

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2019 Том 12 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2019 Vol. 12 No. 3

Главный редактор

Владимир Владимирович НЕРОЕВ – член-корр. РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, зав. кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования МГМСУ и кафедрой непрерывного медицинского образования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва



Заместители главного редактора

Людмила Анатольевна КАТАРГИНА – профессор, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва



Елена Наумовна ИОМДИНА – профессор, д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва



Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА – заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Российский офтальмологический журнал» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой глазных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
Алиев Абдул-Гамид Даудович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала
Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор городского офтальмологического центра, Санкт-Петербург
Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой глазных болезней Курского государственного медицинского университета, Курск
Бикбов Мухаррам Мухтарамович — профессор, д-р мед. наук, директор Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа
Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова», Санкт-Петербург
Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии Российской академии последипломного образования, Минздрава России, Москва
Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, профессор факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии Астонского университета, Бирмингем, Великобритания
Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия
Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ, Самара
Лазаренко Виктор Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница им. П.Г. Макарова», Красноярск
Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск
Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания
Моштова Лариса Константиновна — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, и. о. ректора Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО, Москва
Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия
Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Карл П.Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария



Пол Т. Фингер — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии, Нью-йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США
Дамиан Челита — профессор, д-р медицины, зав. кафедрой офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша
Чеснокова Наталья Борисовна — профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва
Леопольд Шметтерер — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия
Карл Эрб — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khramova — Chief Librarian, Medical Research Library, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Moscow, Russia

Editorial Board

Abdul-Gamid. D. Aliev — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

Yuri S. Astakhov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ophthalmological Center, St. Petersburg, Russia

Sergei E. Avetisov — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Mukharram M. Bikbov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Ernest V. Boiko — Dr. Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Brovkina — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Natalia B. Chesnokova — Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA

Marina R. Guseva — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Carl P. Herbort — MD, PD, fMER, FEBOPhth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

Victor I. Lazarenko — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.

V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Oleg I. Lebedev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Ophthalmology Department, Omsk, Russia

Ralph Michael — Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain

Larisa K. Moshetova — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), Rector of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany

Alla A. Ryabtseva — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Svetlana V. Saakyan — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany

Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at the Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria

Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia

Elena P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Andrey V. Zolotarev — Dr. Med. Sci., Professor, Chief ophthalmologist of Ministry of Health of the Samara region, Samara State Medical University, Head of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-29898 от 12 октября 2007 года © Российский офтальмологический журнал

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только по письменному согласию редакции.

Правила оформления публикаций в «Российском офтальмологическом журнале» размещены на сайте: www.roj.igb.ru

Адрес редакции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д.14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
тел.: (495) 625-32-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru <https://roj.igb.ru>

Индексы подписки в каталоге агентства
«Роспечать» по России

71618 — для индивидуальных подписчиков
71619 — для предприятий и организаций

Допечатная подготовка и полиграфическое
сопровождение — Издательство «Реал Тайм»
117570 Москва, ул. Днепропетровская, д. 18 «Б»,
тел.: (901) 546-50-70
Информационная поддержка:
www.organum-visus.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Буки Веди»
Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Б. Алексеев, Ю.А. Нам.

Миопия и возрастная макулярная дегенерация: некоторые структурные и анатомические изменения органа зрения 5

М.В. Махова, В.В. Страхов.

Взаимосвязь аккомодографических и субъективных критериев различных видов нарушений аккомодации .. 13

В.В. Нероев, С.В. Саакян, А.Ю. Новикова, М.В. Рябина,

П.А. Илюхин, А.Ю. Цыганков, В.И. Логинов,

А.М. Бурденный.

Ассоциация мутаций и полиморфных вариантов гена VHL с клиническими характеристиками капиллярной гемангиомы сетчатки 21

И.Е. Панова, О.С. Власова, Е.И. Гюнтнер,

Е.В. Самкович, А.Ю. Шаманова.

Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи 30

Л.С. Хамраева, Л.Ю. Бобоха, Ч.К. Абдурахманова,

З.А. Махмудова.

Сравнительный анализ анатомических параметров глазного яблока детей при аметропии, врожденной глаукоме, афакии и артификакии 38

Т.Н. Юрьева, С.И. Жукова.

ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой 43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Н. Иомдина, Л.Ф. Сотникова, А.В. Гончарова,

Е.И. Кабанова, А.В. Чечнева, Н.Ю. Сапего, Е.В. Яни.

Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных 51

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Материалы конференции

«Ретинопатия недоношенных и ретинобластома» 58

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

М.Е. Иванова, К.В. Горгишели, И.В. Зольникова,

Д.С. Атарциков, Д. Бар, Ж.М. Салмаси, Л.М. Балашова.

Особенности патогенеза и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации с.283delC в гене NYX 77

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Л.Л. Арутюнян,

А.П. Вознюк.

Дренажные устройства в хирургии рефрактерной глаукомы 85

А.Н. Журавлева, О.А. Киселева, М.О. Кириллова.

Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы 95

Иошин И.Э., Аноприева Т.А.

Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией 102

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- I.B. Alekseev, Ju.A. Nam.*
Myopia and age-related macular degeneration: structural and anatomical changes of the eye..... 5
M.V. Makhova, V.V. Strakhov.
Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders..... 13
V.V. Neroev, S.V. Saakyan, A.Yu. Novikova, M.V. Ryabina, P.A. Ilyukhin, A.Yu. Tsygankov, V.I. Loginov, A.M. Burdenny.
Association of mutations and polymorphic variants of the VHL gene with the clinical characteristics of retinal capillary hemangioma 21
I.E. Panova, O.S. Vlasova, E.I. Gyuntner, E.V. Samkovich, A.Yu. Shamanova.
Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria..... 30
L.S. Khamraeva, L.Yu. Bobokha, Ch.K. Abdurakhmanova, Z.A. Makhmudova.
Comparative analysis of anatomic parameters of the eyeball in children with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia..... 38
T.N. Yurieva, S.I. Zhukova.
OCT-angiography in a comprehensive assessment of the hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma 43

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- E.N. Iomdina, L.F. Sotnikova, A.V. Goncharova, E.I. Kabanova, A.V. Chechneva, N.Yu. Sapego, E.V. Jani.*
Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals 51

MATERIALS OF A SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE

- Retinopathy of prematurity and retinoblastoma: materials of a scientific and practical conference** 58

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- M.E. Ivanova, K.V. Gorgisheli, I.V. Zolnikova, D.S. Atarshchikov, D. Barh, J.M. Salmasi, L.M. Balashova.*
Pathogenesis and clinical features of congenital stationary night blindness in case of c.283delC NYX gene mutation 77

REVIEWS

- S.I. Anisimov, S.Yu. Anisimova, L.L. Arutyunyan, A.P. Voznyuk.*
Drainage devices in refractory glaucoma surgery..... 85
A.N. Zhuravleva, O.A. Kiseleva, M.O. Kirillova.
Personalized medicine in glaucoma management 95
I.E. Ioshin, T.A. Anoprieva.
Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration..... 102

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-5-12>

Миопия и возрастная макулярная дегенерация: некоторые структурные и анатомические изменения органа зрения

И.Б. Алексеев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Ю.А. Нам — аспирант кафедры офтальмологии

ФБГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Цель работы — выявление связи между структурно-анатомическими изменениями глазного яблока при возрастной макулярной дегенерации и миопии средней и высокой степени, а также поиск взаимосвязи между разными типами миопических стафилом и изменениями зрительных функций. *Материал и методы.* Обследовано 120 пациентов (236 глаз) в возрасте от 44 лет до 81 года с миопией средней и высокой степени, а также с возрастными изменениями сетчатки. Проведен попарный анализ количественных и качественных признаков. Количественные признаки включали возраст пациентов, максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ), показатели компьютерной периметрии, аксиальную длину глаза и толщину сетчатки в центральной зоне. Качественным признакам были отнесены ретинальные изменения: дефекты пигментного эпителия (ПЭ), друзы, отслойка ПЭ, хориоидальная неоваскулярная мембрана, пятно Фукса и диффузная хориоретинальная атрофия. Проведена также оценка влияния разных типов стафилом на зрительные функции. *Результаты.* Установлена прямая зависимость зрительных функций от целостности ПЭ сетчатки: при наличии его дефектов или отслойки, а также друз отмечается снижение показателей компьютерной периметрии и МКОЗ. Наличие пятна Фукса и диффузной хориоретинальной атрофии снижает МКОЗ и вызывает снижение МД. Самая низкая острота зрения и глубокая депрессия светочувствительности сетчатки зафиксирована у пациентов с комбинированными стафиломами. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о прямом влиянии дистрофических процессов сетчатки на зрительные функции: МКОЗ и показатели светочувствительности сетчатки снижаются при всех описанных ретинальных изменениях. Наличие стафиломы, как отягощающий миопию фактор, несомненно, изменяет значения большинства изучаемых показателей в сторону ухудшения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, миопия, миопическая макулопатия, стафилома, хориоидальная неоваскуляризация

Для цитирования: Алексеев И.Б., Нам Ю.А. Миопия и возрастная макулярная дегенерация: некоторые структурные и анатомические изменения органа зрения. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 5-12. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-5-12

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Myopia and age-related macular degeneration: structural and anatomical changes of the eye

I.B. Alekseev — Dr. Med. Sci., Professor, department of ophthalmology

Ju.A. Nam — Ph.D. student, department of ophthalmology

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

yuliyanam@rocketmail.com

*The purpose of the study was to find out how age-related macular degeneration and medium-high degree myopia affect the structural and anatomical parameters of the eyeball, and to find whether a relationship exists between various types of myopic staphylomas and changes of visual functions. **Material and methods.** 120 patients (236 eyes), with medium and high degree myopia and age-related retinal changes, aged 44 to 81 years were tested for two groups of parameters: quantitative and qualitative. The former included the patients' age, best corrected visual acuity (BCVA), computer perimetry data, the axial length, and the thickness of the retina in the central zone. The latter included retinal changes, in particular pigment epithelium (PE) defects, drusen, PE detachment, choroidal neovascular membrane (CNV), Fuchs spot and diffuse chorioretinal atrophy. The impact of various types of staphylomas on visual functions was evaluated. **Results.** Visual functions were found to directly depend on retinal PE integrity. If defects, detachment, or drusen are present, computer perimetry parameters and BVCA are reducing. Fuchs spot presence and diffuse chorioretinal atrophy reduces BCVA and causes an MD decrease. The lowest visual acuity and considerable light sensitivity loss was noted in patients with combined staphylomas. **Conclusion.** The obtained data confirm that retinal dystrophic processes directly affect visual functions: BCVA and retinal photosensitivity levels drop in all retinal changes studied. The presence of staphyloma, being a factor that aggravates myopia, undoubtedly worsens the most of the parameters studied.*

Keywords: age-related macular degeneration; myopia; myopic maculopathy, choroidal neovascular membrane, staphyloma

For citation: Alekseev I.B., Nam Yu.A. Myopia and age-related macular degeneration: structural and anatomical changes of the eye. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 5-12 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-5-12

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Группа ретинальных дистрофий включает множество известных заболеваний сетчатки, которые различаются по своему течению, симптомокомплексу, прогнозу, исходу. Очень сложно прогнозировать степень потери зрения или скорость прогрессирования заболевания, особенно при осложненных формах. Так, например, патологическая миопия нередко сопровождается развитием миопической макулопатии, которая может быть представлена лаковыми трещинами, задней стафиломой, пятнистой или географической атрофией, хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) [1–4]. При такой миопии патологические изменения глазного дна связаны с увеличением аксиальной длины глаза более 26,5 мм (встречается у 3 % мирового населения) [1, 5]. При возрастной макулярной дегенерации (ВМД) постепенно и прогрессирующе ухудшается зрение вследствие дистрофических процессов в слое пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), фоторецепторов и в хориокапиллярах. При этом в начале заболевания образуются друзы, возникают участки атрофии ПЭС и изменения в мембране Бруха [6, 7]. Снижение зрения при ВМД в 90 % случаев обусловлено появлением новообразованных хориоидальных сосудов, участков географической атрофии, рубцовой ткани [3].

При экссудативной форме ВМД ХНВ развивается по другим механизмам, отличным от миопической ХНВ.

При миопии средней и высокой степени оценка стадии и эволюции ВМД нередко вызывает сложности, поскольку изменения на глазном дне при далеко зашедших состояниях обеих патологий имеют схожие характеристики. Наличие задней миопической стафиломы, истончение сосудистой оболочки снижает показатели светочувствительности сетчатки и нередко сопровождается возникновением различных типов скотом. С учетом стереоскопических исследований глазного яблока В. Curtin [8] разделил задние стафиломы при патологической миопии на 10 типов: типы с 1-го по 5-й он охарактеризовал как первичные стафиломы, а типы 6–10 — как комбинированные.

При наличии возрастных ретинальных изменений на фоне миопии бывает сложно выяснить первопричину развития дистрофических процессов.

ЦЕЛЬ работы — выявить связь между структурно-анатомическими изменениями глазного яблока при ВМД и миопии средней и высокой степени, а также между типами стафилом и изменениями зрительных функций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 120 пациентов (236 глаз) в возрасте от 44 лет до 81 года (в среднем 62,5 года) с миопией средней и высокой степени, а также с признаками возрастных изменений сетчатки. Для получения качественных и количественных данных, наряду со стандартными офтальмологическими методами исследования, была проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки (ОСТ, Spectralis HRA+ОСТ, Heidelberg), компьютерная периметрия (Humphrey, Carl Zeiss), ультразвуковая биометрия с определением аксиальной длины глазного яблока (Томеу), фундус-фотографирование. По данным ОКТ выявляли изменения сетчатки и сосудистой оболочки. Для определения типа стафиломы (по классификации В. Curtin [8]) использовали данные ОКТ, фундус-снимки и биомикроофтальмоскопию с высокодиоптрийной линзой (+90 дптр).

Из исследования были исключены пациенты с отягощенным онкологическим анамнезом, инфарктами, инсультами, некомпенсированным сахарным диабетом, некомпенсированной глаукомой, отслойкой сетчатки, состояниями, осложняющими светопроницаемость оптических сред глазного яблока.

Поиск связи проводился попарно между количественными и качественными признаками. К количественным признакам мы отнесли возраст пациентов, максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ), показатели компьютерной периметрии MD, PSD, передне-заднюю ось (ПЗО) глазного яблока и толщину сетчатки в центральной зоне. К качественным признакам мы отнесли наличие дефектов пигментного эпителия (ПЭ), друз, отслойки ПЭ (ОПЭ), ХНВ, пятна Фукса и диффузную хориоретинальную атрофию. Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от степени миопии (1-я группа с $SE < -6D$, 2-я группа с $SE \geq -6D$), а также в зависимости от наличия или отсутствия каждого из изучаемых качественных признаков.

Выбор методов статистики определялся характером анализируемой переменной (количественный или качественный). Поскольку распределение количественных признаков в большинстве случаев было отличным от нормального (по критерию Колмогорова — Смирнова), для их описания использовались медиана, первый и третий квартиль ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические методы (критерий Манна — Уитни). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных частот. При сравнении групп по этим признакам строились таблицы сопряженности.

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 21. Пороговый уровень значимости принимался равным 0,05. Для визуального представления результатов были использованы столбиковые диаграммы, построенные в редакторе электронных таблиц MS Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке влияния ОПЭ на количественные признаки были выявлены статистически достоверные различия по показателям МКОЗ, MD, толщины сетчатки в центре (табл. 1). Так, наличие ОПЭ снижало МКОЗ до 0,35 в группе с $SE < -6D$, до 0,2 в группе с $SE \geq -6D$. При этом МКОЗ без ОПЭ в каждой из групп составила 0,8 и 0,55 соответственно. Отмечалось снижение показателя MD в группах с имеющейся ОПЭ: до -5,12 dB при $SE < -6D$, до

-6,35 dB при $SE \geq -6D$. Что касается толщины сетчатки в центральной зоне, то она увеличивалась до 271 мкм в группе с ОПЭ при $SE < -6D$ (при отсутствии ОПЭ данный показатель составил 236 мкм).

При оценке связи между количественными признаками и наличием или отсутствием дефектов ПЭС статистически достоверные различия выявлены в показателе MD при $SE \geq -6D$. В группах с имеющимися дефектами ПЭС данный показатель составил -4,54 и -2,74 dB в глазах без патологии в ПЭС (табл. 2). В группе с $SE < -6D$ МКОЗ без дефектов ПЭС составила 1,0, наличие дефектов ПЭС снижало данный показатель до 0,8, а в группе с $SE \geq -6D$ МКОЗ оказался равным 0,55 и 0,5. Статистически достоверных различий по возрасту и ПЗО в зависимости от наличия или отсутствия дефектов ПЭС не выявлено.

Друзы были выявлены у людей более пожилого возраста. Средний возраст пациентов с наличием друз при $SE < -6D$ составил 65 лет и 64 года при $SE \geq -6D$. МКОЗ при этом в группе с миопией средней степени составила 0,6, что на 3 строчки ниже, чем при отсутствии друз (0,9). В группах с $SE \geq -6D$ достоверных различий по МКОЗ не было получено. Наличие друз достоверно снижало общую светочувствительность сетчатки по данным компьютерной периметрии до -3,81 dB (MD) и 3,11 dB (PSD) при $SE < -6D$. В их отсутствие показатели были близки к нормальным значениям и составили -0,87 dB (MD) и 1,95 dB (PSD). У пациентов с $SE \geq -6D$ MD и PSD при отсутствии друз составляли, соответственно, -4,12 и 2,55 dB. При наличии друз показатели были сниженными и составляли: MD -4,88 dB, PSD 5,71 dB. Различия в величине ПЗО не были статистически достоверными (табл. 3).

Описанные выше изменения указывают на прямую зависимость зрительных функций от целостности пигментного эпителия сетчатки: при наличии ОПЭ, дефектов ПЭ, друз отмечается снижение показателей компьютерной периметрии и МКОЗ.

ХНВ были обнаружены у 6 пациентов (6 глаз) с миопией средней степени и у 4 пациентов (4 глаза) с миопией высокой степени. Данные проанализированы на малой выборке, однако выявлялась следующая тенденция: наличие ХНВ снижало МКОЗ до 0,15 в группе с $SE < -6D$ и до 0,2 при $SE \geq -6D$. В случае отсутствия ХНВ МКОЗ была выше и составила 0,8 при миопии средней степени и 0,5 при миопии высокой степени соответственно. Полученные значения MD в случае имеющейся ХНВ были достоверно снижены при $SE < -6D$ до -7,6 dB. При $SE \geq -6D$ ХНВ снижала значения MD до -10,66 dB. Важно также отметить, что толщина сетчатки в центральной зоне при наличии ХНВ в глазах с миопией средней степени составила 304 мкм, в то время как в отсутствие ХНВ данный показатель был равен 236 мкм (табл. 4).

Пятно Фукса, представляющее собой инволюционную измененную миопическую ХНВ, было обнаружено у пациентов со средним значением ПЗО 27,66 мм при $SE \geq -6D$, что свидетельствует о его более частом выявлении при патологической миопии. Статистически достоверные различия получены по показателю MD. Наличие пятна Фукса снижало показатель MD до -6,60 dB при миопии средней степени и до -15,69 dB при миопии высокой степени. Отсутствие пятна Фукса снижало значения MD в меньшей мере: в группе с $SE < -6D$ до -1,66 dB и при $SE \geq -6D$ до -4,12 dB. При этом разница в остроте зрения у пациентов всех групп также была статистически достоверна: наличие пятна Фукса снижало МКОЗ до 0,5 при миопии средней

Таблица 1. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии ОПЭ в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 1. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of pigment epithelium detachment (PED) in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 101	есть present n = 14	нет absent n = 90	есть present n = 10
Возраст, лет Age, years	57,5	54,5	60,0	56,0
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,08	0,04	0,03	0,025
МКОЗ Best corrected visual acuity	0,8*	0,35*	0,55*	0,2*
Толщина сетчатки в МЗ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	236,0*	271,0*	240,0	218,5
MD, dB	-1,56*	-5,12*	-4,14*	-6,35*
PSD, dB	2,12	2,67	2,79	6,20
ПЗО, мм Axial length, mm	25,1	24,72	27,22	28,5

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием ОПЭ статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with the presence and absence of PED is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

Таблица 2. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии дефектов ПЭС в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 2. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of retinal pigment epithelium (RPE) defects in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 16	есть present n = 96	нет absent n = 7	есть present n = 93
Возраст, лет Age, years	60,0	57,0	64,0	58,0
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,06	0,08	0,04*	0,03*
МКОЗ Best corrected visual acuity	1,0	0,8	0,55	0,50
Толщина сетчатки в МЗ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	205,0*	241,0*	232,0	236,5
MD, dB	-1,66	-2,16	-2,74*	-4,54*
PSD, dB	2,12	2,24	2,62	3,62
ПЗО, мм Axial Length, mm	24,42	25,2	27,5	27,3

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием дефектов ПЭС статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with the presence and absence of RPE defects is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

степени и до 0,3 у пациентов с миопией высокой степени (табл. 5).

Наличие диффузной хориоретинальной атрофии оказывало влияние практически на все исследуемые количественные признаки. Она встречалась чаще у пациентов более пожилого возраста — старше 65 лет с ПЗО более 25,3 мм при SE < -6D и у людей старше 61 года при SE ≥ -6D с длиной глазного яблока более 28,1 мм. МКОЗ при наличии диффузной хориоретинальной атрофии составляла 0,6 и 0,5 соответственно. Показатели MD также были снижены до -3,66 dB у пациентов с SE < -6D и до -4,88 dB при SE ≥ -6D. В глазах без диффузной хориоретинальной атрофии МКОЗ была выше и составляла 0,9 в глазах с миопией средней степени и 0,6 с миопией высокой степени и, соответственно, сочеталась с более высоким показателем MD (табл. 6).

В ходе обследования пациентов обеих групп у них были обнаружены стафиломы 1—5, 7 и 8-го типов по классификации В. Curtin [8] (рисунок).

Отсутствие стафиломы мы обозначили как тип 0. На рисунке отображено количественное распределение каждого типа стафилом среди обследованных нами пациентов: наиболее часто встречались 2, 3 и 7-й типы. Число пациентов с типами 1, 4, 5 было небольшим, однако мы внесли полученные данные в описание для понимания тенденции изменений, возникающих при таких вариантах стафилом.

Достоверные различия показателей МКОЗ были также найдены во всех группах. Комбинированные типы стафилом 7 и 8 имели наименьшую МКОЗ и, по всей видимости, сопряжены с более грубыми ретинальными изменениями (табл. 7). Важно отметить, что в категории с достаточной высокой МКОЗ оказались группы с отсутствием стафиломы

Таблица 3. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии друз в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 3. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of druses in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 50	есть present n = 65	нет absent n = 62	есть present n = 38
Возраст, лет Age, years	54,5*	65,0*	57,0*	64,0*
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,072	0,065	0,03	0,02
МКОЗ Best corrected visual acuity	0,9*	0,6*	0,5	0,5
Толщина сетчатки в MZ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	226,0*	256,5*	238,0	235,0
MD, dB	-0,87*	-3,81*	-4,12*	-4,88*
PSD, dB	1,95*	3,11*	2,55*	5,71*
ПЗО, мм Axial Length, mm	24,94	25,21	26,8	27,65

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием друз статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with the presence and absence of druses is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

Таблица 4. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии ХНВ в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 4. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of CNV in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 111	есть present n = 6	нет absent n = 96	есть present n = 4
Возраст, лет Age, years	57,0	67,5	60,0	58,0
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,08*	0,02*	0,03	0,015
МКОЗ Best corrected visual acuity	0,8*	0,15*	0,5*	0,2*
Толщина сетчатки в MZ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	236,0*	304,0*	208,0	236,0
MD, dB	-1,62*	-7,60*	-4,19	-10,66
PSD, dB	2,12	4,12	2,87	7,46
ПЗО, мм Axial Length, mm	25,0*	26,15*	27,27	28,75

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием ХНВ статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with presence and absence of PED is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

и ее 5-й тип, при котором затрагивается лишь перипапиллярная область.

Оценка связи SE и типа стафилом показала, что максимальные значения SE были в группах комбинированных стафилом — 7-го и 8-го типов (p < 0,001; p < 0,001), а также при типе 4 (p < 0,001) (табл. 8). При 7-м и 8-м типах у пациентов отмечена наиболее высокая степень миопии и амблиопия средней и высокой степени. Наименьшее значение SE было получено при стафиломах типа 2 (p = 0,02), 3 (p < 0,001) и при отсутствии стафиломы.

Что касается показателей компьютерной периметрии, то здесь прослеживается четкая связь между глубокими снижениями MD, PSD в случае комбинированных стафилом типа 7 (p < 0,001, p < 0,001), 8 (p < 0,001, p < 0,001) и приближенные к нормаль-

ным значениям показатели в группе со стафиломами типа 1 (p = 0,021) и в группе без стафилом (табл. 9, 10). Коэффициенты светочувствительности сетчатки соответствуют показателям МКОЗ, остроты зрения без коррекции и SE в группах со стафиломами типа 7, 8 и при ее отсутствии.

Распределение показателей толщины сетчатки в макулярной области оказалось следующим: при стафиломе типа 1 и 2 толщина сетчатки не имела выраженных различий по сравнению с глазами без стафилом. Исключение составили типы 3 и 4 (p = 0,036), где толщина сетчатки оказалась больше (табл. 11). При данных типах стафилом изменения затрагивают, соответственно, окологидровую зону и зону в назальном секторе, без вовлечения макулярной области и истончения ее слоев. А в группе с 8-м типом

Таблица 5. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии пятна Фукса в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 5. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of Fuchs spot in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 95	есть present n = 22	нет absent n = 97	есть present n = 3
Возраст, лет Age, years	57,0	65,0	60,0	61,0
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,063	0,20	0,03*	0,02*
МКОЗ Best corrected visual acuity	0,8*	0,5*	0,5*	0,3*
Толщина сетчатки в МЗ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	237,5	283,5	243,0*	216,0*
MD, dB	-1,66*	-6,60*	-4,12*	-15,69*
PSD, dB	2,12*	6,81*	2,68*	9,27*
ПЗО, мм Axial Length, mm	24,97	29,6	27,3*	27,66*

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием пятна Фукса статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with presence and absence of Fuchs spot is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

Таблица 6. Показатели зрительных функций и величина ПЗО (медианы) при наличии/отсутствии диффузной хориоретинальной атрофии в 1-й (SE < -6D) и 2-й (SE ≥ -6D) группах

Table 6. Visual functions parameters and axial length (medians) in the presence/absence of diffuse chorioretinal atrophy in 1st group (SE < -6D) and 2nd group (SE ≥ -6D)

Показатели Parameters	SE < -6D		SE ≥ -6D	
	нет absent n = 43	есть present n = 72	нет absent n = 60	есть present n = 40
Возраст, лет Age, years	54,0*	65,0*	55,0*	61,0*
Острота зрения без коррекции Visual acuity without correction	0,063	0,1	0,032*	0,02*
МКОЗ Best corrected visual acuity	0,9*	0,6*	0,6*	0,5*
Толщина сетчатки в МЗ, мкм Retinal thickness in macular zone, μm	232,0*	249,0*	232,0	239,50
MD, dB	-0,82*	-3,66*	-4,01*	-4,88*
PSD, dB	1,91*	2,89*	2,54*	5,48*
ПЗО, мм Axial Length, mm	24,94*	25,3*	26,64	28,1

Примечание. * — различие между показателями в группах с наличием и отсутствием диффузной хориоретинальной атрофии статистически значимо, p < 0,05, n — количество глаз.

