тела и микрофтальмом (H43, Q11)	8	16
<b>Итого:</b>	<b>60</b>	<b>119</b>

К ним последовательно были отнесены изолированные врожденные изменения хрусталика, изменения морфологической структуры сосудистой

оболочки, комбинированные изменения хрусталика и стекловидного тела, а также комбинированные врожденные проявления, сопровождающиеся изменением формы, объема и размеров в сочетании с нарушением внутренней структуры. Значительную часть клинических наблюдений составили пациенты, отнесенные нами к группе «врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела».

**Методы исследования.** Всем пациентам, на основе добровольного согласия (детям – с согласия родителей), были проведены стандартные офтальмологические исследования: остроты зрения, полей зрения, рефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия и др., а также цифровое УЗ исследование на общемедицинской диагностической системе Voluson 730 Pro (Kretz) и Voluson E8.

Исследование включало в себя: В-сканирование в серой шкале, мультипланарный УЗ анализ, а также создание 3D модели исследуемого глаза. После воспроизведения 3D модели проводился пространственный анализ отдельных изменений посредством их локализации и идентификации. В аксиальную проекцию полученного объема для изучения того или иного участка структурных изменений помещался точечный пространственный маркер (центр вращения). Пособием его перемещения в проекции границ контура объекта осуществляли контроль в других плоскостях (горизонтальной и фронтальной). Одновременно с этим следили за его нахождением внутри структуры выделенного тканевого объема или отдельного локального пространственного элемента. Следующим этапом осуществлялось послойное изучение 3D виртуальной модели глаза и/или измененного анатомического участка во многих пространственных параллельных плоскостях посредством УЗ пространственной томографии (режим *Sectional Planes*).

При необходимости осуществляли поэтапное создание отдельных объемов каждого исследуемого элемента, а также их сегментацию при помощи виртуального скальпеля. Применялись режимы «проекции максимальной

интенсивности» воспроизведения изображения поверхности объема, а также «регулируемой прозрачности» его внутреннего пространства по глубине.

**Статистические методы исследования.** Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ SPSS. Для определения достоверности различий среднего по группам использовались критерии Стьюдента и дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения результатов применяли непараметрический сравнительный анализ независимых групп ANOVA, Манна-Уитни.

### **Результаты**

При изучении акустической структуры здорового глаза и последующем анализе ее состояния у всех 30 добровольцев (60 глаз) нами были определены некоторые средние биометрические значения пространственного изображения (табл. 2), а также следующие его характерные качественные признаки:

1) поверхность УЗ среза внутреннего пространства глаза, ограниченного внутренним округлым контуром оболочек и задней капсулой хрусталика, была гомогенной и имела анэхогенную текстуру;

2) при осуществлении динамической пробы, в результате инерционного смещения базиса стекловидного тела происходило формирование линейного или вогнутого гипоэхогенного изображения гиалоидной мембраны в местах ее плотного соприкосновения с хрусталиком и сетчаткой;

3) в результате планиметрического и стереометрического анализа УЗ структуры и текстуры тканей глазного яблока при помощи биометрического исследования ряда анатомических элементов определены локальные параметрические и акустические характеристики.

Величина и графические акустические характеристики средних значений качественных и количественных пространственных параметров виртуальной модели здорового глаза позволили использовать его объемное изображение в качестве условной (сравнительной) нормы при оценке 3D диагностического изображения глаз с врожденной патологией. В отличие от ряда предшествующих исследований (Т.А. Щеголева, 2015; С.В. Асатрян и

соавт., 2016), нами были дополнительно использованы параметры, отражающие размер поперечного сечения глаза в сагиттальной (вертикальной) плоскости - «высота» и размер поперечного сечения глаза в горизонтальной (аксиальной) плоскости - «ширина». Увеличение значений биометрических характеристик и «повышение» проявления изображения контуров (по сравнению с условной «нормой») передней и задней капсулы хрусталика или его структуры помогали при оценке врожденных изменений хрусталика или передних слоев стекловидного тела. Результаты изучения плоскостных и пространственных объемных УЗ параметров некоторых элементов глазного яблока условно здоровых пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Акустические пространственные параметры различных отделов эмметропического глаза (30 пациентов, 60 глаз - n)**

Пространственные и акустические параметры	Передняя камера	Хрусталик	Стекловидная камера	Оболочки глаза	Глазное яблоко
Размер по продольной оси, мм	3.10±0.08	3.32±0.04	16.53±0.31		22.95±0.14
Размер по поперечной оси, мм					21,46±0,13
Размер по сагиттальной оси, мм					21,13±0,11
Объем, мм <sup>3</sup>	0.15±0.06	0.18±0.01	5.54±0.29	1.95±0.22	7.82±0.21
MG (УЕ)	0.6±0.11	0.79±0.13	1.25±0.43	3.40±0.21	3.44±0.38
*Процентное СО	2%	3%	58%	37%	100%

