

На правах рукописи

Чижонкова Екатерина Анатольевна

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

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Аветисов Константин Сергеевич

Официальные оппоненты:

Киселева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований

Пашинова Надежда Федоровна, доктор медицинских наук, доцент, ООО «Современные Медицинские Технологии» Офтальмологический центр «Эксимер», главный врач

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится 18 марта 2024 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11 корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова».

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Синдром Марфана (СМ) – наследственное системное заболевание соединительной ткани с выраженной клинической симптоматикой (Белозеров Ю.М., Семячкина А.Н. 2018 г). СМ относят к орфанным заболеваниям – его распространенность, по данным различных источников, составляет около 1-2:10 000 (Белозеров Ю.М., Семячкина А.Н. 2018 г.; Румянцева В.А. и соавторы 2014 г.).

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. (Белозеров Ю.М., Семячкина А.Н.,2018 г).

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 (Maumenee 1981; De Raere 1996; Аветисов С.Э. 2015). Дефекты связочно-капсулярного аппарата (в частности цинновой связки) являются следствием системных нарушений структуры соединительной ткани. Волокна цинновой связки теряют эластичность и находятся в

растянуто-натянута 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. Провести сравнительное исследование в двух группах: в основной (пациенты с верифицированным диагнозом СМ) и контрольной (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).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 – визуализация края хрусталика по данным биомикроскопического исследования в условиях мидриаза (22 и 16 глаз соответственно). При проведении сравнительной оценки состояния фиброзной оболочки в указанных подгруппах исходили из предположения, что наличие ЭХ можно считать условным показателем выраженности глазных проявлений СМ.

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.

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 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).

Для структурно-функциональной оценки состояния фиброзной оболочки и анатомического комплекса хрусталика использовали комплекс специальных современных методов:

- топографическая кератометрия – определение рефракции и радиуса кривизны в центральной зоне роговицы и одного из индексов кератоконуса: (англ. keratoconus index – KI), прибор Pentacam (Oculus);
- ОКТ – определение толщины роговицы в центральной зоне, склеры в 2,0 мм от лимба, величины ПЗО (прибор Revo NX Optopol Technology);
- двунаправленная пневмоапланция роговицы – определение фактора резистентности роговицы, корнеального гистерезиса, а также роговично-компенсированного внутриглазного давления (прибор Ocular Response Analyzer – ORA, Reichart);
- 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).

При назначении традиционных методов коррекции (очков и контактных линз) использовали 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 интраокулярной линзы.

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 отличным 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка изменений фиброзной оболочки при синдроме Марфана

В таблице 1 приведены средние базисные офтальмологические показатели, полученные в контрольной и основной группах.

На фоне отсутствия существенных различий в величине ПЗО и сферического компонента рефракции в основной и контрольной группах отмечены достоверное превалирование астигматического компонента и уменьшение максимальной корригированной остроты зрения в основной группе на 1,12 дптр и 0,2 соответственно ($p=0,012$; $p=0,001$), т.е. при СМ (таблица 1). 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 меньше 1,0 и в среднем составил 0,78, что косвенно подтверждает удовлетворительную компенсацию внутриглазного давления.

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

Таблица 1.

Средние величины базисных офтальмологических показателей

(M±SD; Me [Q1; Q3]).

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	P
ПЗО, мм	25,68 ±1,82	25,24 ±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)

При анализе результатов топографической кератометрии ни в одном случае ожидаемо не было отмечено изменений уровня индекса КІ,

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. Какой-либо зависимости выявленной тенденции уплощения роговицы при СМ от наличия или отсутствия ЭХ выявлено не было.

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, $p < 0,001$).

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: $10,96 \pm 1,64$ и $10,94 \pm 1,79$ мм рт. ст., а в контрольной – $10,15 \pm 1,94$ и $9,95 \pm 2,17$, соответственно ($p = 0,189$, $p = 0,144$).

Оценка изменений анатомического комплекса хрусталика при синдроме Марфана

Результаты исследований представлены в таблице 2 и 3. 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.

Соотношение толщины хрусталика к величине ПЗО, 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 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.

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.