Note. * — the difference between parameters in groups with presence and absence of choroidal vascular sclerosis is significant, p < 0.05, n — number of eyes.

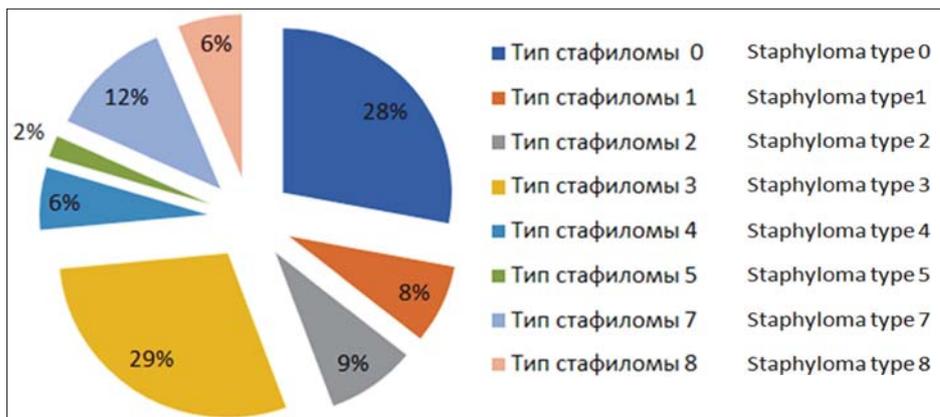


Рисунок. Частота выявления разных типов стафиломы у обследованных пациентов

Figure. Frequency of various staphylococcal types revealing among examined patients

Таблица 7. Острота зрения с максимальной коррекцией у пациентов без стафиломы (тип 0) и при стафиломах различных типов

Table 7. Best corrected visual acuity in patients without staphyloma (type 0) and in various staphyloma types

Тип стафиломы Staphyloma type	Me	Q1	Q3
0	0,900	0,800	1,000
1*	0,650	0,600	0,875
2*	0,550	0,300	0,700
3*	0,600	0,400	0,800
4*	0,600	0,400	0,608
5*	0,700	0,500	0,750
7*	0,300	0,160	0,600
8*	0,180	0,100	0,300

Примечание. * — различие с показателем максимально скорректированной остроты зрения пациентов без стафиломы (тип 0) статистически значимо, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between best corrected visual acuity of patients without staphyloma (type 0) and in patients with various types of staphyloma is significant, $p < 0.05$.

Таблица 8. Значения сферэквивалента (SE) рефракции (D) при отсутствии стафиломы и при стафиломах различного типа

Table 8. Refraction spherical equivalent (SE) values (D) in patients without staphyloma and with various staphyloma types

Тип стафиломы Staphyloma type	Me	Q1	Q3
0	-3,8125	-4,7500	-2,7500
1*	-6,875	-10,2187	-6,2812
2*	-6,125	-12,6250	-4,0000
3*	-6,125	-9,7500	-4,9687
4*	-9,625	-12,7500	-5,1875
5*	-6,385	-7,3750	-4,6250
7*	-9,625	-13,0000	-8,3750
8*	-13,625	-18,2500	-10,0625

Примечание. * — различие с показателем SE рефракции пациентов без стафиломы статистически значимо, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between SE of patients without staphyloma (type 0) and in patients with various staphyloma types is significant, $p < 0.05$.

Таблица 9. Значения показателя MD (dB) при отсутствии стафиломы (тип 0) и при стафиломах различного типа

Table 9. MD indices (dB) in patients without staphyloma (type 0) and with various staphyloma types

Тип стафиломы Staphyloma type	Me	Q1	Q3
0	-2,055	-3,2650	-0,2600
1	-1,2	-4,0100	-0,4900
2*	-3,875	-8,0650	-1,5400
3*	-3,93	-5,3700	-1,0300
4*	-3,475	-5,7400	-2,5600
5	-0,555	-2,2225	0,3775
7*	-8,58	-10,7600	-4,8800
8*	-7,22	-11,6800	-6,0400

Примечание. * — различие с показателем MD пациентов без стафиломы статистически значимо, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between MD of patients without staphyloma (type 0) and in patients with various staphyloma types is significant, $p < 0.05$.

($p = 0,02$), которая также оказалась в одной категории с пациентами, имеющими максимальную толщину сетчатки, у пациентов часто обнаруживалась эпиретинальная мембрана, оказывающая тракционное воздействие, что, несомненно, увеличивало толщину сетчатки в центральной области.

Несмотря на то, что группа пациентов с 5-м типом стафилом, как было сказано выше, представляет собой условно малую выборку, на основании ее анализа прослеживается следующая тенденция: у пациентов данной группы острота зрения без коррекции и МКОЗ выше, чем при остальных типах стафилом, а показатели светочувствительности сетчатки MD и PSD укладываются в рамки нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают прямое влияние дистрофических процессов сетчатки на зрительные функции. Так, максимальную остроту зрения и показатели светочувствительности сетчатки снижают все описанные нами ретинальные изменения. Диффузная хориоретинальная атрофия и друзы чаще встречаются у людей старше 65 лет, что, вероятно, связано с наличием у них в большинстве случаев склеротических процессов в микроциркуляторном русле сетчатки и в хориоидее, а также с изменениями в ПЭ. Истончение сосудистой оболочки отмечено при аксиальной длине глазного яблока выше 25,3 мм. Пятно Фукса встречалось у пациентов с патологической миопией. Достоверное значение ПЗО при SE $\geq -6D$ при этом составило 27,66 мм. Влияние ХНВ на зрительные функции оказалось крайне показательным: ее наличие значительно снижало МКОЗ и показатель MD. У обследованных нами пациентов ХНВ чаще развивалась в глазах с удлиненной ПЗО.

Оценка зависимости изменений зрительных функций от состояния оболочек глаза, в частности склеры и сетчатки, показала, что наличие стафиломы, будучиотягощающим миопию фактором, несомненно, изменяет значения многих показателей в сторону ухудшения. Так, самую низкую остроту зрения (с коррекцией и без нее), наибольшее значение SE и глубокую депрессию светочувствительности сетчатки мы зафиксировали у пациентов с комби-

Таблица 10. Значения показателя PSD (dB) при отсутствии стафиломы (тип 0) и при стафиломах различного типа

Table 10. PSD indices (dB) in patients without staphyloma (type 0) and with various staphyloma types

Тип стафиломы Staphyloma type	Me	Q1	Q3
0	1,852	1,4100	2,5400
1	2,18	1,9600	2,7200
2*	2,795	1,8625	6,9750
3*	2,6200	-5,3700	-1,0300
4	2,815	1,4825	5,5925
5	1,275	0,5025	1,6725
7*	7,58	6,4100	9,4000
8*	5,81	5,7300	7,9500

Примечание. * — различие с показателем PSD пациентов без стафиломы статистически значимо, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between PSD of patients without staphyloma (type 0) and in patients with various staphyloma types is significant, $p < 0.05$.

Таблица 11. Значения центральной толщины сетчатки (мкм) при отсутствии стафиломы (тип 0) и при стафиломах различного типа

Table 11. Central retinal thickness (μm) in patients without staphyloma (Type 0) and with various staphyloma types

Тип стафиломы Staphyloma type	Me	Q1	Q3
0	230	211,50	244,00
1*	208	180,00	229,00
2	216	201,25	259,25
3*	241,5	218,25	262,00
4	243,5	213,75	291,75
5*	240	231,50	291,00
7	240	197,25	259,25
8*	265	231,75	295,00

Примечание. * — различие с показателем толщины сетчатки пациентов без стафиломы статистически значимо, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between central retinal thickness of patients without staphyloma (type 0) and in patients with various staphyloma types is significant, $p < 0.05$.

Литература/References

- Hayashi K., Ohno-Matsui K., Shimada N. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010; (117): 1595–111. doi:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.11.003
- Авербах Ф.А., Островская М.Н. Осложненная близорукость как причина инвалидности. Вестник офтальмологии. 1963; 2: 76–8.
Averbakh F.A., Ostrovskaja M.N. Complicated myopia as a cause of disability. *Vestnik oftal'mologii*. 1963; 2: 76–8 (in Russian).
- Curtin B., Karlin D. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am. J. Ophthalmol.* 1971; (71): 42–53.
- Алексеев И.Б., Нам Ю.А., Непесова О.М. Патогенетические особенности развития дистрофических процессов сетчатки при миопии и возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (4): 90–6.
- Alekseev I.B., Nam Ju.A., Nepesova O.M. Pathogenetic issues of retinal dystrophies associated with myopia and age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (4): 90–6 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-90-96
- Guthoff R. Ein Leitfaden für die Praxis. *Ultraschall in der Ophthalmologischen Diagnostik*. Stuttgart; 1988.
- Fried M., Siebert A., Meyer-Schwickerath G. A natural history of Fuchs' spot: a long term follow-up study. *Doc. Ophthalmol.* 1981; (28): 215–21. doi.org/10.1007/978-94-009-8662-6_31
- Brown G.C., Murphy R.P. Visual symptoms associated with choroidal neovascularization. Photopsias and the Charles Bonnet syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110 (9): 1251–6. doi:10.1001/archoph.1992.01080210069027
- Curtin B.J. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1977; 75: 67–86.

Поступила: 18.06.2018

Принята к печати: 27.03.2019

Для контактов: Юлия Аркадьевна Нам
E-mail: yuliyanam@rocketmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19>

Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации

М.В. Махова — врач-офтальмолог¹

В.В. Страхов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ЯГМУ²

¹ ООО «Офтальмологическая клиника инновационных технологий», 150000, Ярославль, ул. Свободы, д. 91

² ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Цель работы — изучение взаимосвязи объективных (аккомодографических) и субъективных критериев различных видов нарушений аккомодации. **Материал и методы.** Обследовано 62 пациента (124 глаза) в возрасте от 10 до 18 лет с миопической рефракцией. Всем пациентам, разделенным на 6 групп в зависимости от вида нарушения аккомодации, проведено исследование объективными методами — с помощью аккомодографии (аккомодограф Speedy-1) с определением коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и коэффициента микрофлюктуаций (КМФ) и МЕМ-ретиноскопии с определением аккомодационного ответа, а также субъективными методами — с помощью протиметрии с определением амплитуды аккомодации и флиппера ± 2 дптр с определением аккомодационной гибкости. **Результаты.** Выявлена достаточно тесная корреляционная связь между аккомодографическими и субъективными критериями оценки работоспособности цилиарной мышцы, в связи с чем для определения амплитуды аккомодации допустимо использовать как КАО, так и данные протиметрии. Силу аккомодационного ответа можно определять с помощью КАО или МЕМ-ретиноскопии, а состояние аккомодации можно исследовать с помощью КМФ или аккомодационной гибкости. **Заключение.** Достоверная взаимосвязь между аккомодографическими коэффициентами и результатами субъективных методов исследования позволяет практикующим врачам амбулаторного звена использовать доступные субъективные методы для диагностики различных нарушений аккомодации, в соответствии с этим определять оптимальную оптическую коррекцию и выбирать адекватный метод лечения.

Ключевые слова: миопия, недостаточность аккомодации, перенапряжение аккомодации, субъективные и объективные методы исследования аккомодации, аккомодография, МЕМ-ретиноскопия, протиметрия, аккомодационная гибкость

Для цитирования: Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 13-9. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders

M.V. Makhova — ophthalmologist¹

V.V. Strakhov — Dr. Med. Sci., Professor, head of ophthalmology chair²

¹ Eye Clinic of Innovative Technologies, 91, Svobody St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia
yarmari@yandex.ru

Purpose: to study the relationship of accommodative (objective) and subjective criteria of different types of accommodation disorders. **Material and methods.** 62 patients (124 eyes) with myopic refraction, aged 10 to 18, were divided into 6 groups according to accommodation disorders types. All patients were tested objectively on a Speedy-i accommodograph, which determined the coefficient of accommodation response (CAR) and the coefficient of microfluctuations (CMF) and underwent MEM retinoscopy to determine the accommodation response. In addition, subjective methods were used to determine the amplitude of accommodation (by proximetry) and accommodation flexibility (by ± 2 D flipper). **Results.** A rather close correlation was revealed between the accommodative and subjective evaluation criteria of ciliary muscle performance. Therefore, both the CAR and proximetry data may be used to determine accommodation amplitude. The power of accommodation response may be determined by CAR and MEM retinoscopy, while the accommodation state may be tested by CMF or accommodation flexibility. **Conclusion.** A statistically significant correlation between accommodative coefficients and the results of subjective tests enable the practitioners of outpatient care to use the available subjective methods of accommodation disorder diagnosis and, accordingly, determine the best suited optical correction and choose adequate methods of treatment of accommodation disorders.

Keywords: myopia, accommodation disorders accommodation overstrain, subjective and objective methods of accommodation measurements, MEM retinoscopy, proximetry, accommodative flexibility

For citation: Makhova M.V., Strakhov V.V. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 13-9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Первые попытки классифицировать нарушения аккомодации предпринял А. Дуане в 1915 г. [1]. В современной зарубежной литературе выделяют 4 типа нарушений аккомодации: аккомодационную недостаточность (accommodative insufficiency), аккомодационную неустойчивость (accommodative instability), чрезмерную аккомодацию (accommodative excess), невозможность аккомодации (accommodative infacility). В отечественной литературе мы встречаемся с несколько иным подходом к классификации нарушений аккомодации: спазм аккомодации, привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА), парез (паралич) аккомодации, слабость аккомодации, аккомодационная астенопия, пресбиопия [2].

Основные методы исследования аккомодации в нашей стране — это определение запасов относительной аккомодации (ЗОА), за рубежом этот показатель называется relative accommodation reserves (RAR) [3], и объема абсолютной аккомодации (ОАА) [4]. Объективные методы исследования аккомодации основаны на регистрации изменений динамической

рефракции в ответ на изменение аккомодационной задачи. Последнее может осуществляться с помощью перемещения объекта фиксации в пространстве (реальном или виртуальном) или с помощью линз различной силы и знака. При этом изменение динамической рефракции (аккомодационный ответ) сравнивается с аккомодационной задачей (в диоптриях) [5, 6]. Исследования последних лет, проведенные зарубежными учеными, показывают, что тонус цилиарной мышцы постоянно находится в колебании [7]. Эти колебания были названы аккомодационными микрофлюктуациями (АМФ). АМФ имеют определенную частоту и состоят из низко- и высокочастотного компонентов. Клиническое значение имеет высокочастотный компонент (частота 1,0 и 2,3 Гц), который отражает флюктуации формы хрусталика. Для исследования АМФ используется аккомодограф Speedy-I с программным обеспечением, который осуществляет частотный анализ АМФ методом Фурье. Компьютерная аккомодография позволяет детально диагностировать функциональное состояние аккомодации, ее работоспособность,

оценивать ее динамические изменения, в том числе в процессе лечебных мероприятий [5, 7]. Визуальная оценка аккомодограмм позволяет формировать мнение о работоспособности и функциональных возможностях цилиарной мышцы.

ЦЕЛЬЮ работы является изучение взаимосвязи аккомодографических и субъективных критериев при различных видах нарушений аккомодации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 пациента (124 глаза) в возрасте от 10 до 18 лет с миопической рефракцией. В исследование включали только пациентов с симметричными аккомодограммами правого и левого глаза для исключения патологии вергенции [8]. Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от вида нарушения аккомодации: 1-я группа (24 глаза) — с нормальным состоянием аккомодации с умеренной амплитудой; 2-я группа (18 глаз) — с нормальным состоянием аккомодации с высокой амплитудой; 3-я группа (18 глаз) — с недостаточностью аккомодации; 4-я группа (18 глаз) — с перенапряжением аккомодации с нормальной амплитудой; 5-я группа (18 глаз) — с перенапряжением аккомодации с низкой амплитудой; 6-я группа (28 глаз) — с перенапряжением аккомодации с высокой амплитудой.

Всем пациентам исследовали состояние аккомодации объективными методами — с помощью аккомодографии на аккомодографе Speedy-I с определением коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и коэффициента микрофлюктуаций (КМФ) и с помощью МЕМ-ретиноскопии с определением аккомодационного ответа, а также субъективными методами — с помощью проксиметрии с определением ОАА и с помощью флиппера ± 2 дптр с определением аккомодационной гибкости.

Измерение ОАА с помощью проксиметра Шаповалова проводилось следующим образом: лицевой упор направляющей линейки приставляли к наружному краю орбиты (узловая точка глаза), тест-объект — вращающееся кольцо Ландольта, соответствующее остроте зрения 0,7 для близи, — устанавливали напротив глаза на расстоянии около 2 см и медленно отодвигали от глаза до момента его четкого видения. Расстояние, на котором испытуемый различал детали тест-объекта, соответствовало ближайшей точке ясного зрения.

Для контроля положения дальнейшей точки ясного зрения мы использовали редуцирующую линзу +3 дптр. Редуцирующая линза перемещает дальнейшую точку ясного зрения из бесконечности на конечное расстояние перед глазом. Тест-объект отодвигают от глаза на 40–50 см, а затем приближают к глазу до момента его четкого видения. ОАА — это разница в величинах ближайшей и дальнейшей точек ясного зрения.

Динамическая МЕМ-ретиноскопия проводилась в хорошо освещенной комнате, так как тусклое

освещение может изменять аккомодационный ответ. Для проведения МЕМ-ретиноскопии использовали МЕМ-карты для ретиноскопа, которые крепятся с помощью магнита к головке ретиноскопа. Исследование проводилось с рабочего расстояния 40 см. Пока пациент читал слова на карте, начинали ретиноскопию по горизонтальной оси и оценивали силу положительных или отрицательных линз, необходимых для нейтрализации движения рефлекса ретиноскопа.

Измерение аккомодационной гибкости мы проводили таким образом: пациенту с полной коррекцией предъявляли текст на расстоянии 40 см, предварительно прикрыв ему один глаз окклюдером. Устанавливали флиппер ± 2 дптр сначала с положительными линзами, при появлении четкого зрения переворачивали и устанавливали флиппер с отрицательными линзами. Тестирование проводилось в течение 60 с. Количество циклов указывает на гибкость аккомодации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала сравнительного анализа результатов исследования аккомодации объективным и субъективным способами нами по аккомодографическим критериям КАО и КМФ [4] на основании анализа 438 карт (876 глаз) были определены 6 состояний аккомодации, 3 из которых достаточно хорошо известны: нормальное состояние аккомодационной мышцы (рис. 1), перенапряжение аккомодации (рис. 2) и недостаточность аккомодации (рис. 3). Кроме того, с помощью аккомодографии оказалось возможным детализировать нормальное состояние аккомодации и перенапряжение аккомодации, что позволило выделить еще 3 группы: нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой (рис. 4) и перенапряжение аккомодации с нормальной и низкой амплитудой (рис. 5, 6). Коэффициент КАО характеризует амплитуду аккомодации, его нормальные значения находятся в пределах 0,75–0,85. Коэффициент КМФ также характеризует состояние аккомодации: КМФ ниже 62,5 Гц соответствует нормальному состоянию аккомодации, КМФ выше 62,5 характерен для перенапряжения аккомодации. На этом основании нами

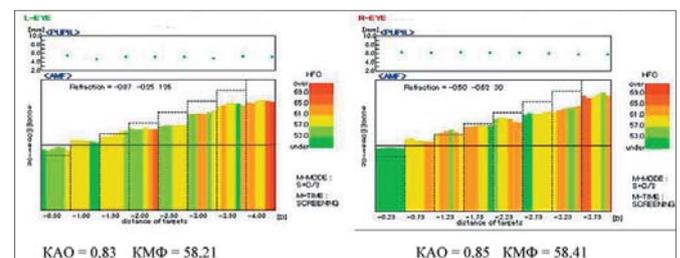


Рис. 1. Нормальное состояние аккомодации с умеренной амплитудой

Fig. 1. Normal accommodation with moderate amplitude

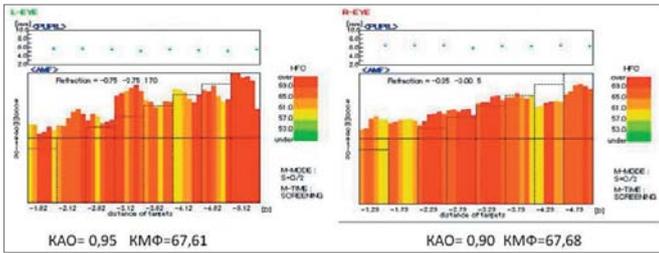


Рис. 2. Перенапряжение аккомодации с высокой амплитудой
Fig. 2. The accommodation stress with high amplitude

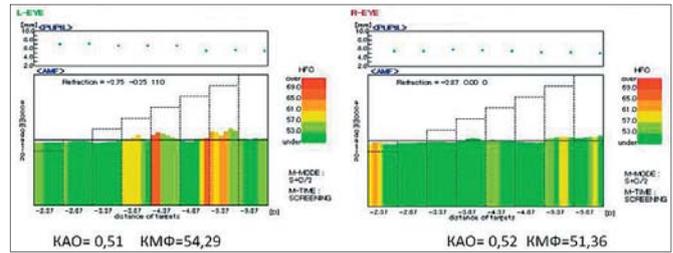


Рис. 3. Недостаточность аккомодации.
Fig. 3. The accommodative insufficiency.

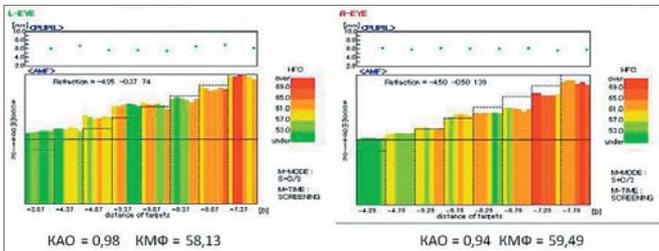


Рис. 4. Нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой
Fig. 4. Normal accommodation with high amplitude

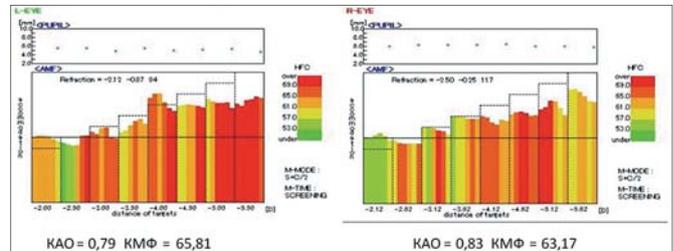


Рис. 5. Перенапряжение аккомодации с нормальной амплитудой.
Fig. 5. The accommodation overstress with normal amplitude

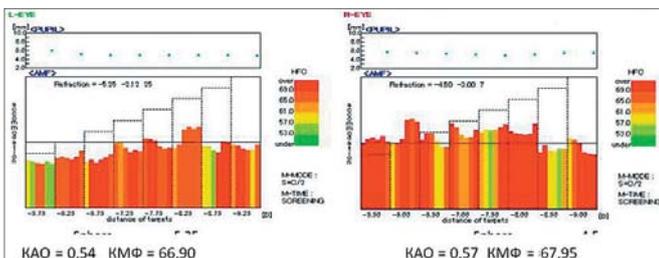


Рис. 6. Перенапряжение аккомодации с низкой амплитудой
Fig. 6. The accommodation overstress with low amplitude

впервые была предложена количественная характеристика различных состояний аккомодации (табл. 1).

Статистическая обработка результатов исследования (Statistica 7) выявила достаточно тесную связь между аккомодографическими и субъективными критериями оценки работоспособности цилиарной мышцы: между КАО и амплитудой аккомодации (ОАА) была установлена прямая корреляционная связь (R Spirman = 0,53) (рис. 7), между КАО и аккомодационным ответом (МЕМ-ретиноскопия) — обратная корреляционная связь высокой степени (R Spirman = -0,95) (рис. 8), а между КМФ и аккомодационной гибкостью — умеренная обратная корреляционная связь (R Spirman = -0,3) (рис. 9).

Пациентам из всех 6 групп для оценки работоспособности цилиарной мышцы, наряду с аккомодографией, было проведено исследование аккомодации субъективными методами. Для исключения влияния вергентного тонуса аккомодации исследования с использованием субъективных методов проводились монокулярно (табл. 2) [2].

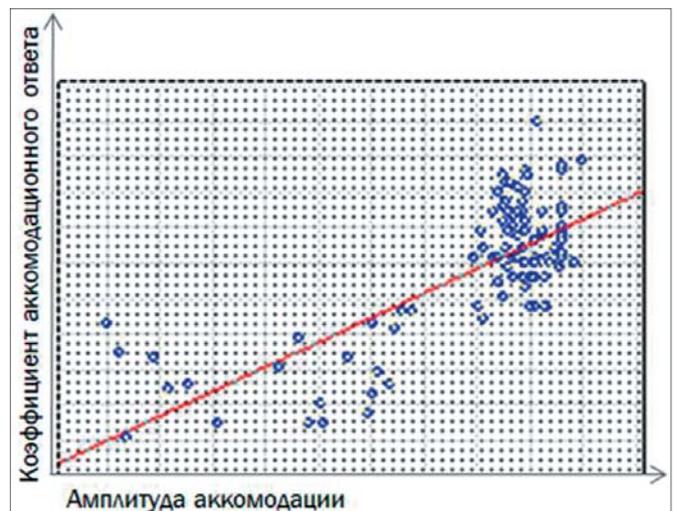


Рис. 7. Связь между коэффициентом аккомодационного ответа и амплитудой аккомодации ($n = 124$), R Spirman = 0,53, $p = 0,001$.
Fig. 7. Relationship between the ratio of accommodative response and the amplitude of accommodation ($n = 124$), R Spirman = 0.53, $p = 0.001$

Таким образом, опираясь на полученные коэффициенты корреляции, можно считать, что для оценки амплитуды аккомодации можно опираться как на КАО, так и данные проксиметрии.

Взаимозаменяемость объективных и субъективных методов исследования аккомодации означает, что силу аккомодационного ответа можно определить с помощью КАО или МЕМ-ретиноскопии, а устойчивость аккомодационной мышцы можно оценить как с помощью КМФ, так и путем определения аккомодационной гибкости (табл. 2).