\*Индекс соотношения объемов структурных элементов к объему глаза

**Результаты исследования пациентов с врожденной патологией**

Во всех клинических случаях (60 пациентов, 119 глаз – табл. 1) по результатам УЗ цифрового 3D исследования глаз с обеих сторон были определены локальные признаки структурной дезорганизации. При осуществлении стандартного офтальмологического исследования и световой биомикроскопии были отмечены локальные изменения иридохрусталиковой диафрагмы, а также наличие синехий в проекции передней камеры и различные

виды оптического помутнения хрусталика. Изменения проявлялись неравномерностью толщины среза исследуемой области и неровностью просвета угла передней камеры на протяжении. Целью мультипланарного УЗ цифрового исследования глаз с различной врожденной патологией являлось последовательное воспроизведение *акустического диагностического цифрового плоскостного изображения в серой шкале*, а также создание *3D виртуальной модели* для каждого клинического случая.

Были определены и проанализированы различные варианты плоскостного и объемного УЗ изображения глаз с врожденной патологией. Посредством анализа воссозданных цифровых виртуальных изображений изучаемых глаз в *планиметрической* и *стереометрической* проекции были определены признаки изменения их *размеров*, искажение *формы* и *контуров* акустического изображения, степень пространственной *деформации* внутренней его структуры. Сопоставление базировалось на анализе результатов качественной и количественной оценки степени акустической прозрачности диагностического изображения, а также выявления локальных структурных изменений и признаков неоваскуляризации. Изучались особенности пространственного взаимоотношения стекловидного тела с хрусталиком и внутренней поверхностью сетчатки. Кроме развития врожденных пространственных нарушений, их формирование могло служить механическим препятствием к прохождению света. При наличии односторонних изменений обязательно проводилось первичное сопоставление измененных УЗ характеристик с контралатеральной стороной, а также с акустическими характеристиками условно нормального глаза.

По результатам цифрового УЗ исследования было определено, что в нашей выборке пациентов с врожденной патологией органа зрения наиболее часто встречались изменения, характеризующиеся:

- 1) различными вариантами структурной деформации глаза на фоне нарушения его морфологического развития (8 пациентов);

2) различными вариантами локальной структурной деформации оболочек глаза в результате нарушения процесса закрытия зародышевой щели или генетического заболевания (аниридия), 7 пациентов;

3) различными вариантами деформации хрусталика и стекловидного тела на фоне нарушения (дисгенезии) их развития (18 пациентов);

4) различными вариантами структурной деформации глазного яблока и/или его внутренних структур при системных заболеваниях (9 пациентов);

Характерным проявлением анатомо-топографических изменений переднего отрезка являлась локальная деформация акустического контура передней камеры. Было отмечено, что деформация УЗ изображения этого структурного элемента происходит за счет: а) структурно-морфологического расслоения радужной оболочки; б) смещения ресничного пояса радужки в сторону эндотелия роговицы на фоне нарушения правильного развития и образования мест сращения.

На плоскостном и 3D диагностических изображениях изменения проявлялись с разной степенью выраженности. В большинстве случаев была обнаружена взаимосвязь структурных изменений передних отделов стекловидного тела и прилежащих к нему отделов хрусталика. Результаты анализа изображения позволили в каждом конкретном случае выявить их структурную близость и определить вид (структурно-морфологический) и форму (топографическую) изменений, а также определить их корреляционную взаимосвязь.

Врожденные сочетанные изменения хрусталика и стекловидного тела были обозначены нами как *комбинированные патологические изменения хрусталика и/или стекловидного тела, появившиеся в результате морфологического недоразвития вторичного стекловидного тела - persistent fetal vasculature*. В 18 клинических случаях, отнесенных нами к рассматриваемой подгруппе, врожденные изменения были односторонними. На примере пяти клинических случаев нами были представлены и подробно проанализированы структурные проявления внутриглазных изменений,



характерных для данной подгруппы. При осуществлении их структурно-морфологического анализа на основе данных 3D исследования они были нами отнесены к проявлениям недоразвития вторичного СТ.