Таблица 2

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 [16,0 7; 18,25]	17,55 [16,4 0; 18,37]	17,10 [15,3 0; 18,30]	17,50 [15,6 5; 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 [0,6 4; 0,71]	45,50 [37,6 7; 48,82]	40,85 [35,4 5; 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 [20,0 2; 42,90]	23,75 [20,0 2; 28,35]	19,30 [17,4 5; 21,20]	30,40 [21,6 0; 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 [0,4 5; 0,57]	78,35 [46,4 2; 111,6 7]	87,5 [53,1 0; 118,8 5]
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 3

УБМ-показатели в подгруппах 1 и 2, 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		
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 [17,1 0; 22,82]	23,00 [17,1 2; 24,97]	18,95 [17,8 5; 19,99]	24,30 [17,4 7; 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 [43,4 7; 88,22]	54,6 [39,8 0; 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 [33,6 0; 77,50]	27,90 [20,1 7; 35,00]	19,85 [15,9 7; 43,97]	69,00 [42,3 5; 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 [74,3 7;116 ;20]	113,6 [86,9 0; 122,5 5]
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)

Косвенным подтверждением сопутствующего изменения плотности волокон цинновой связки являлось повышение уровня коэффициента общего усиления, 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 достоверное уменьшение максимальной толщины цилиарного тела, а также существенное увеличение величины склероцилиарного 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.

Коррекция рефракционных нарушений при синдроме Марфана

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 4 приведены значения рефракто- и визометрии в подгруппах 1 и 2. При наличии ЭХ отмечена тенденция увеличения сферического эквивалента рефракции, достоверное увеличение астигматического компонента клинической рефракции на 1,37 дптр ($p=0,004$) и статистически значимое снижение МКОЗ в подгруппе 2 на 0,64 ($p \leq 0,001$).

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

Таблица 4

Результаты рефракто-и визометрии при отсутствии (подгруппа 1) и наличии (подгруппа 2) ЭХ на фоне СМ, Ме [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*
Максимальная корригированная острота зрения	0,97 [0,87; 1,00]	0,33 [0,10; 0,60]	≤0,001*

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

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 сопровождались снижением максимальной остроты зрения.

В 6-и случаях была выполнена микроинвазивная операция, включающая следующие основные этапы: парацентез и тоннельный разрез роговицы, передний круговой капсулорексис, гидродиссекция и аспирация вещества хрусталика, имплантация эндокапсулярного кольца, отсепаровка конъюнктивы в зоне склеральной фиксации кольца и его захват с помощью нити из полипропилена, полноценная репозиция капсульного мешка, аспирация остатков хрусталиковых масс, эндокапсулярная имплантация эластичной интраокулярной линзы.

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

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

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале на основе комплекса современных методов (топографическая кератометрия, ОКТ переднего сегмента глаза, двунаправленная пневмоапланация роговицы, УБМ) 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 в основной группе (в сравнении с контрольной) 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 ($p=0,004$; $p<0,001$);

- 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 ЭХ, 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 нижнем 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 ПЗО 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; 10 – 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 ЭХ (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 ПЗО, «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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чижонкова Е.А. Возможности ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и мониторинге эктопии хрусталика при синдроме Марфана / Научно-практическая конференция аспирантов и молодых учёных «Избранные вопросы офтальмологии»: тезисы докладов. Москва – 2022. – С. 41–43.
2. Чижонкова Е.А., Аветисов К.С., Аветисов С.Э., Харлап С.И. Глазные проявления синдрома Марфана / **Вестник офтальмологии.** – 2022; – Т. 138, №4. – С. 94-100.
3. Чижонкова Е.А., Аветисов К.С., Аветисов С.Э. Наследственно обусловленные варианты эктопии хрусталика: диагностика и хирургическое лечение. / **Вестник офтальмологии.** – 2023; – Т. 139, №1. – С. 129-136.
4. Аветисов К.С., Чижонкова Е.А., Аветисов С.Э., Нарбут М.Н. Эндокапсулярная фиксация интраокулярной линзы при эктопии хрусталика на фоне синдрома Марфана (клиническое наблюдение) / **Вестник офтальмологии.** – 2023; – Т. 139, №4. –С. 59-64.
5. Аветисов К.С., Чижонкова Е.А., Аветисов С.Э., Структурно-функциональные особенности глаза при синдроме Марфана Сообщение 1. Изменения фиброзной оболочки / **Вестник офтальмологии.** – 2024; – Т.140, №1. – С. 5-12.
6. Аветисов К.С., Чижонкова Е.А., Аветисов С.Э., Анжелова Д.В. Структурно-функциональные особенности глаза при синдроме Марфана Сообщение 2. Изменения анатомического комплекса хрусталика / **Вестник офтальмологии.** – 2024; – Т. 140, №1. – С. 13-19.

Список сокращений

ОКТ – оптическая когерентная томография
ПЗО – переднезадняя ось
СМ – синдром Марфана
УБМ – ультразвуковая биомикроскопия
ЭХ – эктопия хрусталика