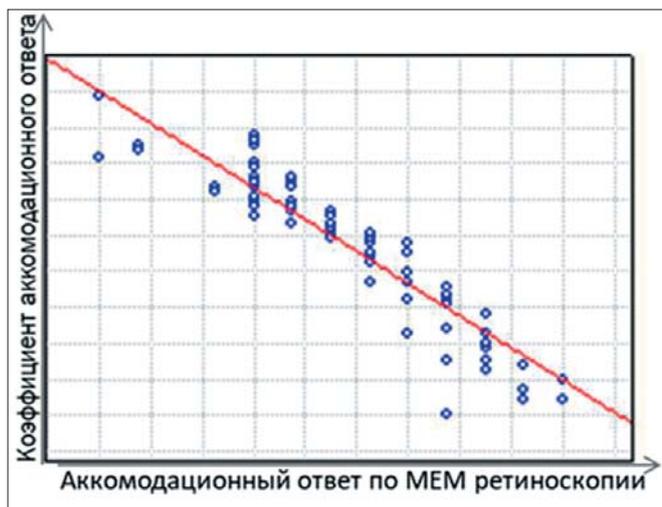


Рис. 8. Связь между коэффициентом аккомодационного ответа и величиной аккомодационного ответа по результатам MEM-ретиноскопии (n = 124), R Spirman = -0,95, p = 0,001

Fig. 8. Relationship between the ratio of accommodative response and the magnitude of accommodative response according to the results of MEM retinoscopy (n = 124), R Spirman = -0.95, p = 0.001

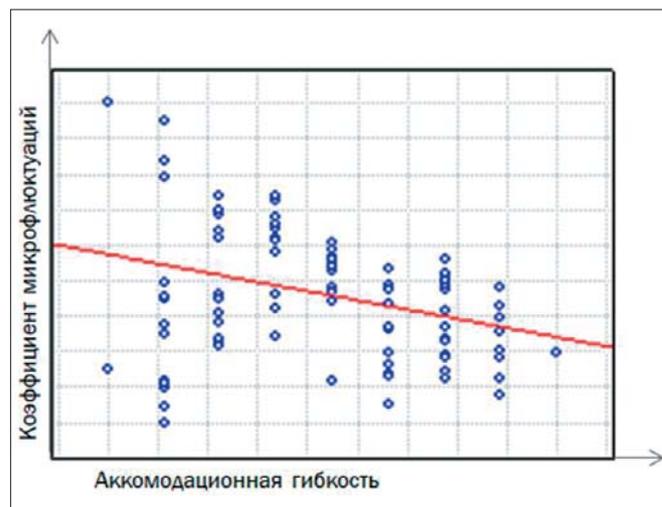


Рис. 9. Связь между коэффициентом аккомодативных микрофлюктуаций и аккомодационной гибкостью (n = 124), R Spirman = -0,3, p = 0,001

Fig. 9. Relationship between the coefficient of accommodative microfluctuations and accommodative facility (n = 124), R Spirman = -0.3, p = 0.001

Таблица 1. Количественная характеристика различных состояний аккомодации в соответствии с аккомодографическими коэффициентами

Table 1. Quantitative characteristics of different accommodation states accordingly accommodation coefficients

Показатели Parameters n = 876	Состояние аккомодации State of accommodation					
	нормальное состояние аккомодации с умеренной амплитудой normal accommodation with moderate amplitude, n = 135	нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой normal accommodation with high amplitude, n = 109	недостаточность аккомодации accommodative insufficiency, n = 116	перенапряжение аккомодации с высокой амплитудой accommodation overstress with high amplitude, n = 120	перенапряжение аккомодации с нормальной амплитудой accommodation overstress with normal amplitude, n = 72	перенапряжение аккомодации с низкой амплитудой accommodation overstress with low amplitude, n = 58
Рефрактометрия, дптр Refractometry, D	-3,37 ± 2,09	-3,168 ± 1,980	-3,75 ± 2,38	-3,39 ± 2,29	-3,54 ± 1,88	-4,24 ± 2,82
Коэффициент аккомодационного ответа Coefficient of accommodation response	0,75–0,85 0,79 ± 0,05	> 0,85 0,92 ± 0,08	< 0,75 0,61 ± 0,09	> 0,85 0,95 ± 0,08	0,75–0,85 0,8 ± 0,03	< 0,75 0,62 ± 0,10
Коэффициент микрофлюктуаций, Гц Coefficient of microfluctuations, Hz	≤ 62,5 59,06 ± 2,11	≤ 62,5 59,34 ± 2,02	< 62,0 57,84 ± 3,14	> 62,5 65,79 ± 3,53	> 62,5 65,01 ± 2,10	62,5–65,5 65,70 ± 2,23

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

На основании достоверной взаимосвязи между КМФ и аккомодационной гибкостью можно выделить 3 состояния перенапряжения аккомодации: умеренное (I степени), выраженное (II степени) и стойкое (III степени) (табл. 3).

Предлагаемая трактовка нарушений аккомодации дает возможность практикующим врачам определиться с оптической коррекцией и выбрать адекватный метод лечения нарушений аккомодации.

Как показывает наш опыт, для снятия перенапряжения аккомодации целесообразно использовать медикаментозное лечение — инстилляцию ирифрина БК [9] либо применить комплексный подход: сочетание медикаментозного лечения и аккомодационно-релаксационных тренировок, а при недостаточности аккомодации рекомендуется использовать оптико-рефлекторные тренировки аккомодации и домашние упражнения, такие как «метка на стекле».

Таблица 2. Аккомодографические и субъективные критерии различных видов нарушений аккомодации
Table 2. Objective and subjective accommodation criteria for different types of accommodation disorders

Показатели Parameters n = 124	Состояние аккомодации Accommodation state					
	нормальное состояние аккомодации с умеренной амплитудой normal accommodation with moderate amplitude, n = 24	нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой normal accommodation with high amplitude, n = 18	недостаточность аккомодации the accommodative insufficiency, n = 18	перенапряжение аккомодации с высокой амплитудой accommodation overstress with high amplitude, n = 28	перенапряжение аккомодации с нормальной амплитудой accommodation overstress with normal amplitude, n = 18	перенапряжение аккомодации с низкой амплитудой accommodation overstress with low amplitude, n = 18
Рефрактометрия, дптр Refractometry, D	-2,97 ± 2,18	-2,69 ± 2,26	-3,66 ± 2,49	-2,44 ± 2,09	-1,56 ± 1,27	-3,16 ± 1,35
Коэффициент аккомодационного ответа (КАО) Coefficient of accommodation response (CAR)	0,82 ± 0,04	0,93 ± 0,05	0,62 ± 0,09	0,94 ± 0,06	0,82 ± 0,04	0,62 ± 0,07
Коэффициент микрофлюктуаций (КМФ), Гц Coefficient of microfluctuations (CMF), Hz	59,38 ± 2,03	59,48 ± 1,98	58,76 ± 2,47	64,84 ± 2,09	66,14 ± 3,44	65,77 ± 2,81
Аккомодационный ответ (АО) по МЕМ-ретиноскопии, дптр Accommodative response (AR) by MEM retinoscopy, D	0,50 ± 0,10	0,05 ± 0,18	1,34 ± 0,29	-0,42 ± 0,40	-0,56 ± 0,10	-0,95 ± 0,18
Амплитуда аккомодации (АА), дптр Amplitude of accommodation (AA), D	10,82 ± 0,48	11,34 ± 0,40	6,13 ± 1,82	10,24 ± 0,34	10,07 ± 0,62	10,80 ± 0,60
Гибкость аккомодации (ГА), циклы Accommodative facility (AF), cycles	9,80 ± 1,34	8,8 ± 1,5	5,35 ± 0,60	7,8 ± 1,4	6,50 ± 1,51	6,80 ± 1,60

Примечание. Различия между КАО и АО, КАО и АА, КМФ и ГА статистически значимы, p = 0,001. n — количество глаз.
Note. Differences between CAR and AR, CAR and AA, CMF and AF are statistically significant, p = 0.001. n — number of eyes.

Таблица 3. Степень перенапряжения аккомодационной мышцы в зависимости от величины коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций и аккомодационной гибкости
Table 3. Degree of accommodation muscle overstress depending on the value of the coefficient of accommodative microfluctuations and accommodative facility

Показатели Parameters n = 64	I степень, умеренное перенапряжение аккомодации I degree, a moderate accommodation overstress n = 28	II степень, выраженное перенапряжение аккомодации II degree, pronounced accommodation overstress n = 18	III степень, стойкое перенапряжение аккомодации III degree, persistent accommodation overstress n = 18
Коэффициент микрофлюктуаций (КМФ), Гц Coefficient of microfluctuations (CMF), Hz	62,60–64,55 63,51 ± 0,55	64,56–66,50 65,39 ± 0,61	> 66,50 69,07 ± 2,19
Аккомодационная гибкость (АГ), циклы Accommodative facility (AF), cycles	8,0–10,0 8,47 ± 0,94	7,0–6,0 6,90 ± 0,66	≤ 5,0 5,33 ± 0,70

Примечание. Различия между КМФ и АГ статистически значимы, p = 0,001. n — количество глаз.
Note. Differences between CMF and AF is statistically significant, p = 0.001. n — number of eyes.

ВЫВОДЫ

1. Достоверная связь между аккомодографическими коэффициентами и данными МЕМ-ретиноскопии с результатами таких субъективных

методов исследования аккомодации, как проксиметрия и определение аккомодационной гибкости позволяют практикующим врачам амбулаторного звена адекватно диагностировать различные

нарушения аккомодации, используя доступные субъективные методы.

2. Правильная трактовка нарушений аккомодации дает возможность врачу подобрать оптимальную оптическую коррекцию и выбрать наиболее эффективный метод их коррекции.

Литература/References

1. *Duane A.* Anomalies of accommodation clinically considered. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1915; 1: 386–400.
2. *Проскурина О.В., Жукова О.В.* Нарушения аккомодации. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: Руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 75–5.
Proskurina O.V., Zhukova O.V. Violations of accommodation. In: Katargina L.A., ed. Accommodation: Guidelines for doctors. Moscow: April; 2012: 75–5 (in Russian).
3. *Scheiman M., Wick B.* Clinical management of binocular vision. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 752 (in Russian).
4. *Аветисов Э.С., Шаповалов С.Л.* Методика клинического комплексного исследования аккомодации. Методические рекомендации. Москва; 1976.
Avetisov E.S., Shapovalov S.L. Method of clinical complex study of accommodation. Methodical recommendations. Moscow; 1976 (in Russian).
5. *Тарутта Е.П.* Объективная аккомодометрия. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: Руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 50–4.
Tarutta E.P. Objective accommodation. In: Katargina L.A., ed. Accommodation: Guide for doctors. Moscow: April; 2012: 50–4 (in Russian).
6. *Проскурина О.В.* Тонус аккомодации у детей. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2004; 4 (2): 16–9.
Proskurina O.V. Tone of accommodation in children. Refractive surgery and ophthalmology. 2004; 4 (2): 16–9 (in Russian).
7. *Gambra E.J.* Accommodative lag and fluctuations when optical aberrations are manipulated. 2009; 6: 1–15. doi:10.1167/9.6.4
8. *Милявская Т.И., Игнатьев С.А.* Бинокулярное зрение и его нарушения. Москва: МИК; 2018.
Milyavskaya T.I., Ignatiev S.A. Binocular vision and its disorders. Moscow: MIC; 2018 (in Russian).
9. *Махова М.В., Страхов В.В., Пиликова П.А.* Индуцированная сферическая аберрация роговицы и напряжение аккомодации у детей с миопической рефракцией. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 10–5. doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-10-15
Makhova M.V., Strakhov V.V., Pilikova P.A. Induced spherical aberration of the cornea and the stress accommodation in children with myopia. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 10–5 (in Russian). doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-10-15

Поступила: 10.05.2019

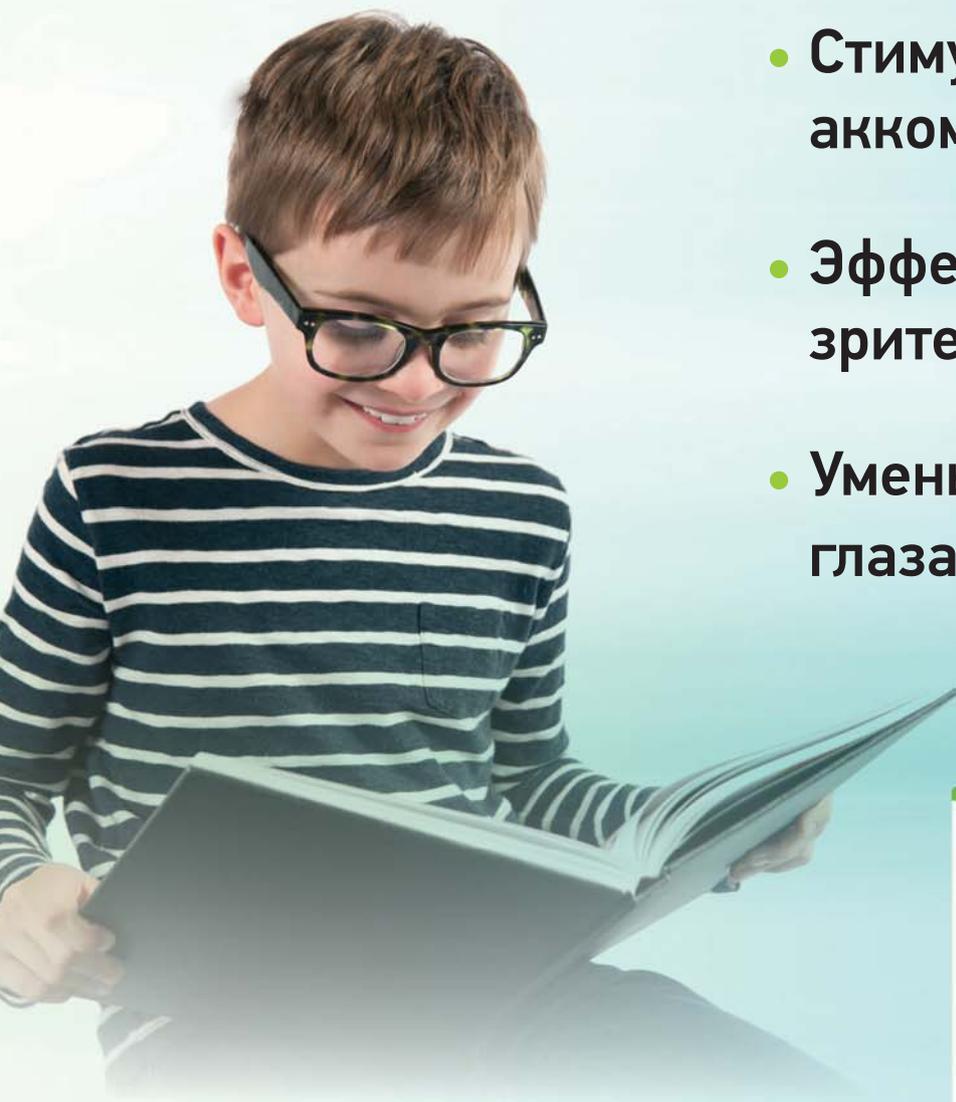
Принята к печати: 27.06.2019

Для контактов: Марина Валерьевна Махова
E-mail: yarmari@yandex.ru

ИРИФРИН®

Фенилэфрин 2,5%, глазные капли

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АККОМОДАЦИИ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ



- Стимулирует аккомодацию вдаль¹
- Эффективно снимает зрительное напряжение²
- Уменьшает гиперемиию глаза³



Реклама

1. Аккомодация. Руководство для врачей. Под ред. Катаргиной Л.А., 2012
2. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б. Влияние ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. РОЖ № 2, 2010
3. Инструкция по медицинскому применению

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Per. № ПН013268/01

000 «Сентисс Рус»

115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,
д. 6, стр. 16, этаж 4, офис 12.
Тел.: +7 (495) 229-76-63. Факс: +7 (495) 229-76-64.
sentiss@sentiss.ru, www.sentiss.ru


SENTISS

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-21-29>

Ассоциация мутаций и полиморфных вариантов гена VHL с клиническими характеристиками капиллярной гемангиомы сетчатки

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹

С.В. Саакян — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

А.Ю. Новикова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

М.В. Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

П.А. Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

А.Ю. Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

В.И. Логинов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики²

А.М. Бурденный — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Цель работы — изучение ассоциации мутаций и полиморфных вариантов гена VHL с клиническими характеристиками капиллярной гемангиомы сетчатки. **Материал и методы.** Материалом исследования служили 29 образцов ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови больных с капиллярными гемангиомами сетчатки. Изучение мутаций и полиморфных маркеров гена VHL осуществляли методом анализа кривых плавления с высокой разрешающей способностью. **Результаты.** Выявлена значимая связь частоты мутации тирозина в 156-м положении гена VHL с локализацией капиллярной гемангиомы на средней периферии глазного дна, а также с наличием локальной экссудативной отслойки сетчатки и фиброглияльной пролиферации в области опухоли ($p = 0,02$; $RR = 1,86$). Установлена ассоциация частоты мутации аргинина в 200-м положении гена с наличием гемангиобластом мозжечка и спинного мозга. Установлена статистически значимая ассоциация генотипа GA полиморфного маркера rs 779805 гена VHL с локализацией капиллярной гемангиомы на средней периферии глазного дна ($p = 0,03$; $RR = 4,8$). Показано, что носительство аллеля T-полиморфного маркера rs 779808 может ассоциироваться с характерной локализацией опухоли на крайней периферии сетчатки в верхнем височном квадранте. Определена тенденция к увеличению частоты выявления генотипа AC полиморфного маркера rs 1678607 у пациентов с геморрагическими осложнениями капиллярной гемангиомы, а также к увеличению частоты генотипа TT полиморфного маркера rs 1642742 у больных с гемангиобластомами мозжечка. **Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований на большем клиническом материале, поскольку полученные результаты могут иметь значение для ранней диагностики болезни Гиппеля — Линдау, прогнозирования появления и характера течения капиллярных гемангиом сетчатки, а также вероятности возникновения системных проявлений заболевания.

Ключевые слова: болезнь Гиппеля — Линдау, капиллярная гемангиома сетчатки, ген *VHL*, мутации

Для цитирования: Нероев В.В., Саакян С.В., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Ассоциация мутаций и полиморфных вариантов гена *VHL* с клиническими характеристиками капиллярной гемангиомы сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 21-9. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-21-29

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Association of mutations and polymorphic variants of the *VHL* gene with the clinical characteristics of retinal capillary hemangioma

V.V. Neroev — Corresponding member of RAS, Dr. Med. Sci., Professor, director¹

S.V. Saakyan — Dr. Med. Sci., Professor, head of ocular oncology and radiology department¹

A.Yu. Novikova — Ph. D. student, department of retinal and optic nerve pathology¹

M.V. Ryabina — Cand. Med. Sci., senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

P.A. Ilyukhin — Cand. Med. Sci., researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

A.Yu. Tsygankov — Cand. Med. Sci., junior researcher, ocular oncology and radiology department¹

V.I. Loginov — Cand. Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics²

A.M. Burdenny — Cand. Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
ayukolesnikova@gmail.com

Purpose. To study the association of mutations and polymorphic variants of the *VHL* gene with the clinical characteristics of retinal capillary hemangioma. **Material and methods.** 29 DNA samples isolated from peripheral blood leukocytes of patients with retinal capillary hemangiomas were tested. The analysis of mutations and polymorphic markers of the *VHL* gene was carried out by high resolution melting curve analysis. **Results.** A significant correlation was found between the frequency of tyrosine mutation in the 156th position of the *VHL* gene and the localization of the capillary hemangioma in the middle periphery of the fundus, the presence of local exudative retinal detachment and fibroglial proliferation in the tumor region ($p = 0.02$; $RR = 1.86$). An association was established between arginine mutation frequency in the 200th position of the gene with the presence of cerebellar hemangioblastoma and spinal cord. A statistically significant association of the GA genotype of the polymorphic marker rs779805 of the *VHL* gene with the localization of capillary hemangioma in the middle periphery of the fundus was established ($p = 0.03$; $RR = 4.8$). It has been shown that the carriage of the T allele of the polymorphic marker rs779808 may be associated with the characteristic localization of the tumor at the extreme periphery of the retina in the upper temporal quadrant. A tendency to increasing frequency of occurrence of the AC genotype of the polymorphic marker rs1678607 in patients with hemorrhagic complications of capillary hemangioma, as well as to increasing frequency of the TT genotype of the polymorphic marker rs1642742 in patients with cerebellar hemangioblastomas was determined. **Conclusion.** Further research involving more clinical material is needed, as our results may be important for early diagnosis of Hippel — Lindau disease, prediction of the onset and clinical course of retinal capillary hemangiomas, as well as of the probability of systemic manifestations of the disease.

Keywords: Hippel — Lindau disease, retinal capillary hemangioma, *VHL* gene, mutations

For citation: Neroev V.V., Saakyan S.V., Novikova A.Yu., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A., Tsygankov A.Yu., Loginov V.I., Burdenny A.M. Association of mutations and polymorphic variants of the *VHL* gene with the clinical characteristics of retinal capillary hemangioma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 21-9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-21-29

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Капиллярная гемангиома сетчатки (КГС) представляет собой доброкачественную опухоль, которая образована капилляроподобными сосудистыми каналами, окруженными вакуолизованными стромальными клетками, а также более мелкими опухолеподобными клетками, экспрессирующими маркеры стволовых клеток [1, 2]. Клиническая картина КГС зависит от локализации, размера и характера роста опухоли. Чаще всего на периферии глазного дна в верхнем или нижнем височных квадрантах выявляется округлое образование оранжево-красного цвета с резко расширенными и извитыми питающими сосудами (рис. 1) [3]. В 17 % случаев может также отмечаться юстапапиллярное расположение опухоли [4].

Из всех выявляемых КГС 75 % являются спорадическими, а 25 % ассоциированы с болезнью Гиппеля — Линдау (*Von Hippel — Lindau disease, VHL*) [5]. Заболевание представляет собой наследственный опухолевый синдром, для которого характерно развитие доброкачественных и злокачественных образований различной локализации: гемангиобластом центральной нервной системы и сетчатки, светлоклеточной карциномы и кист почек, феохромоцитомы, нейроэндокринной опухоли и кист поджелудочной железы, опухоли эндолимфатического мешка, папиллярной цистаденомы придатка яичка и широкой связки матки [6]. Частота болезни Гиппеля — Линдау в популяции составляет 1:36000–1:53000 новорожденных, а пенетрантность достигает свыше 90 % к возрасту 65 лет [6–8]. Поражение сетчатки является наиболее ранним проявлением синдрома Гиппеля — Линдау, так как частота выявления капиллярной гемангиомы варьирует от 49 до 85 %, а средний возраст пациентов на



Рис. 1. Цветная фотография глазного дна: капиллярная гемангиома сетчатки с расширенными и извитыми питающими сосудами в нижневисочной периферии глазного дна

Fig. 1. Color fundus photograph: retinal capillary hemangioma with dilated and twisted feeding vessels in the lower temporal periphery of the fundus

момент выявления офтальмологических проявлений заболевания составляет около 25 лет [3, 9, 10]. Таким образом, офтальмологи зачастую являются первыми специалистами, к кому обращаются пациенты.

Клинические и генетические исследования болезни Гиппеля — Линдау подтвердили, что образование опухолей также соответствует принципам двухударной модели канцерогенеза [11], что в свою очередь объясняет монофокальный характер поражения и более позднюю манифестацию (медиана 36 лет) КГС в спорадических случаях [12, 13].

Известно, что ген *VHL* относится к классу генов — супрессоров опухолевого роста, расположен на коротком плече 3-й хромосомы (3p25-26), содержит 3 экзона и кодирует 213 аминокислот [10]. Белковый продукт (pVHL) этого гена связывается с гидроксиглированным индуцируемым гипоксией фактором 1 α (HIF-1 α) и служит компонентом распознавания комплекса E3-убиквитинлигазы, который включает Cul2 (Cullin2), Elongin B и C и Rbx1 (Ring-boxprotein1). В условиях нормоксии E3-убиквитинлигаза приводит к полиубиквитинированию HIF-1 α с последующей его протеасомной деградацией [9]. В случае мутаций гена *VHL* недеградированный HIF-1 α образует гетеродимер с HIF- β и приводит к усилению экспрессии генов, индуцируемых гипоксией, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтин (Epo), тромбоцитарный фактор роста (PDGF- β) и трансформирующий фактор роста (TGF- α) [6]. Кроме того, HIF может вызывать высвобождение фактора роста фибробластов (FGF) и эпидермального фактора роста (EGF) [14]. Таким образом, pVHL стимулирует ряд ангиогенных факторов, способных индуцировать и стимулировать образование различных VHL-ассоциированных поражений, таких как гемангиобластомы, кисты и другие опухоли.

В настоящее время выявлено более 1000 различных герминальных и соматических мутаций гена *VHL* [14]. В целом мутации являются чрезвычайно гетерогенными (микроделеции, микроинсерции, миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сплайс-инговые мутации и крупные делеции) и с различной частотой распределяются по всей кодирующей последовательности гена, за исключением первых 50 кодонов [7, 15]. Кроме того, в литературе описаны случаи мозаицизма в единичных семьях с синдромом Гиппеля — Линдау, а также продолжают выявляться ранее неописанные мутации [15, 16].

В силу значительной вариации экспрессии гена *VHL* при болезни Гиппеля — Линдау как внутри одной семьи, так и между семьями, на данный момент гено-фенотипическая корреляция изучена только у больных с феохромоцитомой, на основании чего различают VHL-синдром типа 1 (без феохромоцитомы) и VHL-синдром типа 2 (с высоким риском развития феохромоцитомы). Тип 2 подразделяется на три подтипа: тип 2A, который обнаруживается при гемангиобластомах или феохромоцитомах, но редко

наблюдается при почечно-клеточном раке; тип 2В, который выявляется при гемангиобластомах, почечно-клеточном раке и феохромоцитомах; тип 2С, который обнаруживается только при феохромоцитомах. Необходимо отметить, что мутации, связанные с VHL-синдромом типа 1, чаще представляют собой делеции и транквирующие мутации, а при 2-м типе чаще миссенс-мутации. КГС встречаются при типах 1, 2А и 2В [10, 17].

Несмотря на доброкачественный характер КГС и, как правило, медленно прогрессирующее течение, прогноз для зрительных функций всегда остается серьезным. Увеличение размера опухоли сопровождается усилением ее экссудативной активности и возникновением таких осложнений, как макулярный отек, отложение твердого экссудата в макуле, формирование эпиретинальных мембран, развитие экссудативной и/или тракционной отслойки сетчатки, гемофтальма, образованием суб- и эпиретинальных кровоизлияний, что может привести к необратимой потере зрения и инвалидизации [18, 19]. Поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение КГС является сложной и важной проблемой [20–22].

При довольно частой встречаемости КГС у пациентов с синдромом Гиппеля — Линдау ее молекулярная генетика в настоящее время является наименее изученной по сравнению с другими системными проявлениями заболевания. Так, в литературе представлены результаты немногочисленных исследований, изучавших связь между типом или расположением мутаций в гене *VHL* и распространенностью КГС, а также возникающими осложнениями [3, 10, 23–25]. Нередко полученные результаты имели противоречивый характер. Поэтому накопление знаний об особенностях спектра мутаций в гене *VHL* и их ассоциации с клиническими фенотипами необходимо для прогнозирования характера течения КГС, своевременной диагностики заболевания и выбора тактики лечения, что позволит избежать необратимой потери зрения.

В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** настоящей работы явился анализ взаимосвязи мутаций и полиморфных вариантов гена *VHL* с клиническими характеристиками КГС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 29 пациентов (44 глаза) с КГС, из них 25 неродственных пациентов (13 женщин и 12 мужчин) и 4 близнеца (2 сестры и 2 брата) в возрасте от 10 до 53 лет (средний возраст — $25,4 \pm 10,2$ года). На момент исследования диагноз «болезнь Гиппеля — Линдау» был верифицирован в 14 (55,2 %) случаях. Системные проявления заболевания у пациентов включали гемангиобластомы мозжечка — 11 (37,9 %) случаев, гемангиобластомы спинного мозга — 5 (17,3 %), феохромоцитомы — 3 (10,3 %), карциномы почек — 5 (17,3 %), кист поджелудочной железы — 6 (20,7 %) и кист почек —

6 (20,7 %) случаев. Частота онкологических заболеваний в семейном анамнезе пациентов составила 41,4 % ($n = 12$).

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию (без коррекции, с максимальной коррекцией), тонометрию, периметрию, биомикроскопию глазного дна. Кроме того, использовались дополнительные специальные методы исследования: флюоресцентная ангиография глазного дна, оптическая когерентная томография, ультразвуковое В-сканирование.