Изменения анатомо-топографической структуры хрусталика при врожденной катаракте, связанной с нарушением развития стекловидного тела, были продемонстрированы в виде различных пространственных вариантов деформации гиалоидных структур. Эти проявления были расположены в центральных (проекция *a. hyaloidea persistens* и *canalis hyaloidea, Cloqueti*) и парацентральных отделах стекловидного тела. Они проявлялись наличием гиалоидных (гипоэхогенных) деформаций различной формы и протяженности в проекции прохождения эмбриональной гиалоидной артерии. На плоскостном и 3D изображениях изменения наблюдались в виде акустических линейных и извитых уплотнений (шварты, мембраны и тд.), а также древовидных образований в проекции Клокетова канала. В различных пространственных плоскостях были определены УЗ признаки, которые можно было обозначить как остатки не полностью подвергшихся регрессу гиалоидной артерии. В 5 случаях были выявлены акустические признаки потоков крови в этих гиалоидных тяжах (персистирующая гиалоидная артерия), а также цветové карты в проекции задней капсулы хрусталика.

В 9 случаях у пациентов с врожденными изменениями (синдром *persistent fetal vasculature*) было выявлено наличие структурных изменений хрусталика. Данные изменения были похожи на те, которые были рассмотрены ранее, но в отличие от них, у этих пациентов в центре стекловидного тела прослеживалось наличие акустически и оптически плотного линейного тяжа, идущего от ДЗН. В центре этого тяжа были выделены цветové карты артериального и венозного сосудов. Эти проявления характеризуют изменения, возникающие при данном виде сочетанных нарушений. Они заслуживают дальнейшего рассмотрения.

В ряде случаев, при сопоставлении пространственных проявлений изменений структуры стекловидного тела и хрусталика была обнаружена схожесть УЗ изображений, встречающаяся как у новорожденных, так и у

взрослых. Один из вариантов так называемых «типичных» проявлений сочетанных изменений был представлен односторонними патологическими проявлениями в виде изображения линейного витреального тяжа, идущего от проекции макулярной области к проекции периферии задней капсулы хрусталика. Сочетанные изменения хрусталика и стекловидного тела можно оценить при помощи оптического исследования, но в большинстве случаев это было возможно сделать только при помощи 3D исследования.

По нашему мнению, эти признаки характеризуют ряд прижизненных проявлений недоразвития или патологического развития различных внутренних структур глаза и деформацию глазного яблока в целом. Это касается как визуализации пространственной деформации угла передней камеры, радужной оболочки, изменения строения цилиарного тела и хориоидеи, так и выявления признаков остаточных элементов сосудистой системы первичного стекловидного тела и определения неправильного положения хрусталика. Из 5 пациентов, у которых были выявлены данные проявления, в 3 случаях изменения носили двусторонний симметричный характер.

У 8 пациентов врожденные изменения глаза имели сложный комбинированный характер. Они проявлялись искажением контура «внешней» и «внутренней» поверхностей контура оболочек, а также значительной деформацией внутриглазных элементов. К таким случаям были отнесены пациенты с локальной эктазией склеры, частичной дислокацией хрусталика, сопровождающиеся локальной атрофией цинновой связки, увеличением глазного яблока или, наоборот, микрофтальмией.

Все данные клинические случаи относились к изменениям глаза, развившимся вследствие различных процессов нарушения нормального эмбрионального развития. УЗ цифровой 3D анализ врожденных изменений глаза позволил определить степень деформации его оболочек при микрофтальме, значительном увеличении размеров, а также при той или иной форме эктазии склеры. Анализ некоторых пространственных вариантов эктазии оболочек глаза, а также значительного увеличения его размеров и объема

(ПЗО > 30,0 мм; V > 15,0 см<sup>3</sup>) позволил выделить и оценить различные варианты его деформации и сопоставить их с клинической картиной.

Исследования пациентов с синдромом Марфана и Вейлля-Маркезани при помощи УЗ 3D анализа показывают, что в неясных клинических случаях, при отсутствии прозрачности преломляющих сред, при смещении хрусталика и невозможности структурной идентификации изменений возможно осуществить их подробный анализ в различных внутренних отделах глаза. Кроме того, данный метод пространственной оценки структурных изменений может быть использован в случаях затрудненного контакта с пациентом. У пациентов с синдромом Марфана в режиме реального времени были изучены варианты смещения эктопированного хрусталика и «колебания» измененных гиалоидных элементов внутри стекловидной камеры. Создание 3D модели глаза позволило уточнить особенности макроморфологических изменений в результате локальных проявлений дисплазии соединительной ткани.

Нами разработаны приемы пространственной локализации отдельных патологических проявлений, определения их формы и объема, а также изучения их соотношения с другими изменениями. Пространственный УЗ анализ различных вариантов дислокации хрусталика позволил в каждом конкретном случае подробно охарактеризовать степень его подвижности внутри глаза и оценить картину комбинированных внутриглазных изменений.