Острота зрения с коррекцией составляла в среднем $0,6 \pm 0,4$ и варьировала от 0,01 до 1,0. Монокулярный характер поражения установлен у 13 (44,8 %) пациентов, бинокулярный — у 16 (55,2 %). Всего в 44 глазах выявлено 124 опухоли. По локализации выделяли опухоли, расположенные на средней периферии сетчатки ($n = 34$, 27,4 %), на крайней периферии сетчатки ($n = 79$, 63,7 %), а также капиллярные гемангиомы юкстапапиллярной локализации ($n = 11$, 8,9 %), куда были включены образования, расположенные на зрительном нерве или в прилегающей к нему сетчатке.

Осложнения КГС экссудативного характера в виде отслойки сетчатки выявлены в 29 (65,9 %) глазах. При этом по распространенности выделяли локальную отслойку сетчатки в области опухоли ($n = 15$, 34,1 %), распространенную отслойку сетчатки ($n = 8$, 18,8 %), субтотальную ($n = 2$, 4,5 %) и тотальную отслойку сетчатки ($n = 3$, 6,8 %). Из экссудативных осложнений в 25 (56,8 %) глазах определяли также отложение твердого экссудата и в 18 (41 %) глазах — макулярный отек. Кроме экссудативных проявлений капиллярной гемангиомы в 25 (56,8 %) глазах имелись признаки глиальной пролиферации в виде эпиретинального фиброза над опухолью с тракцией сетчатки, а также в 21 (47,7 %) глазу — макулярной эпиретинальной мембраны. Геморрагические осложнения в виде кровоизлияний в зоне капиллярной гемангиомы или частичного гемофтальма встречались в 11 (25 %) глазах.

Из исследования были исключены пациенты с терминальной стадией заболевания, характеризующейся развитием тотальной отслойки сетчатки, катаракты, вторичной глаукомы, что не позволяло адекватно оценить состояние глазного дна.

Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови с помощью протеинкиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Для анализа мутаций и полиморфных маркеров гена *VHL* был использован метод анализа кривых плавления с высокой разрешающей способностью (HRM). В работе использовали набор qPCRmix-HS SYBR, предназначенный для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с интеркалирующим красителем *SYBR*

Green I, в соответствии с протоколом производителя («Евроген», Россия). ПЦР проводили в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1x qPCRmix-HS SYBR, по 0,4 мкМ каждого праймера (табл. 1), 50–100 нг ДНК матрицы; в 96-луночных планшетах Optical Reaction Plate на амплификаторе BioRad CFX96 qPCR System (Bio-Rad, США) по следующей программе:

- предварительная денатурация: 1 цикл, 95 °С, 5 мин;
- ПЦР: 40 циклов (95 °С — 30 с; 58 °С — 30 с; 72 °С — 30 с).

Плавление продуктов амплификации проводили в диапазоне 55–95 °С с увеличением температуры на 0,2 °С каждые 10 с. Обработку полученных данных проводили в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad). Примеры анализа кривых плавления приведены на рисунке 2.

Статистический анализ выполняли с использованием точного критерия Фишера и учетом его значимости. Вероятность появления определенного исхода в зависимости от генотипа оценивали с помощью показателя относительного риска (RR) с оценкой 95 % доверительного интервала (CI). Критический уровень статистической значимости (p)

принимался равным 0,05. Рассматривались также результаты статистически маргинально значимые ($0,05 < p \leq 0,1$), что соответствует доверительному интервалу 90 %, в отличие от стандартного доверительного интервала при $p = 0,05$. Расчеты выполнялись с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе молекулярно-генетического исследования у 24 (82,7 %) из 29 пациентов выявлены наследуемые миссенс-мутации гена *VHL* в гомо- и гетерозиготном состояниях. Как видно из результатов, представленных в таблице 2, мутации в гене *VHL* в 3-м экзоне (Tyr156) выявлялись у 13 (44,8 %) пациентов, в экзоне 1 (Ser111) — у 10 (34,5 %) пациентов, в экзоне 1 (Pro25) — у 9 (31 %) пациентов, в экзоне 3 (Arg167) — у 6 (20,7 %) пациентов, в экзоне 1 (Pro86) — у 4 (13,8 %) пациентов, экзоне 2 — у 4 (13,8 %) пациентов и в экзоне 3 (10,3 %) (Arg200) — у 3 пациентов. Из всего количества выявленных мутаций гомозиготный генотип *Leu/Leu* выявлен только в одном случае в экзоне 3 (Arg167). В 6 (20,7 %) случаях искомым мутаций ни в одном из исследуемых локусов не было найдено.

Таблица 1. Характеристика праймеров, условий и продуктов ПЦР
Table 1. Characteristics of primers, conditions and PCR products

№	SNP	Положение в гене Position in gene	Структура праймеров The structure of the primers	Длина продукта, п. н. / аллель Product length, bp / allele
			полиморфные маркеры polymorphic markers	
1	rs.779808	Intron 2	808_F: GCTCATTGCAACATCTGCCACCT	290
			808_R: GGCGACAGATCCAGACTCCAACCTC	
2	rs.779805	5'UTP	805_F: AGTGGAATACAGTAACGAGTTGGCCTAG	282
			805_R: CTACCTCGGCCTCGTCCCAGTT	
3	rs.1678607	Intron 2	607_F: ATGTTGACGGACAGCCTATTTTTC	170
			607_R: GGATACAAAAGATTGGATAACGTGCC	
4	rs.1642742	3'UTP	742_F: GTTTAGGGGCAAACATCACAAAATGTAA	181
			742_R: TGCCAATGCCTTCTTAAAATTAACGA	
5	rs.17610448	3'UTP	448_F: CTGCCCATAGAGAAGTATTT	290
			448_R: AATCCCACTGAATTACGTATA	
Наследуемые мутации Hereditary mutations				
1	rs.28940298	Exon 3	F-13287: GCAAAGCCTCTTGTTCGTTCCCTTG	208
			R-13287: CGCTCCAGGTCTTCTGACATTT	
2	rs.397516441	Exon 3	F-13156: GCCATCAGCATAACACACTGCCAC	170
			R-13156: GAGTATACACTGGAAGGGCAAAAACCAA	
3	rs.5030820	Exon 3	F-13188: CCATCAGCATAACACACTGCCACATAC	211
			R-13188: CTTGACTAGGCTCCGGACAACCTG	
4	rs.35460768	Exon 1	F-5287: CGCGAAGACTACGGAGGTCGAC	184
			R-5287: TTCAGGGCCGTACTCTTCGACG	
5	rs.398123481	Exon 1	F-5469: GAGGCAGGCGTCGAAGAGTACG	218
			R-5469: CCATACGGGCAGCACGACG	
6	rs.869025631	Exon 1	F-5545: AGGAGGCAGGCGTCGAAGAGTAC	299
			R-5545: CGTACCTCGGTAGCTGTGGATGC	
7	rs.104893830	Exon 2	F-9927: CCACCACCTGGCTAATTTTTTTGTA	242
			R-9927: TTAACCAGAAGCCCATCGTGTGTC	

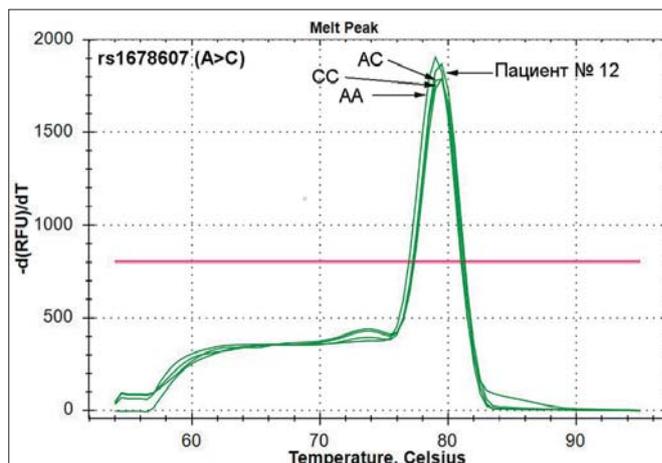
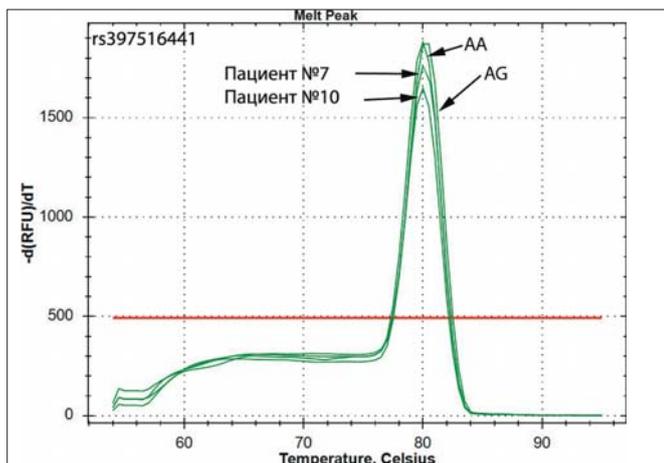


Рис. 2. Кривые плавления для разных вариантов генотипа, регистрируемые при определении мутации Y156C (rs197516441) (А) и полиморфного варианта rs1678607 (Б) гена *VHL*

Fig. 2. Melting curves for different genotype variants which were noted in determining the mutation Y156C (rs197516441) (A) and polymorphic variant rs1678607 (Б) of *VHL* gene

Таблица 2. Результаты исследования наследуемых мутаций гена *VHL* у больных с капиллярной гемангиомой сетчатки

Table 2. Results of the study of inherited *VHL* gene mutations in patients with retinal capillary hemangioma

№ случая Number of cases	Наследуемые мутации гена <i>VHL</i> Hereditary mutations of the <i>VHL</i> gene						
	<i>Arg200Trp</i>	<i>Tyr156Cys</i>	<i>Arg167Gly</i>	<i>Ser111Ile</i>	<i>Pro25Leu</i>	<i>Pro86Ser</i>	<i>Val130Leu</i>
1	—	—	—	<i>Ser/Ile</i>	<i>Pro/Leu</i>	—	<i>Val/Leu</i>
2	—	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	<i>Val/Leu</i>
6	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	—	—	—	<i>Val/Leu</i>
7	—	—	—	—	—	—	—
8	<i>Arg/Trp</i>	<i>Tyr/Cys</i>	<i>Arg/Gly</i>	—	—	—	—
9	—	<i>Tyr/Cys</i>	<i>Val/Leu</i>	—	—	—	—
10	—	—	<i>Val/Leu</i>	—	—	<i>Pro/Ser</i>	—
11	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	—	<i>Pro/Leu</i>	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—
13	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	<i>Pro/Leu</i>	—	—
14	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	<i>Pro/Leu</i>	—	—
15	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	—	—	—
16	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	—	<i>Pro/Leu</i>	—	—
17	—	—	—	<i>Ser/Ile</i>	—	—	—
18	—	—	—	<i>Ser/Ile</i>	<i>Pro/Leu</i>	—	—
19	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	—	—	—
20	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	—	—	—
21	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	—	<i>Pro/Leu</i>	—	—
22	—	—	—	—	<i>Pro/Leu</i>	<i>Pro/Ser</i>	<i>Val/Leu</i>
23	<i>Arg/Trp</i>	—	—	—	—	—	—
24	—	—	<i>Val/Leu</i>	—	<i>Pro/Leu</i>	—	—
25	—	<i>Tyr/Cys</i>	<i>Val/Leu</i>	—	—	—	—
26	—	—	—	—	—	—	—
27	—	—	—	<i>Ser/Ile</i>	—	<i>Pro/Ser</i>	—
28	—	<i>Tyr/Cys</i>	—	<i>Ser/Ile</i>	—	<i>Pro/Ser</i>	—
29	<i>Arg/Trp</i>	—	<i>Leu/Leu</i>	—	—	—	—

Примечание. Прочерк — мутаций не обнаружено.

Note. Dash — mutations were not detected.

По данным литературы, большинство точечных мутаций гена *VHL* приводят к нарушению регуляции активности HIF либо путем невозможности формирования комплекса E3-убиквитинлигазы, либо за счет ухудшения способности связывания pVHL с HIF- α [26]. Согласно классификации, миссенс-мутации чаще выявляются при *VHL* — синдроме типа 2, для которого прежде всего характерно развитие феохромоцитомы, а также других проявлений заболевания, включая КГС [10, 17].

Практически все немногочисленные исследования, рассматривающие гено-фенотипические корреляции у больных с КГС и мутациями гена *VHL*, были основаны на попытках классифицировать клинические проявления опухоли на основании их связи с определенным типом мутации. Например, в исследовании N. Haddad и соавт. [6] показано, что полная делеция гена *VHL* коррелировала с более низкой частотой развития гемангиобластом сетчатки и более высокой остротой зрения по сравнению с пациентами, несущими миссенс- или транкирующие мутации. Кроме того, миссенс-мутации связаны с большей частотой юстапапиллярных поражений [6]. H. Dollfus и соавт. [10] подтвердили, что большее количество связанных с синдромом Гиппеля — Линдау КГС наблюдается у пациентов с миссенс-мутациями по сравнению с теми, у которых имелись транкирующие мутации. Однако они не обнаружили существенной связи определенного генотипа с количеством гемангиобластом и остротой зрения [10].

В другом исследовании было показано, что положение миссенс-мутаций в α -домене pVHL ассоциировалось с большей распространенностью гемангиобластом сетчатки и зрительного нерва, чем в β -домене. Напротив, мутации в β -домене ассоциированы с более высокой распространенностью КГС, расположенных на периферии глазного дна. Статистически значимой ассоциации между расположением миссенс-мутации и монокулярным или бинокулярным характером поражения не установлено [24].

При анализе системных проявлений синдрома Гиппеля — Линдау A. Webster и соавт. [3] подтвердили, что у пациентов с КГС чаще встречались гемангиобластомы центральной нервной системы и почечно-клеточный рак, что не было выявлено в другом исследовании [10].

В нашей работе оценивались ассоциации между наследуемыми мутациями гена *VHL* и такими клиническими параметрами опухоли, как локализация, вовлечение парного глаза, количество образований, наличие отслойки сетчатки, признаков фиброглиальной пролиферации, макулярного отека, геморрагических осложнений, отложения твердого экссудата и отягощенного семейного анамнеза. Кроме того, рассматривали ассоциации КГС с другими системными проявлениями синдрома Гиппеля — Линдау. При этом удалось выявить статистически значимую

ассоциацию частоты мутации тирозина в 156-м положении гена *VHL* с локализацией капиллярной гемангиомы на средней периферии глазного дна ($p = 0,02$; RR = 1,86, 95 % CI = 1,11–3,1), а также наличием локальной экссудативной отслойки сетчатки в зоне локализации опухоли ($p = 0,002$; RR = 2,95, 95 % CI = 1,4–6,21) и фиброглиальной пролиферации над образованием с тракцией сетчатки ($p = 0,02$; RR = 1,6, 95 % CI = 1,1–2,34). Установлена также ассоциация частоты мутации аргинина в 200-м положении гена с наличием у пациентов гемангиобластом мозжечка ($p = 0,08$; RR = 2,6, 95 % CI = 1,59–4,23) и спинного мозга ($p = 0,07$; RR = 5,78, 95 % CI = 1,53–21,88). Однако данную взаимосвязь следует интерпретировать с осторожностью, поскольку известно, что мутация *Arg200Trp* является уникальной в силу того, что она не связана с развитием опухолей, а в гомозиготном состоянии ассоциируется с возникновением чувашской полицитемии. Это наследственное заболевание характеризуется высоким уровнем гемоглобина, повышенным уровнем эритропоэтина в плазме, варикозным расширением вен, гемангиомами позвоночника и повышенной сывороточной концентрацией фактора роста эндотелия сосудов [27]. Несмотря на это, в литературе встречаются сведения о случаях полицитемии, связанной с гетерозиготной мутацией *Arg200Trp* [28, 29]. Таким образом, фенотипическое проявление гетерозиготной мутации до конца не изучено. Возможно, данная мутация в результате нарушения регулирования активности HIF- α и усиления экспрессии генов, индуцируемых гипоксией, также может ассоциироваться с развитием опухолей при синдроме Гиппеля — Линдау. Исследование с участием большой группы пациентов сможет достоверно подтвердить или опровергнуть связь между этим генотипом и фенотипом.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *VHL* среди пациентов с КГС представлено в таблице 3. При исследовании ассоциаций представленных генотипов полиморфных маркеров с клиническими проявлениями КГС выявлена достоверно значимая ассоциация генотипа GA полиморфного маркера rs779805 гена *VHL* с локализацией опухоли на средней периферии глазного дна ($p = 0,03$; RR = 4,8, 95 % CI = 1,19–19,3).

Исследование C. Lv и соавт. [30], в котором изучали взаимосвязь почечно-клеточного рака с полиморфизмом rs779805 гена *VHL*, показало, что частота аллеля G в группе больных ($n = 80$) с почечно-клеточным раком составила 55,6 %, а в контрольной группе ($n = 81$) здоровых индивидов — 41,2 %, таким образом, встречаемость аллеля G в группе больных достоверно в 1,3 раза выше ($p = 0,01$ OR = 1,78 (CI 1,14–2,77)). Установлено также, что генотип GG, по-видимому, является фактором риска развития почечно-клеточного рака (OR = 2,90 CI = 1,22–6,87) [30]. В нашем исследовании частота аллеля G у больных с КГС составляла 72,4 %, что в 1,8 раза выше, чем

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *VHL* среди больных с капиллярной гемангиомой сетчатки

Table 3. Allele frequency and genotype distribution of polymorphic loci of *VHL* gene among patients with retinal capillary hemangioma

Полиморфный вариант Polymorphic variant	Аллель/генотип Allele/genotype		Частота Frequency n = 29
rs779805(G/A)	Аллель Allele	G	0,724
		A	0,276
	Генотип Genotype	GG	0,551
		GA	0,345
		AA	0,103
rs779808(C/T)	Аллель Allele	C	0,586
		T	0,414
	Генотип Genotype	CC	0,310
		CT	0,552
		TT	0,138
rs1642742(C/T)	Аллель Allele	C	0,552
		T	0,448
	Генотип Genotype	CC	0,310
		CT	0,483
		TT	0,207
rs1678607(A/C)	Аллель Allele	A	0,483
		C	0,517
	Генотип Genotype	AA	0,241
		AC	0,483
		CC	0,276
rs17610448(T/G)	Аллель Allele	T	0,742
		G	0,276
	Генотип Genotype	TT	0,586
		TG	0,276
		GG	0,138

Примечание. n — число больных.

Note. n — number of patients.

в контрольной группе ($p = 0,01$). Частота генотипа GG более чем в 2,9 раза превосходила таковую в группе здоровых индивидов (55,1 % против 18,7 %, $p = 1,0 \times 10^{-6}$).

Таким образом, можно предположить, что наличие аллеля G является неблагоприятным фактором не только при развитии рака почки, но и при возникновении КГС.

В случае локализации КГС на крайней периферии глазного дна в верхнем височном квадранте обнаружена тенденция к повышению частоты выявления генотипа CT (80 %, 12 из 15 случаев) полиморфного маркера rs779808 по сравнению с частотой генотипа CC (20 %, 3 из 15 случаев) ($p = 0,09$; RR = 2,25, 95 % CI = 0,86–5,91). При генотипе TT в 100 % случаев опухоли также были обнаружены в верхнем височном квадранте. Таким образом, аллель T может ассоциироваться с наиболее типичной, по данным литературы, локализацией КГС [26].

При наличии геморрагических осложнений КГС в виде гемофтальма или кровоизлияний в зоне локализации опухоли частота гетерозиготного генотипа AC полиморфного маркера rs1678607 составляла 90 % (9 из 10 случаев) в сравнении с частотой генотипа AA ($p = 0,06$; RR = 4,5, 95 % CI = 0,7–28,9). Частота гомозиготного генотипа TT полиморфного маркера rs1642742 в группе пациентов с гемангиобластомами мозжечка в 4 раза превышала таковую для генотипа CC (80 %, 4 из 5 случаев) против 20 % (1 из 5 случаев) ($p = 0,09$; RR = 6,0, 95 % CI = 0,7–41,4).

Таким образом, выявленные тенденции могут указывать на возможную вовлеченность данных полиморфизмов гена *VHL* в различные варианты клинического течения КГС, а также в формирование системных проявлений болезни Гиппеля — Линдау. Для выявления достоверной ассоциации рассмотренных полиморфизмов необходимо увеличение когорты исследуемых больных и ее сравнение с сопоставимой группой здоровых индивидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе изучено распределение частот встречаемости мутаций и распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *VHL*, а также их связь с клиническими характеристиками КГС. Полученные результаты могут иметь значение для определения влияния мутаций и полиморфизмов гена *VHL* на формирование и клиническое течение гемангиобластом сетчатки. Необходимо проведение дальнейших генетических и клинических исследований на большей когорте пациентов. Это позволит подтвердить или опровергнуть наличие гено-фенотипических корреляций, что имеет большое значение для ранней диагностики болезни Гиппеля — Линдау, прогнозирования ее развития и течения глазных проявлений, а также вероятности возникновения системных поражений.

Литература/References

1. Wang H., Zhuang Z., Chan C.C. Hemangioblast: origin of hemangioblastoma in von Hippel — Lindau (VHL) syndrome. *Oncoscience*. 2018; 5 (7–8): 212–3. doi: 10.18632/oncoscience.447
2. Vortmeyer A.O., Chan C.-C., Chew E.Y., et al. Morphologic and genetic analysis of retinal angioma associated with massive gliosis in a patient with von Hippel — Lindau disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999; 237: 513–7. <https://doi.org/10.1007/s004170050>
3. Webster A.R., Maher E.R., Moore A.T. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117 (3): 371–8. doi:10.1001/archophth.117.3.371
4. Singh A.D., Nouri M., Shields C.L., et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1799–806. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01177-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01177-6)
5. Neumann H.P., Eggert H.R., Weigel K., et al. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel — Lindau syndrome. *J. Neurosurg.* 1989; 70 (1): 24–30. doi: 10.3171/jns.1989.70.1.0024
6. Haddad N.M., Cavallerano J.D., Silva P.S. Von Hippel — Lindau disease: a genetic and clinical review. *Semin. Ophthalmol.* 2013; 28 (5–6): 377–86. doi:10.3109/08820538.2013.825281
7. Neumann H.P., Lips C.J., Hsia Y.E., Zbar B. Von Hippel — Lindau syndrome. *Brain Pathol.* 1995; 5: 181–93.
8. Maddock I.R., Moran A., Maher E.R., et al. A genetic register for von Hippel — Lindau disease. *J. Med. Genet.* 1996; 33: 120–7. doi:10.1136/jmg.33.2.120
9. Neumann H.P., Wiestler O.D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*. 1991; 337 (8749): 1052–54. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91705-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91705-Y)
10. Dollfus H., Massin P., Taupin P., et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel — Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002; 43: 3067–74. PMID:12202531
11. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1971; 68 (4): 820–3.
12. Maher E.R., Yates J.R., Ferguson-Smith M.A. Statistical analysis of the two-stage mutation model in von Hippel — Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J. Med. Genet.* 1990; 27: 311–4. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.27.5.311>
13. Chang J.H., Spraul C.W., Lynn M.L., Drack A., Grossniklaus H.E. The two-stage mutation model in retinal hemangioblastoma. *Ophthalmic Genet.* 1998; 19 (3): 123–30. <https://doi.org/10.1076/opge.19.3.123.2185>
14. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E., et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* 2010; 31 (5): 521–37. doi: 10.1002/humu.21219
15. Gallou C., Chauveau D., Richard S., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau families with renal lesions. *Hum. Mutat.* 2004; 24 (3): 215–24. doi: 10.1002/humu.20082
16. Ruiz-Llorente S., Bravo J., Cebrián A., et al. Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. *Hum. Mutat.* 2004; 23 (2): 160–9. doi: 10.1002/humu.10309
17. Chan C.C., Collins A.B., Chew E.Y. Molecular pathology of eyes with von Hippel-Lindau (VHL) Disease: a review. *Retina*. 2007; 27 (1): 1–7. <https://dx.doi.org/10.1097%2F01.iae.0000244659.62202.ee>
18. Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M., et al. von Hippel — Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361 (9374): 2059–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
19. Suh C.S., Jin S.Y., Bae S.H., Kim C.G., Kim J.W. Retinal capillary hemangioma treated with verteporfin photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide. *Korean J. Ophthalmol.* 2007; 21 (3): 178–84. <https://doi.org/10.3341/kjo.2007.21.3.178>
20. Нероев В.В., Саакян С.В., Илюхин П.А. и др. Роль брахитерапии в лечении капиллярных гемангиом сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (3): 5–10. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-5-10>
Neroev V.V., Saakyan S.V., Ilyukhin P.A., et al. Role of brachytherapy in treatment of retinal capillary hemangiomas. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11(3): 5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-5-10>
21. Нероев В.В., Илюхин П.А., Рябина М.В., Новикова А.Ю. Клинический случай хирургического лечения болезни Гиппеля — Линдау, осложненной отслойкой сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (1): 85–92. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-1-85-92>
Neroev V.V., Ilyukhin P.A., Ryabina M.V., Novikova A.Yu. Surgical treatment of von Hippel — Lindau disease complicated by retinal detachment: a clinical case. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (1): 85–92 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-1-85-92>
22. Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Шклярков Е.Б., Григорьева Н.Н. Болезнь Гиппеля — Линдау. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (2): 70–6.
Shadrachev F.E., Rahmanov V.V., Shklyarov E.B., Grigor'eva N.N. Von Hippel — Lindau disease. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008; 1 (2): 70–6 (in Russian).
23. Chew E.Y. Ocular manifestations of von Hippel — Lindau disease: clinical and genetic investigations. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2005; 103: 495–511. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.02.011>
24. Mettu P., Agron E., Samtani S., et al. Genotype-phenotype correlation in ocular von Hippel — Lindau (VHL) disease: the effect of missense mutation position on ocular VHL phenotype. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 4464–70. <https://doi.org/10.1167%2Fiovs.10-5223>
25. Wong W.T., Agron E., Coleman H.R., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel — Lindau disease with retinal angiomatosis. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 239–45. doi: 10.1001/archophth.125.2.239
26. Hickey M.M., Lam J.C., Bezman N.A., Rathmell W.K., Simon M.C. von Hippel — Lindau mutation in mice recapitulates Chuvash polycythemia via hypoxia-inducible factor-2 alpha signaling and splenic erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (12): 3879–89. doi:10.1172/JCI32614
27. Perrotta S., Nobili B., Ferraro M., et al. Von Hippel — Lindau-dependent polycythemia is endemic on the island of Ischia: identification of a novel cluster. *Blood*. 2006; 107 (2): 514–9. doi: 10.1182/blood-2005-06-2422
28. Cario H. Childhood polycythemia/erythrocytoses: classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. *Ann. Hematol.* 2005; 84 (3): 137–45. doi: 10.1007/s00277-004-0985-1
29. Percy M.J., McMullin M.F., Jowitt S.N., et al. Chuvash-type congenital polycythemia in 4 families of Asian and Western European ancestry. *Blood*. 2003; 102 (3): 1097–9. doi:10.1182/blood-2002-10-3246
30. Lv C., Bai Z., Liu Z., Luo P., Zhang J. Renal cell carcinoma risk is associated with the interactions of APOE, VHL and MTHFR gene polymorphisms. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (5): 5781–6. PMID:26191297

Поступила: 06.03.2019
Принята к печати: 10.06.2019

Для контактов: Анна Юрьевна Новикова
E-mail: ayukolesnikova@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36>

Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи

И.Е. Панова — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹

О.С. Власова — врач-онколог, офтальмолог²

Е.И. Гюнтнер — канд. мед. наук, заведующая онкологическим офтальмологическим отделением²

Е.В. Самкович — врач-офтальмолог, младший научный сотрудник¹

А.Ю. Шаманова — канд. мед. наук, врач-патологоанатом², врач-офтальмолог³

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 192283, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21

² ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», 454087, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

³ МБУЗ «Городская клиническая больница № 2», 454080, Челябинск, пр. Ленина, д. 82

Целью данного исследования явилось изучение частоты и клинико-инструментальных критериев риска метастазирования меланомы хориоидеи (МХ). **Материал и методы.** Представлен детальный анализ клинического материала за период 2000–2018 гг., включающий 304 пациента с МХ, постоянно наблюдавшихся в условиях офтальмоонкологического центра многопрофильного онкологического учреждения. **Результаты.** Метастатическое поражение различных органов диагностировано у 66 (21,7 %) пациентов, средний возраст которых на момент верификации метастатического поражения составил $55,65 \pm 13,4$ года, в гендерном соотношении преобладали женщины (36 пациентов — 54,5 %). Метастазы в печень обнаружены у 63,6 %, в легкие — 4,5 %, множественные метастазы — у 31,9 % пациентов. При регулярном динамическом наблюдении критическим сроком выявления метастазов являлся интервал от 1 года до 5 лет — 77,2 % больных с метастатическим поражением и 16,8 % из общего числа пролеченных больных. Средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, при органосохранном — $61,57 \pm 50,32$ мес. Метастатический процесс диагностировался преимущественно при больших (63,6 %) и средних (28,8 %) МХ. Установлены критерии риска развития метастазов при МХ: мужской пол, преэкваториальная локализация, грибовидная форма, большие размеры, пигментированная опухоль, трансудативная отслойка сетчатки, смешанный патогистологический вариант опухоли. **Заключение.** Установленные клинико-инструментальные критерии риска развития метастатического поражения при МХ следует учитывать при планировании диспансерного наблюдения за данной группой больных.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, метастатическая болезнь, лечение меланомы хориоидеи, метастазы меланомы хориоидеи, критерии метастазирования, прогноз

Для цитирования: Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 30–6. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria

I.E. Panova — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science¹

O.S. Vlasova — oncologist, ophthalmologist²

E.I. Gyuntner — Cand. Med. Sci., head of department of oncological ophthalmology²

E.V. Samkovich — ophthalmologist, junior researcher of the scientific and educational department¹

A.Yu. Shamanova — Cand. Med. Sci., pathologist², ophthalmologist³

¹ St. Petersburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 21, Yaroslava Gasheka St., St. Petersburg, 192283, Russia

² Chelyabinsk regional clinical centre for oncology and nuclear medicine, 42, Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

³ City Clinical Hospital No 2, 82, Prospekt Lenina, 454080, Chelyabinsk, Russia
eyeren@yandex.ru

*The **purpose** was to study the prevalence of metastasis of choroidal melanoma (CM) and clinical and instrumental criteria of the risk of such metastasis. **Material and methods.** A detailed analysis of clinical material for the period of 2000–2018 is presented, involving 304 patients with CM under continuous observation by an ophthalmic oncology center of a multidisciplinary cancer institution. **Results.** Metastatic lesion of various organs was diagnosed in 66 (21.7 %) patients. The average age of patients at the time of metastatic lesion verification was 55.65 ± 13.4 years, with the number of women patients prevailing (36 patients out of 66, or 54.5 %). Liver metastases were found in 63.6 %, lungs metastases, 4.5 %, multiple metastases — 31.9 % of patients. With regular follow-up, the critical period for metastasis detection was between one to five years — 77.2 % of patients with metastatic lesions and 16.8 % of the total number of the treated patients. The average time of metastasis appearance after the liquidation treatment was 27.75 ± 22.06 months, in cases of organ preservation treatment it was 61.57 ± 50.32 months. A metastatic process was diagnosed predominantly in large (63.6 %) and medium (28.8 %) CM. The risk criteria for metastatic development in CM were found to be: male gender, pre-equatorial localization, fungoid shape, large tumor size, pigmented tumor, transudative retinal detachment, mixed histopathological tumor variant. **Conclusion.** The established clinical and instrumental criteria of the risk of metastatic lesion in choroidal melanoma should be considered when planning follow-up monitoring of this group of patients.*

Keywords: choroidal melanoma, metastatic disease, treatment of choroidal melanoma, choroidal melanoma metastases, metastasis criteria, prognosis

For citation: Panova I.E., Vlasova O.S., Gyuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Yu. Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 30-6 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Меланома хориоидеи (МХ) занимает второе место в структуре злокачественных новообразований глазного яблока, ее заболеваемость варьирует в диапазоне 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения [1–4]. Несмотря на, казалось, относительно редкую частоту возникновения данной опухоли, каждая пятая (!) меланома, которая диагностируется онкологами, — это МХ [2]. МХ относится к меланоцитарным опухолям, которые возникают из клеток, содержащих пигмент меланин. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локорегионарных и отдаленных метастазов. По данным разных авторов, частота метастазирования варьирует

в диапазоне 12–50 %, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик МХ [3, 5–10].

В статистике общей онкологии МХ рассматривается в группе всех меланоцитарных поражений, что затрудняет получение точных статистических сведений о характере ее течения. Практически полное отсутствие преемственности у офтальмоонкологов и онкологов в диспансерном наблюдении данной категории пациентов затрудняет своевременную оценку распространенности процесса и тактику лечения.

Исследования последних десятилетий в области изучения молекулярно-генетических характеристик МХ свидетельствуют об ее значительных, отличных

от меланомы кожи особенностях, что в определенной степени определяет характер ее биологического поведения, а именно более позднее метастазирование (в ряде случаев — спустя 10–15 и более лет) [11–15]. Несмотря на значимость проведения подобных исследований, в рутинной клинической практике важным является выделение группы риска больных МХ по метастазированию с учетом клинических, в ряде случаев — патоморфологических критериев.

Изложенное выше послужило основанием для выполнения данного исследования, **ЦЕЛЬЮ** которого явилось изучение частоты и клинико-инструментальных критериев риска метастазирования МХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2000 по 2018 г. в офтальмоонкологическом центре Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины получили лечение 656 пациентов с увеальной меланомой. Диспансерное наблюдение проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ № 135 от 19.04.99 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». В данное исследование включено 304 пациента с МХ, постоянно наблюдавшихся в офтальмоонкологическом центре. Метастатическое поражение различных органов диагностировано у 66 больных.

В соответствии с классификацией J. Shields [16] у больных с диагностированными метастазами малые меланомы имели место у 5, средние — у 19, большие — у 42 больных. Градация стадийности процесса по системе TNM [17] у пациентов с метастатическим поражением МХ была следующая: II А, В стадия — 20 больных, III А, В, С стадия — 39, IV стадия — 7.

Средний возраст больных на момент верификации метастатического поражения составил $55,65 \pm 13,4$ года, в гендерном соотношении преобладали женщины (36 пациентов — 54,5 %).

Для установления клинико-инструментальных критериев риска возникновения метастатической болезни при МХ был проведен анализ клинико-патогистологических особенностей МХ в двух группах пациентов: в исследуемой группе (ИГ) с верифицированными метастазами (66 больных) и в контрольной группе (КГ, 85 больных), у которых в интервале от 5 до 18 лет после установления диагноза не было диагностировано метастазов. Для корректности проведения исследования обе группы больных были сопоставимы по размерам МХ: по классификации J. Shields [16] частота средних меланом в ИГ и КГ составила 28,79 и 38,82 %, больших — 59,09 и 50,85 % соответственно.

Диагноз МХ установлен на основании анамнеза, результатов клинико-инструментального, в ряде случаев — патогистологического обследования. Для оценки распространенности процесса применялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (Philips

EPIQ 5), МРТ головного мозга и органов брюшной полости с контрастированием (GE Signa 1,5), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких и средостения с контрастированием (Toshiba Aquilion 64, Toshiba Aquilion LB); позитронно-эмиссионная томография совмещенная с КТ (Biograph 40 Simens, Biograph 64 Simens).

При первичном обращении пациентов, в зависимости от стадии заболевания, применялись различные варианты лечения. Органосохранное лечение получили 69,5 % пациентов: в виде транспупиллярной термотерапии — 18,4 % пациентов, брахитерапии с использованием офтальмоаппликаторов Ru/Ro-106, СОД 125,4+12,3 Гр — 12,3 % больных, сочетания данных методов — 38,3% пациентов. Ликвидационное лечение выполнено у 30,5 % больных: в виде энуклеации с формированием опорно-двигательной культы биоматериалом «Аллоплант» — 29,9 % больных, экзентерации орбиты — 0,6 % больных.

У пациентов с метастатическим поражением размеры опухоли при проведении органосохранного лечения составляли $7,94 \pm 1,81$ мм, ширина основания — $12,10 \pm 1,77$ мм, при ликвидационном лечении — $11,63 \pm 2,97$ и $15,41 \pm 4,04$ мм соответственно.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в Microsoft Office Excel 2013. Достоверность различий возрастно-гендерных, клинических и патоморфологических данных у пациентов исследуемых групп определяли с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение частоты метастазирования МХ проведено у 304 пациентов, постоянно наблюдавшихся в условиях офтальмоонкологического центра многопрофильного онкологического учреждения, при этом в процессе динамического наблюдения метастазы МХ выявлены у 66 (21,7 %) из 304 больных. Как показывают другие исследования [3, 5–10], частота метастазирования МХ варьирует в диапазоне 12–50 %. Так, по данным С.В. Саакян и Т.В. Шириной [5], она составляет 14,2 % при сроках наблюдения $85,0 \pm 12,3$ мес. Как было сказано выше, за период 2000–2018 гг. в условиях регионарного специализированного офтальмоонкологического центра, который базируется в крупном многопрофильном онкологическом учреждении и имеет доступную специализированную медицинскую помощь, пролечено 656 пациентов из Челябинской области и других регионов Российской Федерации, однако при этом постоянно наблюдается только половина (!) пациентов с МХ. Можно предположить, что частота метастазирования при постоянном длительном наблюдении в выборке всех пациентов может быть значительно выше.

В нашем исследовании среди 66 больных с МХ метастазы в печень диагностированы у 63,6 %, легкие —

4,5 %, множественные метастазы в печень и легкие и другие органы имели место у 31,9 % пациентов. Полученные результаты совпадают с данными многочисленных исследований, указывающих на высокую частоту метастазирования МХ в печень (68–90 %), легкие (в сочетании с метастазами в печень) — 50 % [9, 18–21].

Диссеминация опухолевых клеток при МХ, в отличие от меланомы кожи, происходит гематогенным путем, и ее специфической особенностью является избирательное поражение печени. Данный факт определяется различными гипотезами (гемодинамической, молекулярного распознавания семени и почвы, экспрессией клетками МХ пептидов, в частности FHO- альфа1, рецепторы к которым находятся в печени) [19–24].

В процессе динамического наблюдения больных прирост частоты метастазирования МХ у регулярно наблюдававшихся пациентов выглядел следующим образом: в первый год метастазы МХ диагностировали у 10 больных, к третьему году — дополнительно у 31, к пяти годам — у 10 больных, в интервале 5–10 лет — у 10 пациентов, спустя 10 лет — у 5 (у одного больного время выявления метастазов установить не удалось).

Необходимо отметить, что у 3,3 % пациентов метастазы были выявлены в первый год наблюдения, что отражает их вероятное наличие при первичном обращении. По мнению ряда исследователей, частота выявления метастазов при первичном обращении варьирует в диапазоне 0,5–6,5 % случаев и прогрессивно увеличивается по мере длительности наблюдения, в ряде случаев метастазы могут выявляться спустя 15–20 лет от начала лечения [1, 8, 25, 26].

В нашем исследовании при регулярном динамическом наблюдении критическим сроком выявления метастазов является интервал от одного года до пяти лет — более половины больных с метастатической болезнью приходятся на этот период наблюдения, и именно в этот интервал метастазы диагностируются у 16,8 % из общего числа пролеченных больных (из 304) и 77,2 % больных с метастатическим поражением. Полученные данные согласуются с результатами ряда отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствующих, что у 2/3 пациентов с

МХ метастазы диагностируются в первые 3 года от начала лечения [1, 8, 25, 27].

Зависимость возникновения метастазов МХ и сроков их выявления от вида проведенного лечения носит дискутабельный характер. По мнению одних авторов, брахитерапия более благоприятна в плане метастазирования и витального прогноза, другие считают, что диссеминация процесса не зависит от вида проведенного лечения [5, 10, 15, 27–31]. Согласно нашим данным, средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, при органосохранном — $61,57 \pm 50,32$ мес. Мы полагаем, что более ранние сроки верификации метастазов не зависят от вида проведенного лечения и определяются большими размерами опухоли, что обосновывает показания к энуклеации. Данный факт подтверждается также результатами анализа зависимости частоты выявления метастазов от размеров опухоли в различные сроки наблюдения (табл. 1).

Как показывают результаты данного анализа, метастатический процесс имел место более чем у половины больных с большими меланомами, у трети пациентов — при средних размерах опухоли и всего у 7,6 % больных с малыми меланомами. При этом, вне зависимости от размеров опухоли, метастазы преимущественно были выявлены в первые 5 лет от начала лечения (77,2 %).

Увеличение риска метастазирования МХ начиная со II–III стадии заболевания во многом объясняется результатами, полученными Г.Г. Зиангировой и В.Г. Лихванцевой [19]. По мере увеличения объемов опухоли, особенно за счет диаметра ее основания, отмечается эктазия сосудов вследствие стаза крови, в последующем сосуды обрастают опухолевыми клетками, развивается новая, порочная сосудистая сеть, дистрофические изменения в ткани опухоли, интенсивная клеточная пролиферация с вовлечением склеры, решетчатой пластинки, сетчатки. III стадия неопластического процесса является своего рода подготовительным этапом к метастазированию вследствие усиления миграционной активности опухолевых клеток с их интра- и экстраокулярной диссеминацией [19].

Полученные нами данные об увеличении частоты метастазирования при средних и больших мелано-

Таблица 1. Частота выявления метастазирования меланомы хориоидеи различных размеров в зависимости от сроков наблюдения
Table 1. The frequency of metastasis of choroidal melanoma (CV) of various sizes detection depending on the time of observation

Размеры МХ CM size	Количество, % Number, %	До 5 лет, % Up to 5 years, %	5–10 лет, % 5–10 years, %	10 и более лет, % 10 years or more, %
Малые Small	5–7,6	5–100	—	—
Средние Medium	19–28,8	14–73,6	4–21	3–15,7
Большие Big	42–63,6	32–76,1	6–14,2	2–4,7
Всего Total	66–100	51–77,2	10–15,2	5–7,6

мах находятся в полном соответствии с результатами других отечественных и зарубежных исследователей и отражают динамику процесса метастатической болезни, когда по мере увеличения размеров образования появляется особая популяция клеток, способных открепиться от опухолевой массы, циркулировать в кровотоке и поражать различные органы и ткани [20, 30–34].

В данном контексте особого внимания заслуживает исследование А. Ulmer и соавт. [35], которые при изучении циркулирующих клеток меланомы в периферической крови у больных с увеальной меланомой установили, что у 19 % больных с МХ в периферическом кровотоке выявляются опухолевые клетки, при этом авторы показали увеличение количества этих клеток у пациентов с большими меланомами преэкваториальной локализации [35]. Дальнейшее изучение зависимости выявления опухолевых клеток МХ в периферической крови от применения различных видов лечения не обнаружило закономерностей, однако были получены результаты, свидетельствующие

о том, что проведение лечения МХ способствовало уменьшению (хоть и не достоверно значимому) количества циркулирующих в периферическом кровотоке опухолевых клеток [36].

Для выявления значимых в плане риска метастазирования клиничко-инструментальных критериев МХ мы провели сравнительный анализ возрастно-гендерных, клинических и патоморфологических данных у пациентов ИГ (с метастазами) и КГ (табл. 2).

Сравнительный анализ возрастно-гендерных различий в исследуемых группах показал, что у мужчин достоверно чаще выявляются метастазы, что согласуется с рядом исследований [1, 3, 9]. Анализ среднего возраста на момент установления диагноза не выявил достоверных различий в исследуемых группах, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. Так, в исследовании С. Shields и соавт. [3] на значительной выборке длительно наблюдавшихся пациентов установлено, что метастазирование МХ достоверно чаще отмечается в старшей возрастной группе (старше 60 лет).

Таблица 2. Сравнительный анализ клиничко-инструментальных критериев риска метастазирования МХ
Table 2. Comparative analysis of clinical and instrumental risk criteria for choroidal melanoma metastasis

Критерии Criteria	Основная группа (%) Study group (%) n = 66	Контрольная группа (%) Control group (%) n = 85	p
Возраст (средний), лет Age (average), years	52,19 ± 12,24	54,70 ± 12,46	> 0,05
Мужчины Men	n = 30 (45,45)	n = 24 (28,24)	> 0,05
Женщины Women	n = 36 (54,55)	n = 61 (71,76)	> 0,05
Преэкваториальная локализация Preequatorial localization	n = 30 (45,5)	n = 19 (22,4)	< 0,05
Постэкваториальная локализация Postequatorial localization	n = 36 (54,5)	n = 66 (77,6)	< 0,05
Фома опухоли — узловая Tumor form — nodular	n = 38 (57,6)	n = 73 (85,9)	< 0,05
Форма опухоли — грибовидная Tumor form — mushroom shape	n = 28 (42,4)	n = 12 (14,1)	< 0,05
Цвет — пигментированная Color — pigmented	n = 62 (93,9)	n = 66 (77,6)	< 0,05
Цвет — беспигментная Color — pigmentless	n = 4 (6,4)	n = 19 (22,4)	< 0,05
Размеры — малые Size — small	n = 5 (7,9)	n = 3 (3,5)	> 0,05
Размеры — средние Size — medium	n = 19 (30,15)	N = 36 (42,3)	> 0,05
Размеры — большие Size — big	n = 42 (63,6)	n = 46 (54,1)	< 0,05
Осложнения — транссудативная отслойка сетчатки Complications — transudative retinal detachment	n = 55 (83,3)	n = 40 (59,7)	< 0,05
Патогистологические особенности: Histopathological features:			
Эпителиоидноклеточная Epithelioid cell	n = 11 (25,6)	n = 7 (36,8)	< 0,05
Веретеноклеточная Spindle cell	n = 8 (18,6)	n = 5 (26,3)	< 0,05
Смешанноклеточная Mixed cell	n = 18 (41,86)	n = 6 (31,6)	> 0,05

Как свидетельствуют результаты, представленные в таблице 2, метастазы МХ достоверно чаще диагностировались при следующих клинико-морфологических характеристиках опухоли: преэкваториальная локализация, грибовидная форма (с наличием прорыва мембраны Бруха), большие размеры, пигментированная, транссудативная отслойка сетчатки (в том числе у 4 пациентов с геморрагическим компонентом), смешанный патогистологический вариант.

Полученные данные находятся в полном соответствии с целым рядом исследований, что определяет необходимость тщательного наблюдения за пациентами с данными клинико-морфологическими характеристиками МХ [1, 3, 5, 9, 18, 27].

Анализ клинико-инструментальных характеристик МХ при множественном метастазировании показал, что они выявляются у пациентов с пигментированными меланомами больших размеров (высота $10,6 \pm 7,5$ мм, ширина основания — $13,6 \pm 6,7$ мм), сопровождающимися выраженным транссудативным компонентом.

Установленные отличительные клинико-инструментальные критерии, характерные для пациентов с метастатической МХ, следует учитывать в планировании диспансеризации.

ВЫВОДЫ

1. На основе клинико-инструментального мониторинга 304 пациентов с МХ за период 2000–2018 гг. установлено, что частота метастазирования составляет 21,7 %, в первые 5 лет метастазы диагностируются у 16,8 % из общего числа пролеченных больных.

2. Изолированное поражение печени у больных с метастатической МХ отмечено в 63,6 % случаев, легких — в 4,5 %, множественные метастазы — у 31,9 % пациентов.

3. Метастатический процесс диагностировался преимущественно при больших (63,6 %) и средних (28,8 %) МХ, при этом средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, после органосохранного — $61,57 \pm 50,32$ мес.

4. Установлены следующие клинико-инструментальные критерии риска развития метастазов при МХ: мужской пол, преэкваториальная локализация, грибовидная форма, большие размеры, пигментированная, транссудативная отслойка сетчатки, смешанный патогистологический вариант.

5. Установленные клинико-инструментальные критерии риска развития метастатического поражения при МХ следует учитывать при планировании диспансерного наблюдения за данной группой больных.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002.
Brovkina A.F. Ophthalmooncology. Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).

2. Важеннин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. Москва: РАМН; 2006.
Vazhenin A.V., Panova I.E. Selected issues of oncoophthalmology. Moscow: RAMN; 2006 (in Russian).
3. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A., Shields J.A. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012; 32 (7): 1363–72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8
4. Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 13–9.
Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmooncology: new over the past two decades. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130 (6): 13–9 (in Russian).
5. Саакян С.В., Шурина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. *Опухоли головы и шеи*. 2012; 2: 53–6.
Saakyan S.V., Shirina T.V. Analysis of metastasis and survival of patients with uveal melanoma. *Opukholi golovy i shei*. 2012; 2: 53–6 (in Russian).
6. Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L., Straatsma B.R., Burgess B.L. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J. Genetic counseling*. 2009; 18 (3): 265–74.
7. Bandarchi B., Ma L., Navab R., Seth A., Rasty G. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol. Res. Pract.* 2010; 2010. pii: 583748. doi: 10.1155/2010/583748
8. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой. *Вестник офтальмологии*. 1998; 1 (21): 21–3.
Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Zarubey G.D. Metastatic liver damage in patients with uveal melanoma. *Vestnik oftal'mologii*. 1998; 1 (21): 21–3 (in Russian).
9. Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA ophthalmology*. 2014; 132 (5): 605–13. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.77
10. Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research*. 2011; 30 (5): 285–95. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
11. Zakka K.A., Foos R.Y., Omphroy C.A., Straatsma B.R. Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population. *Ophthalmology*. 1980; 87 (549): 56–8.
12. Shields J.A., Shields C.L. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015; 122 (2): 414–28. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.046
13. Shields C.L., Ganguly A., Bianciotto C.G., et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology*. 2011; 118 (2): 396–401. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.023
14. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Склярва Н.В., Залетаев Д.В. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (1): 3–9. doi:10.17116/oftalma201613213-9
Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryanyan A.G., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Survival in uveal melanoma: the role of molecular genetic factors. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132 (1): 3–9 (in Russian). doi:10.17116/oftalma201613213-9
15. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118 (9): 1881–5. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040
16. Shields J.A. *Diagnosis and management of intraocular tumors*. St. Louis. CV Mosby. 1983: 279–321.
17. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Available at: https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=14096613
Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. (in Russian) Available at: https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=14096613
18. Willson J.K., Albert D. M., Diener-West M., et al. Assessment

- of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study (coms) coms report no. 15. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119 (5): 670–6.
19. *Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г.* Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: Последнее слово; 2003.
Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G. Tumors of the vascular tract of the eye. Moscow: Poslednee slovo; 2003 (in Russian).
 20. *Ewing J.* Metastasis. In: *Neoplastic diseases: A Treatise on Tumours.* Ed. J. Ewing. Philadelphia: W.B. Saunders; 1940: 62–74.
 21. *Dithmar S., Diaz C.E., Grossniklaus H.E.* Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2000; 20 (1): 76–9. doi: 10.1097/00006982-200001000-00014
 22. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev.* 1989; 8 (2): 98–101.
 23. *Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D., et al.* The seed and soil hypothesis; vascularization and brain metastases. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (1): 53–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00622-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00622-2)
 24. *Sugarbaker E.V.* Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. *Curr. Probl. Cancer.* 1979; 3 (7): 1–59.
 25. *Damato B.* The management of uveal melanoma in the next millennium. *Ophthalmology Clinics of North America.* 1999; 12 (4): 493–505.
 26. *Singh A.D., Rennie I.G., Kivela T., et al.* The Zimmerman–McLean–Foster hypothesis: 25 years later. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (6): 962–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.029058>
 27. *Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., Пантелеева О.Г., Юровская Н.Н.* Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. *Вестник офтальмологии.* 2003; 2: 26–8.
Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Gusev G.A., Panteleeva O.G., Yurovskaya N.N. Risk of choroidal melanoma metastasis after brachytherapy. *Vestnik oftal'mologii.* 2003; 2: 26–8 (in Russian).
 28. *Augsburger J.J., Correa Z.M., Freire J., Brady L.W.* Long-term survival choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiotherapy. *Ophthalmology.* 1998; 105:1670–8.
 29. *Zakka K.A., Foos R.Y., Omphroy C.A., Straatsma B.R.* Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population. *Ophthalmology.* 1980; 87: 549–56.
 30. *Бровкина А.Ф.* Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии.* 2006; 1 (13): 5–8.
Brovkina A.F. Modern aspects of the treatment of melanoma of the choroid: problems, debatable questions. *Vestnik oftal'mologii.* 2006; 1 (13): 5–8 (in Russian).
 31. *Бровкина А.Ф., Стояхина А.С., Чесалин И.П.* Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. *Офтальмологические ведомости.* 2014; 7 (2): 69–77.
Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Chesalin I.P. Brachytherapy with choroidal melanomas and secondary enucleation. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2014; 7 (2): 69–77 (in Russian).
 32. *Schuster R., Bechrakis N. E., Stroux A., Busse A.* Prognostic relevance of circulating tumor cells in metastatic uveal melanoma. *Oncology.* 2011; 80 (1–2): 57–62. <https://doi.org/10.1159/000328283>
 33. *Torres V., Triozzi P., Eng C., et al.* Circulating tumor cells in uveal melanoma. *Future Oncology.* 2011; 7 (1): 101–9. <https://doi.org/10.2217/fon.10.143>
 34. *Follmore C.M., Kuperwasser C.* Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew. *Breast Cancer Res.* 2008; 140: 62–73. <https://doi.org/10.1186/bcr1982>
 35. *Ulmer A., Beutel J., Susskind D., et al.* Visualization of circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with primary uveal melanoma. *Clinical Cancer Research.* 2008; 14 (14): 4469–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0012
 36. *Suesskind D., Ulmer A., Schiebel U., et al.* Circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with uveal melanoma before and after different therapies and association with prognostic parameters: a pilot study. *Acta Ophthalmologica.* 2011; 89 (1): 17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01617.x>

Поступила: 24.01.2019

Принята к печати: 10.06.2019

Для контактов: Ирина Евгеньевна Панова
E-mail: eyeren@yandex.ru



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует
заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое
воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин **НОВИНКА**

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости

Защита в ночное время



ВИТА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»
1-4 степень сухости

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-38-42>

Сравнительный анализ анатомических параметров глазного яблока у детей при аметропии, врожденной глаукоме, афакии и артификаки

Л.С. Хамраева — канд. мед. наук, доцент

Л.Ю. Бобоха — ассистент

Ч.К. Абдурахманова — магистрант 3 курса обучения

З.А. Махмудова — магистрант 3 курса обучения

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра офтальмологии, детской офтальмологии, Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Цель работы — провести сравнительный анализ анатомических параметров глазного яблока у детей при аметропии, врожденной глаукоме, афакии и артификаки. **Материал и методы.** Исследование размеров глаза 73 пациентов (146 глаз) в возрасте от 5 до 12 лет с аметропией, врожденной глаукомой, афакией и артификакией проведено на ультразвуковом приборе STRONG 6000 T в режиме А-скан с установкой датчика 10 МГц по трем точкам. **Результаты.** Отмечено достоверное увеличение длины передне-задней оси глазного яблока у детей с миопией средней и высокой степени и вертикального размера глаза при высокой миопии. При дальнозоркости высокой степени сагиттальный размер глаза был снижен, при этом поперечные размеры несколько превышали сагиттальный. При далеко зашедшей врожденной глаукоме отмечено достоверное увеличение размеров глазного яблока не только в сагиттальном, но и в поперечном — горизонтальном направлении. Статистически достоверных различий сагиттальных и поперечных размеров глаза при афакии и артификакии не выявлено. **Заключение.** Для комплексной оценки клинического течения заболевания, в частности состояния фиброзной капсулы глаза у детей с аметропией, врожденной глаукомой, афакией и артификакией, необходимо учитывать эхобиометрические показатели, характеризующие как сагиттальный, так и поперечный (вертикальный и горизонтальный) размер глазного яблока.

Ключевые слова: миопия, гиперметропия, врожденная глаукома, афакия, артификакия, передне-задняя ось, поперечный размер глазного яблока

Для цитирования: Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю., Абдурахманова Ч.К., Махмудова З.А. Сравнительный анализ анатомических параметров глазного яблока у детей при аметропии, врожденной глаукоме, афакии и артификаки. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 38-42. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-38-42

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Comparative analysis of anatomic parameters of the eyeball in children with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia

L.S. Khamraeva — PhD, associate professor, department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

L.Yu. Bobokha — assistant, department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

Ch.K. Abdurakhmanova — 3rd year master student, department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

Z.A. Makhmudova — 3rd year master student, department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Boghishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan
lubavabobo1979@mail.ru

Purpose. To conduct a comparative analysis of the anatomical parameters of the eyeball in children with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia. **Material and methods.** The study involved 73 patients (146 eyes) aged 5 to 12 years with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia and was carried out on an ultrasonic device STRONG 6000 T in the A-scan mode with the 10 MHz sensor set for three points. **Results.** A significant increase in the size of axial length of the eyeball in moderate and high myopia and in the vertical size in high myopia were revealed. In high hyperopia, sagittal dimensions were reduced while the transverse dimensions were a bit greater than the sagittal ones. In far-advanced stage of congenital glaucoma, a significant increase in eyeball dimensions was noted both in the axial direction and in the transverse — horizontal direction. No significant differences in sagittal and transverse dimensions were noted in aphakia and artiphakia. **Conclusion.** For a comprehensive assessment of the clinical course of the disease, in particular as concerns the condition of the fibrous capsule of the eye in children with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia, echobiometric indicators characterizing sagittal and transverse (vertical and horizontal) sizes of the eyeball should be taken into account.

Keywords: myopia, hyperopia, congenital glaucoma, aphakia, artiphakia, anteroposterior axis, transverse size of the eyeball

For citation: Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu., Abdurakhmanova Ch.K., Makhmudova Z.A. Comparative analysis of anatomic parameters of the eyeball in children with ametropia, congenital glaucoma, aphakia and artiphakia. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 38-42 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-38-42

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Распространенность аметропий оказывает значительное влияние на показатели здоровья детского населения, являясь причиной снижения зрения и значительного ухудшения качества жизни. В научных публикациях часто упоминается размер передне-задней оси (ПЗО) глаза, который является определяющим в развитии клинической рефракции. По данным различных источников, он составляет в норме 24,0–24,4 мм [1], 23,4–24,2 мм [2, 3], 22,5–24,5 мм [4], 23,1 мм [5]. Эмметропическому рефрактогенезу соответствует рост ПЗО глаза и уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки с увеличением возраста ребенка [6]. В клинической практике показатели длины ПЗО глазного яблока, определяемые методом ультразвуковой биометрии, используют для установления прогрессирующего характера течения близорукости.

При этом незаслуженно мало внимания уделяется показателям поперечных (вертикального и горизонтального) размеров глазного яблока как при миопии, так и при гиперметропии, в то время как эти показатели, по нашему мнению, могут свидетельствовать о растяжимости фиброзной оболочки глаз у детей, нарушении гидродинамики глаза, риске развития периферической отслойки сетчатки, стафиломы склеры, люксации хрусталика. Поэтому определение данных показателей не только при аметропии, но и при врожденной глаукоме, афакии, артифакии является важным критерием оценки тяжести заболевания.

ЦЕЛЬ работы — провести сравнительный анализ анатомических параметров глазного яблока у детей при аметропии, врожденной глаукоме, афакии и артифакии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 73 пациента (146 глаз) в возрасте от 5 до 12 лет (в среднем $5,5 \pm 1,1$ года) с аметропией, врожденной глаукомой, афакией и артифакцией. Исследование размеров глаза проводили на ультразвуковом приборе STRONG 6000 T в режиме А-скан с установкой датчика 10 Мгц в трех точках: в центре роговицы для определения сагиттального размера — ПЗО глаза и в проекции плоской части цилиарного тела на 12 и 15 ч — для определения вертикального и горизонтального размера глаза.

Все пациенты были разделены на 8 групп. В 1-ю (группа контроля) вошли 10 детей (20 глаз) с эмметропической рефракцией, во 2-ю также 10 детей (20 глаз) с врожденной миопией средней степени, в 3-ю — 15 детей (30 глаз) — с миопией высокой степени, в 4-ю — 7 детей (14 глаз) с гиперметропией средней степени, в 5-ю — 8 детей (16 глаз) с гиперметропией высокой степени, в 6-ю — 12 детей (24 глаза) с врожденной глаукомой (далеко зашедшая стадия, компенсированная, оперированная), в 7-ю — 6 детей (12 глаз) с афакией, в 8-ю — 5 детей (10 глаз) с артифакцией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение длины ПЗО глаза у детей с эмметропией составило $22,01 \pm 0,08$ мм, вертикальный размер — $22,75 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $22,50 \pm 0,08$ мм.

При миопии средней степени длина ПЗО была больше, чем при эмметропии, — $25,22 \pm 0,08$ мм, вертикальный размер — $24,80 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $24,75 \pm 0,08$ мм, при высокой миопии длина ПЗО составила $27,6 \pm 1,1$ мм, вертикальный размер — $25,89 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $25,76 \pm 0,08$ мм (табл. 1).

Сравнительный анализ показал достоверное увеличение показателей ПЗО глазного яблока при миопии средней и высокой степени по сравнению

с показателями детей с эмметропией. Поперечные размеры были также увеличены при миопии как средней, так и высокой степени, но достоверным оказалось только увеличение вертикального размера при миопии высокой степени.

При гиперметропии средней степени длина ПЗО была меньше, чем при эмметропии: $21,28 \pm 0,21$ мм, вертикальный размер — $23,18 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $21,95 \pm 0,11$ мм, при гиперметропии высокой степени длина ПЗО составила $20,26 \pm 0,28$ мм, вертикальный размер — $22,50 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $21,08 \pm 0,08$ мм (табл. 2).

Анализ показателей ПЗО глаз с гиперметропией средней и высокой степени выявил их снижение в сравнении с эмметропией, при этом достоверные различия установлены только для показателя ПЗО в группе детей с гиперметропией высокой степени.

При врожденной глаукоме длина ПЗО в среднем была $23,44 \pm 0,08$ мм, вертикальный размер — $23,72 \pm 0,20$ мм, горизонтальный — $24,23 \pm 0,08$ мм (табл. 3).

Обнаружено увеличение длины ПЗО и поперечных размеров глаза при врожденной глаукоме в сравнении с показателями эмметропических глаз без глаукомы, но достоверными оказались эхобиометрические различия этих групп по показателям ПЗО и поперечного (горизонтального) размера.

При афакии показатели были следующими: длина ПЗО — $22,80 \pm 0,11$ мм, вертикальный размер — $22,25 \pm 0,22$ мм, горизонтальный — $22,15 \pm 0,08$ мм; при артифакции: $23,76 \pm 0,08$, $22,68 \pm 0,11$ и $22,55 \pm 0,20$ мм соответственно (табл. 4).

Сравнение выявило незначительное уменьшение показателей ПЗО и поперечных размеров глаза при афакии по сравнению с эмметропией. При артифакции показатели ПЗО и поперечных размеров глаза незначительно превышали аналогичные показатели при эмметропии, но разница оказалась недостоверной.

Таблица 1. Эхобиометрические показатели (мм) глазного яблока у детей с миопией ($M \pm m$)
Table 1. Ocular echobiometric parameters (mm) of children with myopia ($M \pm m$)

Эхобиометрические показатели Echobiometric parameters	Эмметропия Emmetropia n = 20	Миопия средней степени Moderate myopia n = 20	Миопия высокой степени High myopia n = 30	t-критерий Стьюдента* t-Student coefficient*
ПЗО Axial Length	$22,01 \pm 0,08$	$25,22 \pm 0,08$	$27,6 \pm 1,1$	3,04
Поперечный размер: вертикальный горизонтальный Transversal size: vertical horizontal	$22,75 \pm 0,20$ $22,50 \pm 0,08$	$24,80 \pm 0,20$ $24,75 \pm 0,08$	$25,89 \pm 0,20$ $25,76 \pm 0,08$	2,04 1,98

Примечание. * — статистическая обработка ($p \geq 0,05$) включала сравнение значения t с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n_1 + n_2 - 2$ и уровней значимости». Для группы детей с миопией средней степени различия с группой эмметропии считались достоверными при значении $t \geq 2,09$ для объема выборки 20, для группы с миопией высокой степени — при $t \geq 2,04$ и для объема выборки 30. n — количество глаз.

Note. * — statistics ($p \geq 0,05$) involved the comparison of t with the indicators of the table “Critical values of Student’s t-test for various degrees of freedom $\eta = n_1 + n_2 - 2$ and significance levels”. So the group of moderate myopia with $t \geq 2,09$ showed a statistically significant difference with emmetropia group if the sample size was 20, while the group of high myopia showed such difference for $t \geq 2,04$ and sample size 30. n — number of eyes.

Таблица 2. Эхобиометрические показатели (мм) глазного яблока у детей с гиперметропией (M ± m)
Table 2. Ocular echobiometric parameters (mm) of children with hyperopia (M ± m)

Эхобиометрические показатели Echobiometric parameters	Эмметропия Emmetropia n = 20	Гиперметропия средней степени Moderate hyperopia n = 14	Гиперметропия высокой степени High hyperopia n = 16	t-коэффициент Стьюдента* t-Student coefficient*
ПЗО Axial length	22,01 ± 0,08	21,28 ± 0,21	20,26 ± 0,28	3,18
Поперечный размер: вертикальный горизонтальный Transversal size: vertical horizontal	22,75 ± 0,20 22,50 ± 0,08	23,18 ± 0,20 21,95 ± 0,11	22,50 ± 0,20 21,08 ± 0,08	1,99 2,10

Примечание. * — статистическая обработка ($p \geq 0,05$) включала сравнение значения t с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n1 + n2 - 2$ и уровней значимости». Для группы детей с гиперметропией средней степени различия с группой эмметропии считались достоверными при значении $t \geq 2,14$ для объема выборки 14, для группы с гиперметропией высокой степени — при $t \geq 2,11$ и для объема выборки 16. n — количество глаз.

Note. * — statistics ($p \geq 0.05$) involved the comparison of t with the indicators of the table “Critical values of Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n1 + n2 - 2$ and significance levels”. So the group of moderate hyperopia with $t \geq 2.14$ showed a statistically significant difference with emmetropia group if the sample size was 14, while the group of high hyperopia showed such difference for $t \geq 2.11$ and sample size 16. n — number of eyes.

Таблица 3. Эхобиометрические показатели (мм) глазного яблока при врожденной глаукоме (M ± m)
Table 3. Echobiometric parameters (mm) of the eyeball of children with congenital glaucoma (M ± m)

Эхобиометрические показатели Echobiometric parameters	Эмметропия Emmetropia n = 20	Врожденная глаукома Congenital glaucoma n = 24	t-коэффициент Стьюдента* t-Student coefficient*
ПЗО Axial Length	22,01 ± 0,08	23,44 ± 0,08	2,96
Поперечный размер: вертикальный горизонтальный Transversal size: vertical horizontal	22,75 ± 0,20 22,50 ± 0,08	23,72 ± 0,20 24,23 ± 0,08	1,99 2,10

Примечание. * — статистическая обработка ($p \geq 0,05$) включала сравнение значения t с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n1 + n2 - 2$ и уровней значимости». Для группы детей с врожденной глаукомой различия с группой эмметропии без глаукомы считались достоверными при значении $t \geq 2,06$ для объема выборки 24. n — количество глаз.

Note. * — statistics ($p \geq 0.05$) involved the comparison of t with the indicators of the table “Critical values of Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n1 + n2 - 2$ and significance levels”. So the group of congenital glaucoma with $t \geq 2.06$ showed a statistically significant difference with emmetropia group without glaucoma if the sample size was 24. n — number of eyes.

Таблица 4. Эхобиометрические показатели (мм) глазного яблока при афакии и артифакции (M ± m)
Table 4. Ocular echobiometric parameters (mm) of the eyeball of children with aphakia and artiphakia (M ± m)

Эхобиометрические показатели Echobiometric parameters	Эмметропия Emmetropia n = 20	Афакия Aphakia n = 12	Артифакция Artiphakia n = 10	t-коэффициент Стьюдента* t-Student coefficient*
ПЗО Axial Length	22,01 ± 0,08	21,80 ± 0,11	23,76 ± 0,08	2,02
Поперечный размер: вертикальный горизонтальный Transversal size: vertical horizontal	22,75 ± 0,20 22,50 ± 0,08	22,25 ± 0,22 22,15 ± 0,08	23,68 ± 0,11 23,55 ± 0,20	2,01 2,09

Примечание. * — статистическая обработка ($p \geq 0,05$) включала сравнение значения t с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n1 + n2 - 2$ и уровней значимости». Для группы детей с афакией различия с группой эмметропии считались достоверными при значении $t \geq 2,18$ для объема выборки 12, для группы с артифакцией — при $t \geq 2,23$ и для объема выборки 10. n — количество глаз.

Note. * — statistics ($p \geq 0.05$) involved the comparison of t with the indicators of the table “Critical values of Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n1 + n2 - 2$ and significance levels”. So the group of aphakia with $t \geq 2.18$ showed a statistically significant difference with emmetropia group if the sample size was 12, while the group of artiphakia showed such difference for $t \geq 2.23$ and sample size 10. n — number of eyes.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований показали достоверное увеличение ПЗО глазного яблока у детей при близорукости средней и высокой степеней и вертикального размера при высокой миопии. При гиперметропии высокой степени сагиттальный размер глаза был уменьшен. При этом нами было отмечено, что поперечные размеры несколько превышали сагиттальный (в данном направлении исследования продолжаются). При далеко зашедшей стадии врожденной глаукомы отмечено достоверное увеличение глазного яблока не только в аксиальном направлении, но и в поперечном — горизонтальном. Статистическая обработка значений эхобиометрических показателей глаз с афакией и артифакцией не выявила достоверных различий их сагиттальных и поперечных размеров в сравнении с факическими эмметропическими глазами.

По нашему мнению, для комплексной оценки клинического течения заболевания, состояния фиброзной капсулы глаза у детей при аметропии различной степени, врожденной глаукоме, афакии и артифакции необходимо учитывать эхобиометрические показатели не только сагиттального, но и поперечного (вертикальный и горизонтальный) размеров глазного яблока.

Литература/References

1. *Сомов Е.Е.* Избранные разделы детской клинической офтальмологии. Санкт-Петербург: Человек; 2016.
Somov E.E. Especial lectures in ophthalmology. Sankt Petersburg: Chelovek; 2016 (in Russian).
2. *Харлап С.И., Шеголева Т.А., Насникова И.Ю. и др.* Особенности строения стекловидного тела при регматогенной отслойке гиалоидной мембраны. Вестник офтальмологии. 2012; 128 (6): 6–14.
Kharlap S.I., Shchegoleva T.A., Nasnikova I.Yu., et al. Features of the structure of the vitreous body with a regmatogenic detachment of the hyaloid membrane. Vestnik oftal'mologii. 2012; 128 (6): 6–14 (in Russian).
3. *Бочкарева А.А., Ерошевский Т.И., Нестеров А.П.* Глазные болезни. Москва: Медицина; 1989.
Bochkareva A.A., Eroshevskiy T.I., Nesterov A.P. Eye Diseases. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
4. *Левченко О.Г.* Прогрессирующая близорукость у детей. Ташкент: Медицина; 1985.
Levchenko O.G. Progressing myopia in children. Tashkent: Meditsina; 1985 (in Russian).
5. *Деев Л.А., Нивеницын Э.Л., Третьяков А.Н., Лопашин П.М., Волосенкова М.В.* Анатомические параметры глаз при эмметропии и различной степени миопической рефракции. Вестник офтальмологии. 2015; 5: 32–6.
Deev L.A., Nivenitsyn E.L., Tretyakov A.N., Lopashinov P.M., Volosenkova M.V. Anatomical parameters of the eye in emmetropia and myopia of various degree. Vestnik oftal'mologii. 2015; 5: 32–6 (in Russian).
6. *Smith E.L. 3rd, Ramamirtham R., Qiao-Grider Y., et al.* Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (9): 3914–22.

Поступила: 15.02.2019

Принята к печати: 13.06.2019

Для контактов: Лола Салимовна Хамраева
E-mail: lubavaboboha1979@mail.ru, lola251167@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49>

ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой

Т.Н. Юрьева — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹, профессор кафедры офтальмологии²

С.И. Жукова — канд. мед. наук, заведующая диагностическим отделением¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 664043, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337

² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ», 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100

Дегенеративные изменения в сетчатке у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) развиваются в ответ на ишемию и хроническую гипоксию на фоне нетолерантного внутриглазного давления (ВГД), поэтому анализ изменений глазного кровотока в мониторинге глаукомы, наряду с «базисными» тестами, следует рассматривать как неотъемлемую часть алгоритма их комплексного обследования. Цель работы — оценить эффективность гипотензивной терапии больных с ПОУГ фиксированной комбинацией Дорзоламид/Тимолол (Дорзопт Плюс) и выявить наиболее информативные маркеры заболевания и эффективности лечения. Материал и методы. Обследовано 34 пациента (средний возраст — $68,44 \pm 4,26$ года) с развитой стадией ПОУГ и суб- и декомпенсированным ВГД. В комплекс стандартного диагностического обследования включена оптическая когерентная томография в режиме ангиографии. Результаты. На фоне проводимой терапии достигнуто стойкое снижение ВГД на 35,1 % (в среднем на $8,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$) по сравнению с исходным. Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей корнеального гистерезиса и перфузионного давления, уменьшением средней глубины периметрического дефекта, изменениями хориоретинального кровотока. Заключение. Дорзопт Плюс обладает достаточным гипотензивным эффектом и снижает ВГД в среднем на 35 % от исходного уровня, способствует сохранению зрительных функций и улучшению показателей хориоретинального кровотока. Изменение толщины хориоидеи и плотности капилляров ретинального перипапиллярного слоя могут быть информативными биомаркерами в диагностике глаукомы и оценке эффективности гипотензивной терапии.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, ОКТ-ангиография, ретинальный кровоток, радиальное перипапиллярное сплетение

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Жукова С.И. ОКТ-ангиография в комплексной оценке эффективности гипотензивной терапии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 43-9. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

OCT angiography in a comprehensive assessment of hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma

T.N. Yurieva — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science¹, professor in chair of ophthalmology²

S.I. Zhukova — Cand. Med. Sci., head diagnostics department¹

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 337, Lermontova St., Irkutsk, 664043, Russia

² Irkutsk State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Education, 100, Yubileynyj district, Irkutsk, 664049, Russia
if@mntk.irkutsk.ru

Degenerative changes in the retina of primary open-angle glaucoma (POAG) patients are developing as response to ischemia and chronic hypoxia accompanied by intolerant IOP. For this reason, the analysis of ocular blood flow changes in glaucoma monitoring, as well as the basic tests, should be considered an integral part of comprehensive examination of such patients. The purpose is to identify the most informative markers of the disease and to assess the effectiveness of its antihypertensive therapy by the fixed combination Dorzolamide / Timolol (Dorzopt Plus). Material and methods. 34 patients aged 68.44 ± 4.26 years with an advanced POAG stage and sub- or decompensated IOP were examined. The examination included optical coherence tomography in the angiography mode. Results. A stable average reduction in IOP by 35.1 % (by 8.6 ± 0.7 mm Hg, $p < 0.05$) as compared with the baseline was achieved. IOP normalization was accompanied by a stable increase in corneal hysteresis and perfusion pressure, a decrease in the average depth of the perimetric defect, and changes in chorioretinal blood flow. Conclusion. Changes in the choroid thickness and capillary density of the retinal peripapillary layer may be considered as the most informative biomarkers in the diagnosis of glaucoma and the evaluation of antihypertensive therapy effectiveness.

Keywords: primary open-angle glaucoma, OCT angiography, retinal blood flow, radial peripapillary plexus

For citation: Yurieva T.N., Zhukova S.I. OCT-angiography in a comprehensive assessment of the hypotensive therapy effectiveness in patients with primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12(3): 43-9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-43-49

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты в мире. Заболевание постепенно, но неукротимо принимает форму пандемии. По оценкам Y. Tham и соавт., число больных глаукомой может увеличиться с 64,3 млн в 2013 г. до 111,8 млн в 2040 г. [1].

Ключевым патогенетическим фактором гибели нервных волокон и ретинальных ганглиозных клеток при глаукомной оптической нейропатии (ГОН) признано повышение офтальмотонуса выше индивидуально переносимого уровня [2]. Поскольку повышение внутриглазного давления (ВГД) служит главным фактором риска прогрессирования глаукомы, то основные усилия при лечении направлены на его нормализацию (прежде всего медикаментозно, а при отсутствии эффекта — с помощью лазерных и хирургических вмешательств).

Давлением цели является уровень тонометрического ВГД, при котором возможно остановить или замедлить прогрессирование ГОН и распад зри-

тельных функций. Целевое (толерантное) давление определяется в результате детального обследования конкретного пациента и анализа результатов, полученных при динамической оценке структурно-функциональных изменений нейроретинального комплекса, с учетом местных и системных факторов риска [3–5].

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) сегодня претендует на ведущую роль в диагностике и мониторинге глаукомы [6]. Введение в алгоритм диагностического обследования глаукомных больных ОКТ позволяет не только оценивать параметры диска зрительного нерва (ДЗН), слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и ретинального ганглиозного комплекса (РГК), визуализировать хориоидею [7] и решетчатую мембрану [8, 9], но и объективно оценивать закономерности гемодинамических изменений [10–15], открывая новые перспективы как раннего выявления, так и динамического наблюдения за пациентами с позиций

морфофункциональных и гемодинамических взаимоотношений.

Поскольку метаболические изменения в сетчатке у больных с глаукомой развиваются в ответ на ишемию и хроническую гипоксию на фоне нетолерантного ВГД [16–20], продолжается поиск информативных ангиографических критериев для прогнозирования функциональных исходов заболевания и оценки эффективности гипотензивной терапии.

Многочисленные исследования последних лет показали, что в основе формирования ГОН, кроме декомпенсации ВГД, лежат существенные нарушения процессов реперфузии и ауторегуляции кровотока сетчатки и зрительного нерва [21–24]. Согласно современным представлениям, механизмы ишемического каскада включают в себя серию биохимических реакций в ответ на повреждение аэробных тканей. Недостаток кислорода приводит к сбою нормального процесса выработки АТФ в нейроне, клетка переключается на анаэробный обмен веществ, вырабатывая молочную кислоту. АТФ-зависимые насосы деполаризуют клеточную мембрану, что приводит к увеличению поступления Ca^{2+} через потенциалзависимый канал и неизбежному апоптозу. Присутствие кальция вызывает высвобождение возбуждающей аминокислоты и нейромедиатора глутамата, который активирует три типа ионотропных рецепторов: NMDA, AMPA и каинатные [25]. Изменение субъединичного состава AMPA-рецепторов при ишемии опять увеличивает поступление кальция в клетку, вызывая ее гибель [26].

В связи с этим вещества, способные потенцировать вазодилатацию, блокировать глутаматные рецепторы и свободные ионы Ca^{2+} , рассматриваются как нейропротективные агенты, а их поиск и использование в клинической практике являются важной задачей при заболеваниях, механизмы которых напрямую или косвенно связаны с тканевой ишемией [27–29]. Среди препаратов, снижающих ВГД, важное место занимают глазные капли на основе ингибиторов карбоангидразы. Очень важно, что при местном применении такого препарата (дорзоламида) различными исследовательскими группами установлено его положительное влияние на показатели гемодинамики глаза. Фиксированная комбинация ингибитора карбоангидразы дорзоламида и β -адреноблокатора наряду с выраженным гипотензивным действием оказывает влияние и на гемодинамику ДЗН и сетчатки глаза [30–40].

ЦЕЛЬ — оценить эффективность гипотензивной медикаментозной терапии — фиксированной комбинации дорзоламида и тимолола (препарат Дорзопт Плюс) у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) с позиций изменения хориоретинального кровотока и выявить наиболее информативные маркеры заболевания и эффективности лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное нерандомизированное обследование 34 пациентов (34 глаза) с ПОУГ развитой стадии с суб- и декомпенсированным ВГД, средний возраст — $68,44 \pm 4,26$ года. Основные критерии включения в клиническую группу: тонометрическое ВГД выше 25 мм рт. ст. без предшествующей гипотензивной терапии; глаукомная экскавация 0,6–0,8 диаметра ДЗН и соответствующее этому снижение толщины СНВС и РГК по данным ОКТ; отклонение рефракции $\pm 3,0$ дптр; состояние оптических сред, позволяющее получить уровень ОКТ-сигнала не ниже 0,7; артериальное давление от 110 до 130 систолическое и от 70 до 90 диастолическое; отсутствие острых и хронических системных сосудистых заболеваний (инсульты, преходящие сосудистые нарушения, некомпенсированные сахарный диабет, артериальная гипертензия или гипотония). Всем пациентам клинической группы была назначена фиксированная комбинация селективного ингибитора карбоангидразы II типа дорзоламида (dorzolamide 20 мг/мл) и неселективного β -адреноблокатора тимолола (timolol 5 мг/мл) — Дорзопт Плюс.

Измерение ВГД проводилось методом динамической двунаправленной аппланации на анализаторе биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc., США). При оценке результатов во внимание принимались показатели роговично компенсированного давления ($VGD_{рк}$, $IOР_{cc}$) и корнеального гистерезиса (КГ, СН). Оценка офтальмотонуса проводилась через 1, 3 и 6 мес от начала терапии.

В объем стандартного диагностического обследования была включена ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА, RTVue XR Avanti, Optovue). Наряду со структурными показателями ДЗН, СНВС и РГК, оценивали относительную плотность капилляров радиального перипапиллярного сплетения (РПС), поверхностного сосудистого сплетения (ПСС) и толщину хориоидеи.

Плотность капилляров поверхностного и радиального перипапиллярного сплетений рассчитывалась автоматически алгоритмом декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography — SSADA).

Толщину хориоидеи измеряли мануально от ретинального пигментного эпителия до склерохориоидального сочленения в проекции фовеа и перифовеолярно (в 3 мм от центра фовеа) в четырех сегментах (протокол Crossline, выполненный через центр фовеа в горизонтальном и вертикальном меридианах). Эффективность гипотензивной терапии оценивалась при анализе структурно-функциональных показателей и хориоретинального кровотока через 3 и 6 мес после начала терапии.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета современных

статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 и MedCalc ver. 18.2.1 (free trial). В работе использовался критерий ранговых сумм Манна — Уитни. Статистически значимыми считались показатели со значением $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инстилляции фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) в первый месяц использования позволили снизить ВГД на 35,1 % (в среднем на $8,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$) по сравнению с исходным, причем данный гипотензивный эффект сохранялся в ходе дальнейшего наблюдения через 3 и 6 мес (рис. 1, 2).

Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей КГ и перфузионного давления (рис. 2), уменьшением средней гл-

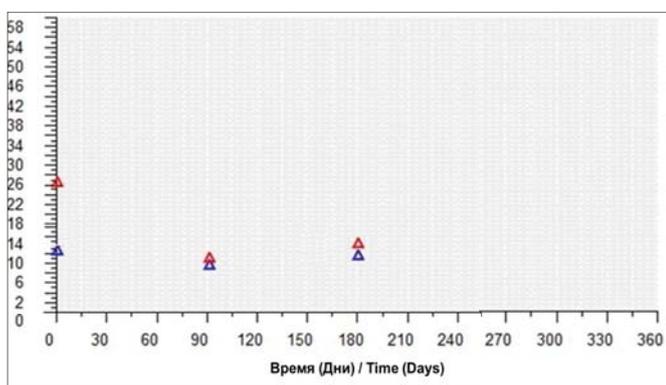


Рис. 1. Нормализация офтальмотонуса (IOP_{cc}) при динамическом наблюдении за пациентом с ПОУГ (ORA, «Reichert Inc.»)

Fig. 1. Normalization of IOP (IOP_{cc}) during dynamic observation of a patient with POAG (ORA, Reichert Inc.)

бины периметрического дефекта (MD), изменениями хориоретинального кровотока (рис. 3, таблица).

Ретинальные и хориоидальные сосуды по-разному реагируют на колебания ВГД. Увеличение толщины хориоидеи в нижнем и назальном сегментах, участвующих в кровоснабжении нижнетемпоральной части ДЗН на уровне решетчатой мембраны, выявлено уже к 3-му месяцу, а увеличение плотности капилляров РПС — только к 6-му месяцу от начала терапии (рис. 4, А, таблица). В то же время достоверных изменений плотности капилляров ПСС не выявлено. Показатели толщины СНВС и РГК были стабильными на протяжении исследования (рис. 4, Б, таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Назначение фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) позволило

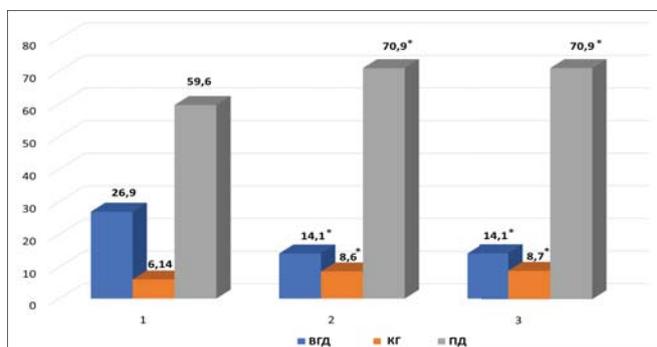


Рис. 2. Динамика офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления на фоне гипотензивной терапии. 1 — через один месяц, 2 — через 3 мес, 3 — через 6 мес от начала терапии. * — $p < 0,01$

Fig. 2. Dynamics of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure during hypotensive therapy. 1 — in one month, 2 — in 3 months, 3 — in 6 months from the start of therapy. * — $p < 0,01$

Таблица. Динамика хориоретинального кровотока и структурно-функциональных показателей на фоне гипотензивной терапии
Table. Dynamics of chorioretinal blood flow and structural and functional parameters during hypotensive therapy

Показатели Parameters		Исходные Initial	Через 3 мес In 3 months	Через 6 мес In 6 months
MD				
Db		$9,9 \pm 2,3$	$6,7 \pm 5,2$ $p_{1-2} < 0,04$	$6,6 \pm 2,1$ $p_{1-3} < 0,04$
Нейроретинальный поясок, мм ² Neuroretinal rim, mm ²		$0,74 \pm 0,50$	$0,67 \pm 0,30$	$0,7 \pm 0,3$
РГК, мкм Retinal Ganglion Complex, μ m		$89,6 \pm 10,7$	$89,5 \pm 17,5$	$89,5 \pm 17,5$
СНВС, мкм Retinal neural fiber layer, μ m		$76,20 \pm 22,72$	$74,6 \pm 19,0$	$74,2 \pm 21,5$
РПС, % Radial parapapillary plexus, %		$37,7 \pm 9,7$	$41,4 \pm 6,9$	$42,4 \pm 4,9$ $p_{1-3} < 0,05$
ПСС, % Superficial vascular plexus, %		$46,9 \pm 5,6$	$47,3 \pm 5,0$	$47,3 \pm 5,0$
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μ m	Центр Center	$232,7 \pm 53,3$	$243,0 \pm 21,9$	$239,0 \pm 28,4$
	Нос Nasal	$104,0 \pm 51,3$	$158,0 \pm 11,3$ $p_{1-2} < 0,05$	$150 \pm 28,3$ $p_{1-3} < 0,05$
	Висок Temporal	$220,0 \pm 28,9$	$227,0 \pm 23,7$	$220,6 \pm 34,8$
	Верх Interior	$221,0 \pm 18,7$	$234,7 \pm 32,4$	$239,9 \pm 27,4$
	Низ Inferior	$161,0 \pm 24,5$	$182,0 \pm 17,0$ $p_{1-2} < 0,05$	$181,0 \pm 35,6$ $p_{1-3} < 0,05$

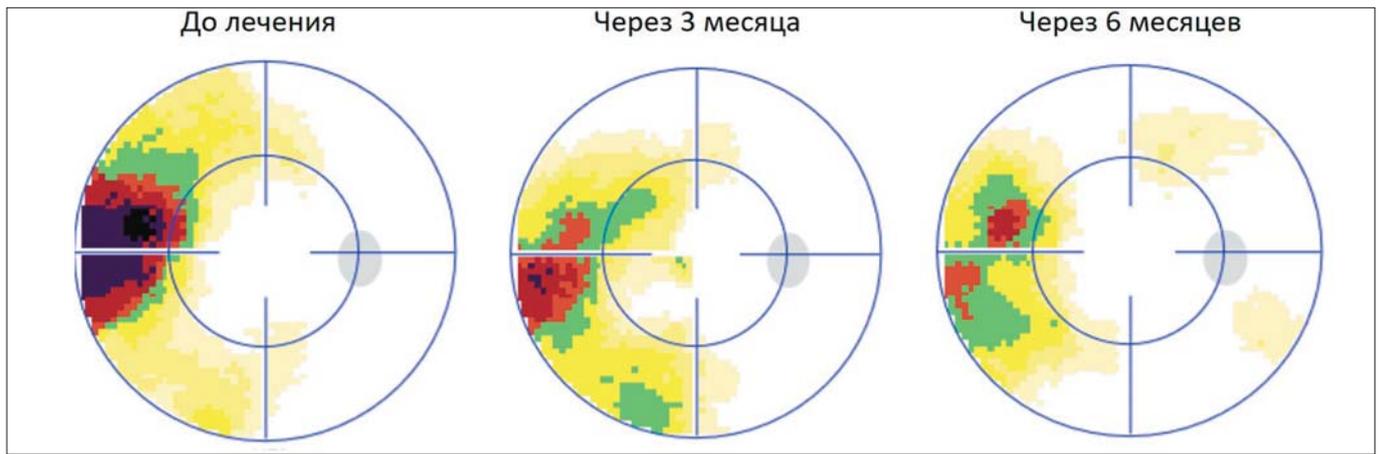


Рис. 3. Динамика периметрических дефектов на фоне гипотензивной терапии (Octopus 900, Haag-Streit). Улучшение перфузии ДЗН закономерно сопровождается улучшением световой чувствительности сетчатки и в первую очередь снижением уровня депрессии и площади скотомы в проекции назальной ступеньки

Fig. 3. Dynamics of perimetric defects during hypotensive therapy (Octopus 900, Haag-Streit). The improvement in the perfusion of the optic disc is naturally accompanied by an improvement in the light sensitivity of the retina and, first of all, a decrease in the level of depression and the area of scotomas in the projection of the nasal step

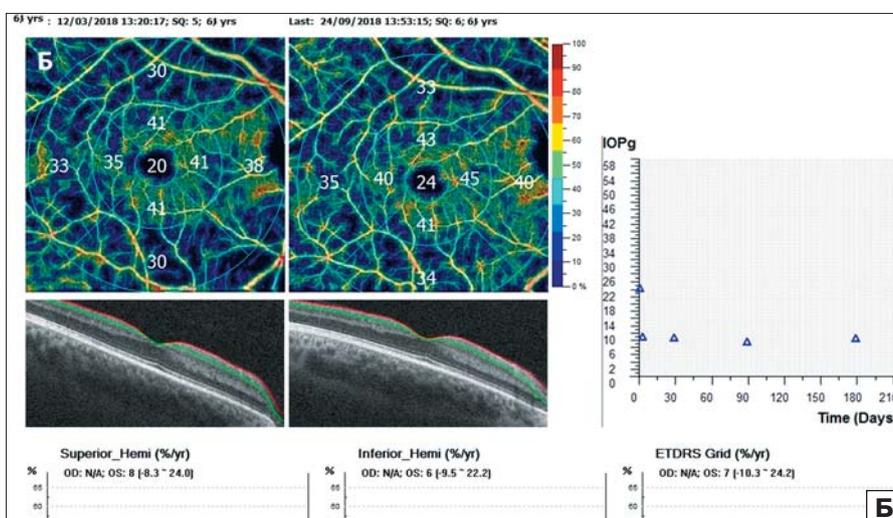
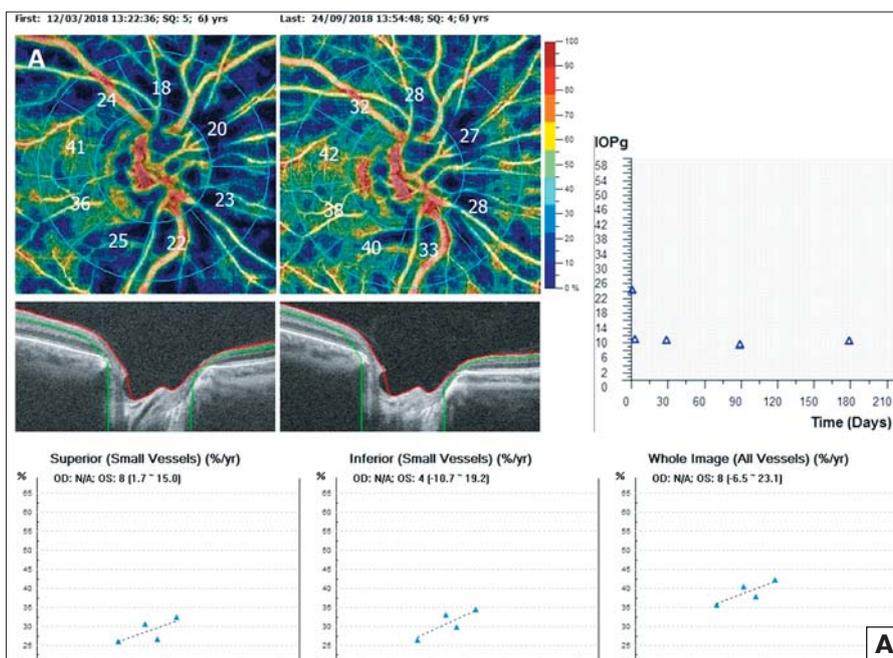


Рис. 4. Тренд-анализ (Angio Retina Trend Analysis) плотности капилляров радиального перипапиллярного и поверхностного сосудистого сплетения пациента с глаукомой на фоне гипотензивной терапии (более значимые изменения плотности капилляров РПС)

Fig. 4. Trend analysis (Angio Retina Trend Analysis) of the capillary density of the radial peripapillary and superficial vascular plexus of a patient with glaucoma during hypotensive therapy (more significant changes in the density of capillaries of the retinal parapapillary layer)

получить стойкий гипотензивный эффект. Действие препарата, с одной стороны, обусловлено подавлением активности β -адренорецепторов и центральной симпатической импульсации, с другой — блокадой изоэнзима II карбоангидразы, что приводит в целом к снижению продукции внутриглазной влаги. Кроме того, β -блокаторы стимулируют эндотелиальную аргинин/нитроксидную систему в клетках эндотелия, т. е. включают основной биохимический механизм расширения сосудистых капилляров, а дорзоламид, кроме снижения ВГД, опосредованно улучшает артериовенозный пассаж [41, 42].

Оценивая изменения хориоретинального кровотока, необходимо отметить различный ответ сосудов сетчатки и хориоидеи на снижение офтальмотонуса и клинически значимое увеличение перипапиллярной капиллярной перфузии как на уровне хориоидеи, так и на уровне сетчатки. Если увеличение толщины хориоидеи обусловлено влиянием автономной нервной регуляции, то изменение ретинального перипапиллярного кровотока можно объяснить строением капилляров перипапиллярного сплетения.

РПС расположено более поверхностно, имеет длинные и прямые радиальные капилляры, идущие параллельно пучкам нервных волокон, с небольшим количеством анастомозов и ламинарным кровотоком (рис. 5, А). В более коротких капиллярах поверхностного сосудистого сплетения парафовеолярно с большим количеством анастомозов как в пределах поверхностного сплетения, так и между сплетениями (рис. 5, Б), расположенными глубже (промежуточным и глубоким), преобладает турбулентный ток крови с более высоким сосудистым сопротивлением.

В связи с этим выделяют два возможных патофизиологических механизма снижения плотности капилляров РПС. Во-первых, это первичное и обратимое нарушение перфузии на фоне выраженной офтальмогипертензии, во-вторых, уменьшение плотности капилляров, которое может быть обусловлено снижением метаболических потребностей нервной ткани в развитых стадиях ГОН. Оба механизма могут участвовать в формировании нейродегенеративных изменений при глаукоме.

Таким образом, реперфузия в капиллярах РПС при нормализации ВГД у больных глаукомой I–II стадии свидетельствует об эффективности гипотензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы и неселективного β -блокатора (препарат Дорзопт Плюс) позволило снизить ВГД на 35,1 %, гипотензивный эффект сохранился в течение 6 мес. Нормализация офтальмотонуса сопровождалась стабильным повышением показателей корнеального гистерезиса и перфузионного давления, уменьшением средней глубины периметрического дефекта (MD), улучшением хориоретинального кровотока.

2. Изменение толщины хориоидеи и плотности капилляров РПС может быть наиболее информативным биомаркером в диагностике глаукомы и оценке эффективности гипотензивной терапии.

Литература/References

1. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–90.
2. *Нестеров А.П.* Глаукома: основные проблемы, новые возможности. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (1): 3–7.
3. *Нестеров А.П.* Glaucoma: major problems, new opportunities. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (1): 3–7 (in Russian).
4. *Краснов М.М.* О целевом внутриглазном давлении. *Клиническая офтальмология*. 2003; 4 (2): 49.
5. *Краснов М.М.* On the target intraocular pressure. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4 (2): 49 (in Russian).
6. *Курешева Н.И.* Глаукомная оптическая нейропатия. Москва: МЕДпресс-информ; 2006.
7. *Kuryshva N.I.* Glaucoma optic neuropathy. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (in Russian).
8. *Нестеров А.П.* Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2003; 4 (2): 47–9.
9. *Нестеров А.П.* Pathogenesis and problems of the pathogenetic treatment of glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4 (2): 47–9 (in Russian).
10. *Dong Z.M., Wollstein G., Schuman J.S.* Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57: OCT556–OCT567. doi:10.1167/iovs.16-19933
11. *Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., et al.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 5: 896–902. doi 10.1167/iovs.09-4110
12. *Takayama K., Hangai M., Kimura Y., et al.* Three-dimensional imaging

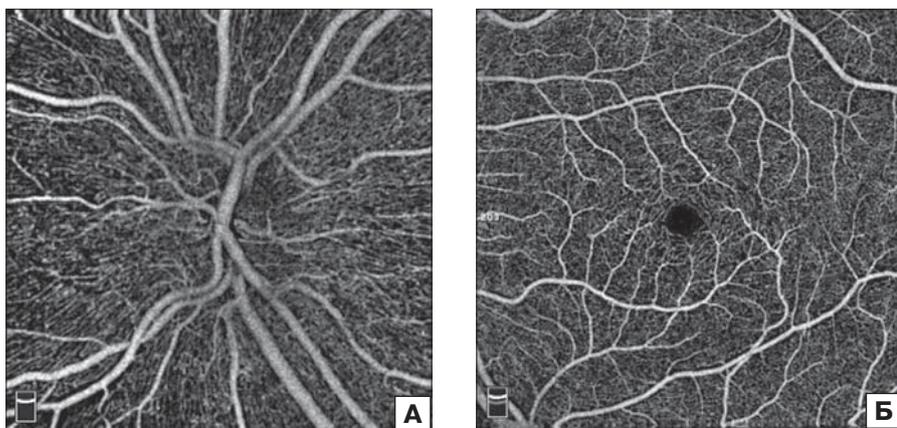


Рис. 5. Строение капиллярной сети поверхностного сосудистого комплекса. А — радиальное перипапиллярное сплетение. Б — поверхностное сосудистое сплетение
Fig. 5. The structure of the capillary network of the superficial vascular complex. А — the radial peripapillary plexus. Б — the superficial vascular plexus

- of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 4798-807. doi.org/10.1167/iov.13-11677
9. Wang B., Nevins J.E., Nadler Z., et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 8270-4. doi.org/10.1167/iov.13-13109
 10. Pechauer A., Liu L., Gao S., et al. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 328-9. doi.org/10.1167/iov.15-16655
 11. Pinhas A., Linderman R., Mo S., et al. A method for age-matched OCT angiography deviation mapping in the assessment of disease-related changes to the radial peripapillary capillaries. *PLOS ONE*. 2018; 13 (5): e0197062. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197062
 12. Yu P.K., Cringle S.J., Yu D.Y. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fiber layer in the normal human retina. *Exp. Eye. Res.* 2014; 129: 83-92. doi: 10.1016/j.exer.2014.10.020
 13. Tan P.E., Yu P.K., Cringle S.J., Yu D.Y. Quantitative assessment of the human retinal microvasculature with or without vascular comorbidity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (12): 8439-52. doi: 10.1167/iov.14-15056
 14. Tan P.E., Balaratnasingam C., Xu J., et al. Quantitative comparison of retinal capillary images derived by speckle variance optical coherence tomography with histology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (6): 3989-96. doi: 10.1167/iov.14-15879
 15. Campbell J.P., Zhang M., Hwang T.S., et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep.* 2017; 7: 42201. doi: 10.1038/srep42201
 16. Cassani S., Arciero J., Guidoboni G., Siesky B., Harris A. Theoretical predictions of metabolic flow regulation in the retina. *Journal for Modeling in Ophthalmology*. 2016; 2: 70-8. https://www.modeling-ophthalmology.com/index.php/JMO/article/view/32
 17. Rahimy E., Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy spectral-domain optical coherence tomography feature of deep capillary ischemia. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014; 25 (3): 207-12. doi: 10.1097/ICU.0000000000000045
 18. Nemiroff J., Kuehlewein L., Rahimy E., et al. Assessing deep retinal capillary ischemia in paracentral acute middle maculopathy by optical coherence tomography angiography. *Amer. J. Ophthalmology*. 2016; 162: 121132.e121. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.026
 19. Ghasemi Falavarjani K., Phasukkijwatana N., Freund K.B., et al. En face optical coherence tomography analysis to assess the spectrum of perivenular ischemia and paracentral acute middle maculopathy in retinal vein occlusion. *Amer. J. Ophthalmology*. 2017; 177: 131-8. doi: 10.1016/j.ajo.2017.02.015
 20. Yu S., Pang C., Gong Y., et al. The spectrum of superficial and deep capillary ischemia in retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmology*. 2015; 159 (1): 53-63.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.027
 21. Hayreh S.S. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001; 20 (5): 595-624. doi: 10.1016/S1350-9462(01)00005-2
 22. Hayreh S.S. *Ischemic optic neuropathies*. Luxemburg: Springer, 2011: 456. doi: 10.1007/978-3-642-11852-4
 23. Hayreh S.S., Bill A., Sperber G.O. Effects of high intraocular pressure on the glucose metabolism in the retina and optic nerve in old atherosclerotic monkeys. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 32 (12): 745-52. doi: 10.1007/bf00184278
 24. Duijm H.F., van den Berg T.J., Greve E.L. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123 (5): 644-56. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71077-3
 25. Bayir H., Kagan V.E. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Crit. Care*. 2008; 12 (1): 206. doi: 10.1186/cc6779
 26. Bakhoun M.F., Freund K.B., Dolz-Marco R. Paracentral acute middle maculopathy and the ischemic cascade associated with retinal vascular occlusion. *Amer. J. Ophthalmology*. 2018 Nov; 195: 143-53. S0002-9394(18)30424-0. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.031
 27. Sossi N., Anderson D.R. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101 (1): 94-7. doi: 10.1001/archoph.1983.01040010096017
 28. Hayreh S.S., March W., Anderson D.R. Pathogenesis of block of rapid orthograde axonal transport by elevated intraocular pressure. *Exp. Eye Res.* 1979; 28: 515-23. doi: 10.1016/0014-4835(79)90039-3
 29. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwinska K., et al. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (5): 600-22. PMID:19066407
 30. Еричев В.П., Дугина А.Е., Мазурова Ю.В. Фиксированные лекарственные формы: современный подход к терапии глаукомы. *Глаукома*. 2010; 1: 62-5. Eriчев V.P., Dugina A.E., Mazurova Yu.V. Fixed dosage forms: modern approach to glaucoma therapy. *Glaucoma*. 2010; 1: 62-5 (in Russian).
 31. Куроедов А.В. Перспективы применения комбинированных антиглаукомных препаратов (обзор литературы). *Клиническая Офтальмология*. 2007; 4: 176-81. Куроедов A.V. Prospects for the use of combined antiglaucoma drugs (literature review). *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2007; 4: 176-81 (in Russian).
 32. Bacharach J., Delgado M.F., Iwach A.G. Comparison of efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. *Ocul. Pharm. Ther.* 2003; 19: 93-6.
 33. Henderer J.D., Wilson R.P., Moster M.R., et al. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J. Glaucoma*. 2005; 14: 267-70.
 34. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Cur. Med. Res. Opin.* 2006. 22: 67-73.
 35. Martinez A., Sanchez M. Effects of dorzolamide 2 % added to timolol maleate 0.5 % on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1120-34.
 36. Ozturk F., Ermis S.S., Inan U.U. Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and timololdorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 1: 80-3.
 37. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации дорзопт плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями ПОУГ. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 1: 92-5. Lovpache D.N. An experience of using a fixed combination Dorzopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 1: 92-5 (in Russian).
 38. Ловпаче Д.Н. Опыт применения фиксированной комбинации дорзопт плюс (Rompharm company) у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. Срок наблюдения – 18 месяцев. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 1: 69-72. Lovpache D.N. Using a fixed combination Dorzopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma: the results of an 18-month follow-up. *Russian ophthalmological journal*. 2014; 1: 69-72 (in Russian).
 39. Козлова И.В., Акопян А.И., Решичкова В.С. Опыт применения новой фиксированной формы дорзопт плюс в лечении пациентов с ПОУГ. *Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН*. 2012; 2: 48-52. Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshchikova V.S. Experience of application of the new fixed Dorzopt plus form in treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2012; 2: 48-52 (in Russian).
 40. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 2: 41-4. Kuryshcheva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. A comparative study into antioxidant activity of fixed combinations in topical glaucoma treatment. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 2: 41-4 (in Russian).
 41. Fuchsjager-Mayer G. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long-term study of resource utilisation in Europe. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 1293-7.
 42. Frampton J.E., Perry Caroline M. Topical Dorzolamide 2 %/Timolol 0.5 % ophthalmic solution. *Drugs & Aging* December. 2006; 23 (12): 977-95.

Поступила: 25.04.2019

Принята к печати: 14.06.2019

Для контактов: Татьяна Николаевна Юрьева
E-mail: if@mntk.irkutsk.ru

ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

ДОРЗОПТ

ДОРЗОЛАМИД 2% – 5 мл

Ингибитор
карбоангидразы



ДОРЗОПТ ПЛЮС

ДОРЗОЛАМИД 2%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 5 мл

Фиксированная комбинация
дорзоламида и тимолола



ГЛАУПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005% – 2,5 мл

Синтетический аналог
простагландина



ДУОПРОСТ

ЛАТАНОПРОСТ 0,005%,
ТИМОЛОЛ 0,5% – 2,5 мл

Фиксированная комбинация
латанопроста и тимолола



Дополнительное улучшение гемодинамики ДЗН
и сетчатки глаза^{1,2}

Дополнительная нейропротекция^{1,3}

¹ Егоров Е.А. и соавт., «Нейропротекторная терапия глаукомы», Москва, изд. Апрель, 2012

² Козлова И.В., Аюбян А.И., Решикова В.С.; «Глаукома» № 2-2012 г.

³ Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А. Н.; Клиническая офтальмология № 2-2013 г.

Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния
Представительство в РФ: ROMPHARM COMPANY
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, офис 612В
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 269-00-39 ЭЛ. ПОЧТА: INFO@ROMPHARM.RU
WWW.ROMPHARMA.RU


ROMPHARM COMPANY



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57>

Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных

Е.Н. Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

Л.Ф. Сотникова — д-р вет. наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и патологии мелких домашних животных²

А.В. Гончарова — канд. вет. наук, доцент кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Е.И. Кабанова — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

А.В. Чечнева — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Н.Ю. Сапего — аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних животных²

Е.В. Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела вирусных и аллергических заболеваний глаз¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», 109472, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23

Цель работы — изучение влияния кросслинкинга роговичного коллагена, осуществляемого с помощью ультрафиолета А-диапазона (УФА) в сочетании с рибофлавином, на структуры переднего отдела глаза при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. **Материал и методы.** Обследовано 26 животных (39 глаз), в том числе 10 кошек, 10 собак, 6 лошадей, с язвами и стафиломами роговицы, а также с сухим и аутоиммунным кератоконъюнктивитом. Обследование включало биомикроскопию переднего отдела, осмотр глазного дна (при условии прозрачности роговицы), контроль слезопродукции (тест Ширмера), окраску поверхности глаза витальными красителями. Для кросслинкинга использовали УФА-излучение светодиодов с оптоволоконным выводом (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3 мВт/см²) в сочетании с инстилляциями 0,1 % раствора рибофлавина по разработанному алгоритму, предусматривающему различное количество процедур и их различную продолжительность в зависимости от диагноза и лечебного эффекта. **Результаты.** Купирование воспаления переднего отдела глаза, восстановление формы и прозрачности роговицы, нормализация слезопродукции происходили значительно быстрее, чем при использовании традиционного лечения: при стафиломе роговицы на 2–3 мес раньше, при кератоконъюнктивите — более чем на 4–5 мес раньше; при язвенных процессах отсутствовали рецидивы, а восстановление функции многослойного плоского эпителия отмечалось в период до 2–3 нед. **Заключение.** Включение модифицированного УФА-кросслинкинга в схему лечения язв и стафилом роговицы, а также сухого и аутоиммунного кератоконъюнктивита у животных позволило достичь высокого терапевтического эффекта восстановления структур переднего отдела глаза. Полученные результаты в перспективе могут стать основой для использования разработанной технологии в лечении данных заболеваний глаз у людей.