С помощью мультипланарного анализа был выделен и пространственно изучен передний отрезок у пациентов с аниридией, кератоглобусом и аномалией Петерса. Проявления УЗ пространственных изменений СТ в данных случаях относились как к инволюционным признакам, так и, возможно, к изменениям, непосредственно связанным с нарушением структуры оболочек глаза на фоне аниридии. Кроме наличия характерных специфических проявлений, определяемых при офтальмологическом осмотре, для каждого случая были выявлены типичные патогностические УЗ признаки, которые отражены в табл. 3.

Таблица 3.

**Качественные и количественные структурно-морфологические характеристики глаза при некоторых его врожденных изменениях.**

Нозологическая группа	Структурно-морфологические признаки																									
	Изменение роговицы			Хрусталик				Изменение стекловидного тела				Эктазия и деформация оболочек			Уменьшение глазного яблока (микрофтальм) <sup>*</sup>			Дефекты тканей глаза в виде колобомы				Увеличение глазного яблока (увеличение объема)				
				Изменение оптической прозрачности		Изменение формы и положения									1 степень	2 степень	3 степень	радужка	цилиарное тело	хрусталик	хориоидея	До 6,0 см <sup>3</sup>	6,1 – 10,0 см <sup>3</sup>	>10,1 см <sup>3</sup>		
	Точечные помутнения	бельмо	Нарушение формы и размеров	По интенсивности		По площади		дислокация	деформация	наличие грубчатых структур	Наличие Клокетова канала	наличие кровотока	инволютивные изменения	1 степень	2 степень	3 степень	радужка	цилиарное тело	хрусталик	хориоидея	До 6,0 см <sup>3</sup>	6,1 – 10,0 см <sup>3</sup>	>10,1 см <sup>3</sup>			
начальные				зрелые	локальные	тотальные																				
Аниридия		+			+							+											+			
Врожденная катаракта				+	+	+	+		+	+	+			+	+	+										
Колобомы сосудистой оболочки				+					+			+					+	+								
Синдром Марфана				+	+			+				+		+					+						+	
Болезнь Фабри	+			+		+						+		+									+			
Аномалия Петерса		+	+											+												
Синдром Вейля Маркезани					+	+		+		+																
ППГСТ				+	+	+	+	+		+	+	+			+	+	+									
Кератоглобус			+	+		+									+								+			

\* по В.В. Нерову с соавт (Российская педиатрическая офтальмология – 2013. – № 1. – С. 4 -7).

## Выводы

1) Впервые на достаточном клиническом материале (60 пациентов - 119 глаз с врожденной патологией органа зрения и ряда орфанных (системных и «самостоятельных») заболеваний) для диагностики и определения вида и характера структурных изменений глаза использована диагностическая акустическая виртуальная объемная модель изучаемых изменений.

2) Впервые, применительно к некоторым видам врожденных изменений, разработан метод диагностического цифрового УЗ исследования и предложен алгоритм комбинированного 3D пространственного анализа, которые позволяют одновременно оценивать изменения размеров глаза, его формы и внутренней структуры.

3) Впервые на основании мультипланарного анализа и 3D исследования изучены варианты признаков пространственных структурно-морфологических деформаций глаза при врожденных изменениях и определены характерные акустические признаки нарушения его формы, объема и внутренней структуры.

4) Впервые благодаря разработанному нами алгоритму обследования проанализированы признаки различных форм плоскостного и 3D УЗ изображения врожденных комбинированных изменений структуры хрусталика и стекловидного тела, объединенных синдромом *persistent fetal vasculature*, которые можно сопоставить с определенными этапами развития этого патологического состояния.

5) Созданы различные варианты плоскостного и объемного УЗ изображения врожденных комбинированных изменений сосудистой оболочки глаза при нарушении процесса закрытия зародышевой щели (типичная колобома) и аниридии, а также оценены различные формы сопутствующих изменений хрусталика, стекловидного тела, сетчатки, склеры, цилиарного тела; проанализировано топографическое положение внутренних элементов глаза при данных состояниях.

б) На базе сравнительного акустического биометрического цифрового исследования с использованием 3D модели глаз, имеющих признаки врожденной патологии, сопоставлены их пространственные характеристики в случаях выраженного нарушения формы, структуры и объема (микрофтальм, увеличение размеров, деформация) с параметрами глаз, обладающих эмметропической рефракцией и не измененной макроструктурой.

7) На основании результатов мультипланарного анализа и 3D исследования изучены виды структурно-морфологических нарушений глаза при сочетанных изменениях у пациентов с *орфанными заболеваниями*, определены их характерные анатомо-топографические варианты при таких состояниях как:

- а) системные заболевания (синдром Марфана, синдром Вейлля-Маркезани, болезнь Фабри, аномалия Петерса, амавроз Лебера);
- б) самостоятельные (локальные) нозологические единицы из реестра орфанных заболеваний (аниридия, микрофтальм).

### **Практические рекомендации**

Учитывая относительно высокий уровень «тканевого разрешения» цифрового диагностического изображения, является целесообразным представлять результаты УЗ исследования в виде виртуальных объемных моделей. Пространственное исследование позволяет оценить степень и вид деформации хрусталика и стекловидного тела, положение дислоцированного хрусталика, а также изучать изменения макроморфологической структуры всего комплекса внутриглазных элементов.

Создание 3D модели позволяет посредством мультипланарного пространственного анализа изучать отдельные пространственные проекции УЗ цифрового изображения глаза и оценить форму изучаемого объекта, его объем и акустическую структуру. Виртуальная обработка выделенного материала, проводимая при помощи использования программ «максимальной интенсивности текстуры поверхности» и определения регулируемой прозрачности по глубине, дает возможность анализировать структурные

особенности каждого 3D изображения. Эти модели могут быть архивированы и в последствии использованы для сравнения или подтверждения внутриглазных структурных изменений.

Разработанный методологический подход занимает промежуточное положение между клиническим способом изучения врожденных изменений, включающим различные виды офтальмологического обследования при помощи оптических приборов, и морфологическим исследованием. До настоящего времени нельзя было прижизненно и с такой топографической точностью определить протяженность и вид различных врожденных изменений, нельзя было оценить пространственное распространение этих изменений и установить их анатомическую связь с другими внутриглазными структурами. Наблюдение различных вариантов врожденных изменений комплекса «хрусталик и стекловидное тело» может помочь расшифровать значение отдельных пространственных элементов физиологического статуса глаза.

Приведены рекомендации по методике и алгоритму создания изображения комбинированных внутриглазных изменений, возникающих на фоне системных заболеваний.

### Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Харлап С.И., Федоров А.А., Десюпова А.Р., Федорова В.Е. Особенности изменений стекловидного тела при врожденных катарактах // **Вестник офтальмологии.** – 2015. – Т. 131, №3. – С. 5 — 16.
2. Харлап С.И., Воронин Г.В., Щеголева Т.А., Аветисов К.С., Липатов Д.В., Десюпова А.Р. Нарушение структуры стекловидного тела при дислокации хрусталика // **Вестник офтальмологии.** – 2015. – Т. 131, №4. – С. 21 — 31.
3. Харлап С.И., Аветисов К.С., Десюпова А.Р. Объемная акустическая виртуальная модель глаза / В книге: X Съезд офтальмологов России. - 2015. С. 317а.
4. С. И. Харлап, А.Р. Салихова. Диагностическое пространственное ультразвуковое цифровое изображение глаза и тканей орбиты // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** - 2015. - № 5. С. 185 - 186.
5. С. И. Харлап, А.Р. Салихова. Ультразвуковой анализ изменений внутренних структур глаза при сахарном диабете // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** - 2015. - № 5. С. 186.
6. Харлап С.И., А.Р.Салихова, А.А. Федоров. Эмбриологические аспекты клинических проявлений врожденных изменений хрусталика и стекловидного тела // **Вестник офтальмологии.** –2016. – Т. 132, №5. – С.36 – 40.
7. С.В.Асатрян, А.Р.Салихова. Структурно-функциональные особенности авитреального глаза // **Вестник офтальмологии.** 2016. – Т.132, №6. – С. 117-122.
8. С. И. Харлап, А.Р. Салихова, К.С. Аветисов, С.Э.Аветисов. Морфологические особенности клинических проявлений некоторых видов врожденных аномалий хрусталика и стекловидного тела// **Вестник офтальмологии.** –2017. – Т.133, № 2. – С. 104 – 112.

### Список специальных сокращений, обозначений и терминов:

ГА – гиалоидная артерия

ДЗН – диск зрительного нерва

МО – макулярная область

ОЗ – орфанные заболевания

ПЗО – передне-задний отрезок

ППГСТ – первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело

СМ – синдром Марфана

СТ – стекловидное тело

УЗ – ультразвук, ультразвуковой

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭК – энергетическое картирование

3D – 3-dimensional (трехмерный, стереоскопический)