Ключевые слова: роговица, кросслинкинг, ползучая язва роговицы, кератоконъюнктивит, стафилома

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В., Кабанова Е.И., Чечнева А.В., Сапего Н.Ю., Яни Е.В. Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 51-7.
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals

E.N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, principal researcher¹

L.F. Sotnikova — Dr. Vet. Sci., Professor, head of chair²

A.V. Goncharova — Cand. Vet. Sci., assistant professor²

E.I. Kabanova — PhD student²

A.V. Chechneva — PhD student²

N.Yu. Sapego — PhD student²

E.V. Jani — Cand. Med. Sci., head, department of viral and allergic eye diseases¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaja-Chernogryazskaja St., Moscow, 105062, Russia

² K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, 23, Skryabin St., Moscow, 109472, Russia
iomdina@mail.ru

Purpose. To study the effects of corneal collagen cross-linking (CCL) using ultraviolet-A (UVA) irradiation with riboflavin on the eye's anterior segment structures in corneal ulcers and other keratopathies in animals. **Material and methods.** The study involved 26 animals (39 eyes) — 10 cats, 10 dogs, and 6 horses with ulcers, corneal staphyloma, dry and autoimmune keratoconjunctivitis. Examination included slit-lamp biomicroscopy, ophthalmoscopy (in cases of transparent cornea), tear production test, and staining the eye surface with vital dyes. CCL was performed using UVA radiation of LEDs with a fiber optic output (wavelength 370 nm, radiation power 3 mW/cm²) combined with 0.1 % riboflavin instillation according to the protocol we developed, which specifies various numbers and durations depending on the diagnosis and therapeutic effect desired. **Results.** Restoration of the shape and transparency of the cornea, relief of anterior eye inflammation, and normalization of tear production occurred much sooner than using traditional treatment. The restoration of vision occurred 2 to 3 months earlier in eyes with corneal staphyloma; more than 4 to 5 months earlier in eyes with keratoconjunctivitis; no relapses were noted in eyes with ulcerative processes, and the restoration of the function of stratified squamous epithelium was achieved within 2 or 3 weeks. **Conclusions.** The inclusion of modified UFA-based CCL in the treatment scheme of corneal ulcers and staphylomas as well as dry and autoimmune keratoconjunctivitis enables a high therapeutic effect of anterior eye structure restoration. In future, the results obtained could serve as basis for using the developed technology in the treatment of similar eye pathologies in humans.

Keywords: cornea, crosslinking, serpinginous corneal ulcer, keratoconjunctivitis, staphyloma

For citation: Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., Kabanova E.I., Chechneva A.V., Sapego N.Yu., Jani E.V. Using ultraviolet corneal crosslinking for the treatment of corneal ulcers and other corneal pathologies in animals. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 51-7 (In Russian).
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Кератопатии, приводящие к изменениям структуры роговицы, нарушениям ее трофики и к снижению зрительных функций, являются распространенной проблемой в офтальмологии, в том числе и в ветеринарной [1]. Это связано с особенностями течения воспаления переднего отдела глазного яблока, специфическим тропизмом возбудителей респираторных заболеваний к тканям конъюнктивы и роговицы животных и снижением слезопродукции, вследствие чего развиваются воспалительные и дегенеративные процессы с нарушением физиологических барьеров глазного яблока, характеризующиеся значительным полиморфизмом и тяжелым течением [2]. Длительность и низкая эффективность традиционного лечения, повышенный риск развития осложнений (язвенный кератит, перфорация роговицы, симблефарон, пигментозный кератит и субатрофия глазного яблока) вызывают необходимость в поиске новых методов терапии кератопатий у животных.

Одним из таких перспективных подходов является коллагеновый кросслинкинг, который применяется для биомеханической стабилизации роговицы при кератоконусе и других кератэктазиях у людей. Кросслинкинг — полимеризация фибрилл стромы, увеличение количества интра- и интерфибриллярных ковалентных связей в коллагеновых структурах — происходит под влиянием фотодинамических реакций взаимодействия ультрафиолета А-диапазона (УФА) и раствора рибофлавина и, как следствие, кратковременного активного высвобождения свободных радикалов кислорода, стимулирующих поперечное сшивание коллагеновых структур. В результате лечебного фотохимического и фотофизического воздействия и образования поперечных сшивок строма уплотняется и становится прочнее, повышается ее протеолитическая устойчивость и улучшается прозрачность [3–5]. Данная неинвазивная технология характеризуется безопасностью для глубже лежащих — внутренних структур глазного яблока: хрусталика, сетчатки др., поскольку практически вся доза УФА поглощается рибофлавином в строме роговицы [6]. Кроме того, установлено, что УФА-кросслинкинг обладает бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, что дает основание для его применения при лечении кератитов бактериальной этиологии [7]. Действительно, показано, что кроме биомеханического эффекта (упрочнения роговицы) при УФА-кроссликинге наблюдается высокий индуцированный уровень оксидативного стресса — интенсивное образование активных форм кислорода, при котором в течение короткого периода необратимо разрушается ДНК и клеточные мембраны патогенных микроорганизмов, присутствующих в роговице, и останавливается их репликация [8]. В 2014 г. O. Richotz и F. Hafezi [9] в исследовании *in vitro* показали, что данная процедура уничтожает до 95 % патогенов роговицы. В связи с этим в по-

следнее время появились публикации, описывающие успешное применение УФА-кросслинкинга для лечения язвенных поражений роговицы, в том числе устойчивых к антибактериальной терапии, у людей, а также в единичных работах — у животных (кошек и собак) [11–13]. Однако влияние данной технологии на течение других патологий переднего отдела глаза, таких как кератоконъюнктивиты различной этиологии, стафиломы роговицы, до сих пор не изучалось.

В связи с этим представляется целесообразным разработать алгоритм и оценить эффективность УФА-кросслинкинга для лечения различных кератопатий у животных как основы для дальнейшего применения данной технологии у людей с аналогичной патологией.

ЦЕЛЬЮ работы явилось изучение влияния кросслинкинга роговичного коллагена, осуществляемого с помощью УФА в сочетании с инстилляциями 0,1 % раствора рибофлавина, на структуры переднего отдела глаза при различных кератопатиях у животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 26 животных (39 глаз) с различными кератопатиями: с ползучей и вторичной язвами роговицы (4 кошки, 6 лошадей) и стафиломой роговицы (6 кошек), развившимися в результате осложненного течения кератоконъюнктивита, а также с аутоиммунным и сухим кератоконъюнктивитом (10 собак). Комплекс диагностических методов включал сбор анамнестических сведений, общее клиническое исследование животного (по общепринятой методике), исследование области патологического процесса.

Офтальмологическое обследование, проводившееся до лечения, каждые 5–7 дней на фоне лечения и после его окончания, включало осмотр органа зрения при боковом (фокальном) освещении, щелевую биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна (при условии прозрачности роговицы). При осмотре глазного яблока использовали налобную лупу Heine, щелевую лампу Heine, определяли симметрию глазных яблок, форму роговой оболочки, прозрачность, влажность, зеркальность, блеск, наличие васкуляризации, пигментации, симблефарона, эрозий, язв, перфорации роговицы. При внешнем осмотре органа зрения животного обращали внимание на положение и состояние век, оценивали частоту мигательных движений. Визуально оценивали количество и характер конъюнктивального отделяемого, обращали внимание на отсутствие слезных менисков и приклеивание отекшей гиперемированной конъюнктивы века к конъюнктиве склеры. С помощью витальных красителей определяли поверхностные дефекты роговицы. Для этого использовали 1 % раствор флюоресцеина натрия. Мелкие эпителиальные дефекты и нежизнеспособные клетки выявляли 1 % раство-

ром бенгальского розового и 3 % лиссаминового зеленого.

Кроме того, определяли суммарную слезопродукцию с помощью теста Ширмера (табл. 1). Как показывают данные, приведенные в таблице 1, у обследованных животных отмечалось снижение слезопродукции по сравнению с нормой (15–25 мм).

Для выявления специфического возбудителя ви-

Таблица 1. Состояние слезопродукции у животных с различными формами кератопатий (тест Ширмера) до лечения, $M \pm SD$
Table 1. Condition of tear production in animals with various forms of keratopathy before treatment (Schirmer test, total tear production), $M \pm SD$

Показатель Parameter	Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcer	Стафилома роговицы Corneal staphyloma	Кератоконъюнктивиты Keratoconjunctivitis
Длина увлажненного участка полоски Ширмера, мм Length of wet area, test-line, mm	13 ± 1	7 ± 1	9 ± 1

русных и специфических бактериальных инфекций у кошек использовали смывы из конъюнктивальной, носовой и ротовой полостей для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика).

ПЦР-диагностика выявила у кошек с кератоконъюнктивитом положительный результат по отношению к *Mycoplasma spp.* в 30 % случаев, подтвержденный хламидиоз — в 20 %, однако в 50 % случаев результат ПЦР-диагностики был отрицательным, что не может исключать респираторной инфекции в прошлом (микоплазмоз в 10 % случаев и ринотрахеит в 20 % случаев).

Методика кросслинкинга роговицы у животных была следующей. Вначале проводили инстилляцию местного офтальмологического анестетика, далее в конъюнктивальную полость закапывали 0,1 % раствор рибофлавина по 1 капле в минуту в течение 20 мин. После чего воздействовали на роговицу УФ-излучением с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом, при этом длина волны составляла 370 нм, мощность излучения — 3 мВт/см² (рис. 1) [14, 15]. Данное устройство, в отличие от традиционно применяющегося в офтальмологической практике стационарного аппарата, более удобно в использовании, поскольку позволяет в ручном режиме воздействовать на интересующие патологические участки роговицы, не требует седации и иммобилизации животного. После воздействия инстиллировали антибактериальные капли, которые затем использовались 3 раза в день в течение 21 дня после кросслинкинга.

Предложенный нами протокол кросслинкинга у животных с кератопатиями отличался от принятого в офтальмологической практике протокола лечения пациентов с кератоконусом [16, 17]. Существующий протокол предусматривает предварительное удале-

ние эпителия (препятствующего проникновению в строму роговицы раствора рибофлавина), но, поскольку у животных с кератопатиями целостность эпителия была нарушена в результате имеющегося патологического процесса, в его удалении не было необходимости. Кроме того, согласно существующему протоколу, кросслиндинг обычно проводится однократно, при этом длительность УФ-воздействия составляет 25–30 мин. Недавно был предложен протокол однократного ускоренного УФ-кросслинкинга, предусматривающий более интенсивное воздействие в течение более короткого периода (длина волны — 365 нм и мощность воздействия — 9 мВт/см² в течение 10 мин) [18].

Нами был разработан другой алгоритм кросслинкинга, реализованный с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом излучения, позволяющего варьировать продолжительность и кратность его проведения в зависимости от поставленного диагноза (табл. 2) [19, 20].

Оценка результатов лечения проводилась каждые 5–7 дней на основании данных клинического осмотра переднего отдела глаза и функционального тестирования с применением витальных красителей. При недостаточной эпителизации роговицы после первой процедуры роговичного кросслинкинга ее повторяли с интервалом в 5–10 дней, согласно разработанному алгоритму (табл. 2).

Статистическая обработка полученных данных включала сравнение двух зависимых групп (до и после лечения) с определением средних значений, среднего отклонения ($M \pm SD$), средней квадратичной ошибки (m), а также *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения представлены в таблицах 3–7 и на рисунках 2–4.



Рис. 1. Проведение кросслинкинга роговичного коллагена с помощью светодиодного устройства «Импульс интенс» с оптоволоконным выводом излучения: УФ-воздействие направлено на роговицу, пропитанную раствором рибофлавина

Fig. 1. Cross-linking of the corneal collagen using a LED device “Impulse Intensity” with a fiber-optic output: UVA effect was directed to the cornea, saturated with riboflavin solution

Таблица 2. Алгоритм проведения роговичного кросслинкинга при различных видах кератопатий у животных
Table 2. The algorithm of corneal cross-linking in various types of keratopathies in animals

Диагноз Diagnosis	Время воздействия УФА-излучением Duration of the UVA radiation	Интервал между процедурами, дни Interval between procedures, days
Ползучая язва роговицы, вторичный язвенный кератит (лошади, кошки) Creeping corneal ulcers (horses, cats)	Первая и вторая процедуры — 5 мин Третья процедура — 5–7 мин The 1 st and 2 nd — 5 minutes, the 3 rd procedure — 5–7 minutes	5–7
Стафилома (кошки) Staphyloma (cats)		7–10
Аутоиммунный кератоконъюнктивит (собаки) Autoimmune keratoconjunctivitis (dogs)		7–10
Сухой кератоконъюнктивит (собаки) Dry keratoconjunctivitis (dogs)		7–10

Обследование животных (кошек и лошадей) с ползучей язвой роговицы показало, что уже на 5-й день после первой процедуры диаметр эрозии уменьшился на $70 \pm 20\%$, отмечена ее эпителизация, снижение блефароспазма и уменьшение слезотечения (рис. 2–4). После окончания лечения (после 3-й процедуры), т. е. через 17–21 день после его начала, полное выздоровление отмечено в 100 % случаев (4 кошки и 6 лошадей) (табл. 3).

В то же время при применении традиционной схемы лечения купирование язвенного поражения достигалось за более длительный срок (30 дней у кошек и 60 дней у лошадей) [21].

Оценка результатов лечения животных (кошек) со стафилемой роговицы с использованием корнеального кросслинкинга показала, что на 7-й день после первой процедуры размер стафилемы уменьшился на $30 \pm 10\%$, через 14 дней после второй процедуры — на $60 \pm 20\%$, а концу лечения (на 21-й день после его начала) размер стафилемы сократился на $80 \pm 10\%$ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таким образом, проведенное лечение позволило на 2–3 мес сократить сроки восстановления формы роговицы по сравнению с известными схемами [2].

Применение УФА-кросслинкинга роговицы при аутоиммунном кератоконъюнктивите овчарок

Таблица 3. Результаты лечения животных с ползучей язвой роговицы с помощью роговичного кросслинкинга
Table 3. The results of treatment of animals with creeping corneal ulcers using corneal UVA cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур и дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Сокращение диаметра эрозии Decrease in erosion diameter	Эпителизация эрозии Epithelialization of erosion	Блефароспазм Blepharospasm	Наличие отделяемого из конъюнктивальной полости Presence of discharge from the conjunctival cavity
Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcer	3-кратно в течение 21 дня 3 times for 21 days	На $70 \pm 20\%$ на 5-й день после первой процедуры By $70 \pm 20\%$ on the 5 th day after the first procedure	На 5-й день после первой процедуры On the 5 th day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decreased by the 5 th day after the first procedure	Обильное слезотечение в течение первых 2 дней, сокращение истечений на 5-й день после первой процедуры Abundant tearing during the first 2 days, a reduction in tearing on the 5 th day after the first procedure



Рис. 2. Передний отдел глазного яблока кошки до лечения: субтотальная глубокая ползучая язва роговицы, окраска флуоресцеином
Fig. 2. Anterior segment of the cat's eyeball before treatment: subtotal creeping corneal ulcer (fluorescein staining)



Рис. 3. Передний отдел глазного яблока кошки через 5 дней после кросслинкинга: значительное сокращение площади язвенного поражения роговицы, окраска флуоресцеином
Fig. 3. View of the anterior segment of the cat's eyeball 5 days after corneal cross-linking: a significant decrease in the area of ulcerative lesion



Рис. 4. Передний отдел глазного яблока кошки через 10 дней после проведения роговичного кросслинкинга: отсутствие язвенного поражения роговицы
Fig. 4. View of the anterior segment of the cat's eyeball 10 days after corneal cross-linking: no ulcerative lesion of the cornea

Таблица 4. Результаты лечения животных со стафиломой роговой оболочки с помощью роговичного кросслинкинга
Table 4. The results of treatment of animals with corneal staphyloma using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Количество процедур и дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Уменьшение размера стафиломы Decrease in staphyloma size	Характер воспалительной реакции в месте стафиломы Characteristics of inflammatory reaction in the area of staphyloma
Стафилома роговой оболочки Corneal staphyloma	3-кратно с интервалом в 7 дней 3 procedures with 7 day interval	На 30 ± 10 % на 7-й день после первой процедуры 60 ± 20 % на 14-й день 80 ± 10 % на 21-й день By 30 ± 10 % on the 7 th day after the 1 st procedure by 60 ± 20 % on the 14 th day by 80 ± 10 % on the 21 st day	Гиперемия в течение первых 2 дней после проведения кросслинкинга — стадия воспалительного отека Hyperemia during the first two days after corneal crosslinking as the stage of inflammatory edema

позволило уменьшить поверхностную васкуляризацию на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры, на 14-й день после нее появился блеск роговицы, очаговая пигментация роговицы сократилась на 21-й день после первой процедуры. У собак с сухим кератоконъюнктивитом поверхностная васкуляризация также уменьшилась на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры, на 14-й день после нее появился блеск роговицы, а на 18-й день уменьшилась ее очаговая пигментация (табл. 5).

При вторичном язвенном кератите у лошадей уже на 5-й день после первой процедуры кросслинкинга отмечалось сокращение диаметра эрозии на 70 ± 20 % (табл. 6).

Оценка суммарной слезопродукции (табл. 7) и клиническое обследование показали, что в результате лечения значительное улучшение показателей теста Ширмера и ремиссия воспалительного процесса в переднем отрезке глаза достигнуты у большинства больных животных.

Важно отметить, что стабилизации воспалительного процесса удавалось добиться только при соблюдении рекомендуемых схем лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение модифицированного кросслинкинга у животных с различными видами кератопатий продемонстрировало отличный терапевтический эффект. При язвенных поражениях роговицы отмечено купирование воспалительного процесса, эпителизация роговицы, значительное сокращение диаметра и сглаживание краев язв и эрозий, сокращение или отсутствие гнойно-слизистого отделяемого из конъюнктивной полости, восстановление нормальной слезопродукции. При стафиломе роговицы и кератоконъюнктивитах различной этиологии в кратчайшие сроки удалось добиться восстановления прозрачности, блеска и сферичности роговицы, а значит, повысить зрительные функции животных. Значительное преимущество предложенного терапевтического подхода состоит в том, что воздействие безболезненно, удобно в применении, не требует общей седации, имеет короткий период реабилитации. Важно отметить, что купирования патологического процесса удавалось добиться только при соблюдении рекомендуемого алгоритма и схем лечения (сочетание с местными инстилляциями).

Таблица 5. Результаты лечения животных с кератоконъюнктивитом с помощью роговичного кросслинкинга
Table 5. The results of treatment of animals with keratoconjunctivitis using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур и дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Поверхностная васкуляризация Superficial vascularization	Очаговая пигментация роговицы Focal corneal pigmentation	Блефароспазм Blepharospasm	Слезопродукция Tear production
Аутоиммунный кератоконъюнктивит Autoimmune keratoconjunctivitis	3-кратно с интервалом 10 дней 3 procedures with 10 day interval	Уменьшение на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры Decrease by 70 ± 20 % on the 10 th day after the first procedure	Уменьшение на 21-й день после первой процедуры Decrease on the 21 st day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decrease on the 5 th day after the first procedure	На 14-й день после первой процедуры появился блеск роговицы On the 14 th day after the first procedure corneal luster was apparent
Сухой кератоконъюнктивит Dry keratoconjunctivitis	3-кратно с интервалом 10 дней 3 procedures with 10 day interval	Уменьшение на 70 ± 20 % на 10-й день после первой процедуры Decrease by 70 ± 20 % on the 10 th day after the first procedure	Уменьшение на 18-й день после первой процедуры Decrease on the 18 st day after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Decrease on the 5 th day after the first procedure	На 14-й день после первой процедуры появился блеск роговицы On the 14 th day after the first procedure corneal luster was apparent

Таблица 6. Результаты лечения животных с вторичным язвенным кератитом с помощью роговичного кросслинkinга
Table 6. The results of treatment of animals with secondary ulcerative keratitis using corneal cross-linking

Диагноз Diagnosis	Кол-во процедур/ дней лечения Number of procedures/ days of treatment	Сокращение диаметра эрозии Decrease in erosion diameter	Эпителизация эрозии Epithelialization of erosion	Блефароспазм Blepharospasm	Наличие отделяемого из конъюнктивальной полости Presence of discharge from the conjunctival cavity
Вторичный язвенный кератит Secondary ulcerative keratitis	3-кратно в течение 15 дней 3 procedures for 15 days	На $70 \pm 20\%$ на 5-й день после первой процедуры By $70 \pm 20\%$ on day 5 after the first procedure	На 5-й день после первой процедуры On day 5 after the first procedure	Снижение на 5-й день после первой процедуры Reduction on day 5 after the first procedure	Обильное слезотечение в первые 2 дня, сокращение истечений на 5-й день после первой процедуры Abundant tearing during the first 2 days, a reduction of tearing on the 5 th day after the first procedure

Таблица 7. Состояние слезопродукции у животных с различными формами кератопатий после лечения (тест Ширмера), $M \pm SD$
Table 7. The production of tears in animals with various forms of keratopathy after treatment (Schirmer test), $M \pm SD$

Показатель Indicator	Ползучая язва роговицы Creeping corneal ulcers	Стафилома роговицы Corneal staphyloma	Кератоконъюнктивит овчарок Keratoconjunctivitis in dogs (shepherds)
Длина увлажненного участка тест-полоски, мм Length of wet area, test-line, mm	$18 \pm 1^*$	$13 \pm 1^*$	$12 \pm 1^*$

Примечание. * — различие с показателем до лечения (табл. 1) достоверно, $p < 0,05$.
Note. * — the difference with the parameter before treatment (table 1) is significant, $p < 0.05$.

ями антибиотика при язвах роговицы). Полученные результаты могут стать основой для включения в перспективе разработанной технологии в комплекс лечения данных заболеваний глаз у людей.

Литература/References

- Goncharova A.V. Клинико-диагностические критерии кератопатий у животных. Ветеринарный врач. 2013; 6: 48–51.
Goncharova A.V. Clinical and diagnostic criteria for keratopathy in animals. Veterinarny Vrach. 2013; 6: 48–51 (in Russian).
- Стекольников А.А., Сотникова Л.Ф. Ветеринарная офтальмология. Санкт-Петербург: Проспект Науки; 2017.
Stekolnikov A.A., Sotnikova L.F. Veterinary ophthalmology. Sankt-Petersburg: Prospect Nauki; 2017 (in Russian).
- Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинkinг роговицы. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 224–32. <https://doi.org/10.15690/vramn562>
Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet Corneal Crosslinking. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2016; 71(3): 224–32 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn562>
- Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2009; 87 (1): 48–51.
- Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr. Eye Res. 2004; 29: 35–40.
- Wollensak G., Iomdina E., Ditter D.-D., Herbst H. Wound Healing in the rabbit cornea after corneal collagen-crosslinking using riboflavin and UVA. Cornea. 2007; 26: 600–5.
- Makdoui K. UVA-Riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. Graef's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 250: 95–102.
- Makdoui K., Bäckman A. Photodynamic UVA-riboflavin bacterial elimination in antibiotic resistant bacteria. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 44 (7 Sep.): 582–6. doi: 10.1111/ceo.12723
- Richotz O., Hafezi F. Antibacterial efficacy of accelerated corneal cross-linking with photoactivated chromophore (PACK-CXL). J. Refract Surg. 2014; 30: 850–4.
- Alio J.L., Abbouda A., Valle D.D., Del Castillo J.M., Fernandez J.A. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 2013; 3: 47. doi:10.1186/1869-5760-3-47
- Tabibian D., Richotz O., Hafezi F. PACK-CXL: Corneal cross-linking for treatment of infectious keratitis. J. Ophthalmic Vis. Res. 2015; 10: 77–80.
- Pot S.A., Gallhofer N.S., Matheis F.L., et al. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. Vet. Ophthalmol. 2014; 17 (4 Jul.): 250–60. doi: 10.1111/vop.12090
- Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинkinг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 93–100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazamova A.I. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
- Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Семчишен В.А. и др. Экспериментальная реализация малоинвазивных технологий кросслинkinга склеры. Вестник офтальмологии. 2016; 6: 49–57. doi:17116/oftalma2016132649-56
Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. Vestnik oftal'mologii. 2016; 6: 49–57 (in Russian). https://www.mediasphera.ru/msph/en/oftal/Vestnik_Oftalmology_2016-6_049_EN.pdf
- Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Low invasive technology of sclera crosslinking: an experimental implementation. H. Eskola et al. (eds.), EMБEC NBC. 2017; 37 IFMBE Proceedings 65: 382–5. doi: 10.1007/978-981-10-5122-7-96
- Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. Curr. Opin. Ophthalmol. 2006; 17: 356–60. doi:10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
- Иомдина Е.Н. Биомеханические аспекты кераторефракционной хирургии и корнеального кросслинkinга. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 32–7.
Iomdina E.N. The biomechanical aspects of keratorefractive surgery and corneal cross-linking Russian pediatric ophthalmology. 2015; 4: 32–7 (in Russian).
- Кнызер В. Accelerated PACK-CXL for moderate therapy-resistant infectious keratitis. Cornea. 2018; 37: 528–31. doi: 10.1097/ICO.0000000000001498
- Чечнева А.В., Сотникова Л.Ф., Иомдина Е.Н. Использование кросслинkinга роговичного коллагена для лечения у кошек осложнений инфекционного кератоконъюнктивита. Известия МААО. 2018; 42: 117–22.
Chechneva A.V., Sotnikova L.F., Iomdina E.N. The use of corneal collagen cross linking for the treatment of complications of infectious keratoconjunctivitis of cats. Izvestija MAAO. 2018; 42: 117–22 (in Russian).
- Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В. Способ лечения осложнений вирусных и бактериальных кератоконъюнктивитов у животных с помощью коллагенового кросслинkinга. Заявка на патент РФ № 2018147002 от 27.12.2018.
Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., et al. The method of treatment of viral and bacterial keratoconjunctivitis complications in animals using collagen crosslinking. Application for RF patent #2018147002, 27.12.2018.
- Plummer C., Gelatt K. Color atlas of veterinary ophthalmology. Second Edition: Wiley Blackwell; 2017.

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина
E-mail: iomdina@mail.ru

Поступила: 30.04.2019
Принята к печати: 05.06.2019

Материалы научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных и ретинобластома»

4–5 апреля 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России с большим успехом прошла научно-практическая конференция с международным участием «Ретинопатия недоношенных и ретинобластома — 2019», которая стала трибуной для обсуждения этих наиболее острых и животрепещущих проблем детской офтальмологии. Текущее состояние офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных и ретинобластомой, новые технологические и методологические решения, дискуссионные вопросы и перспективы развития отражены в материалах конференции.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, ретинобластома, диагностика, лечение, лазеркоагуляция сетчатки

Для цитирования: Материалы научно-практической конференции «Ретинопатия недоношенных и ретинобластома». Российский офтальмологический журнал. 2019; 12(3): 58-75. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-58-75

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Retinopathy of prematurity and retinoblastoma: materials of the scientific and practical conference

On April 4–5, 2019, the Russian Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases held a scientific and practical conference with international participation «Retinopathy of prematurity and retinoblastoma 2019». The conference, which became a platform for discussion of the most acute and burning issues of pediatric ophthalmology, was a great success. The proceedings reflect the state-of-the-art in the treatment of infants and children with retinopathy of prematurity and retinoblastoma, new technical and methodological solutions, controversial issues, and future prospects.

Keywords: retinopathy of prematurity, retinoblastoma, diagnosis, treatment, retinal laser photocoagulation

For citation: Retinopathy of prematurity and retinoblastoma: materials of a scientific and practical conference. Russian ophthalmological journal. 2019; 12(3): 58-75 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-58-75

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Ретинопатия недоношенных сегодня, текущие задачи

Л.А. Катаргина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская,
д. 14/19
katargina@igb.ru

Современный этап характеризуется существенным улучшением системы выхаживания недоношенных и внедрением технологий выявления, мониторинга и лечения ретинопатии недоношенных (РН). Это привело, с одной стороны, к снижению частоты и тяжести заболевания у недоношенных с массой тела при рождении более 1000 г и гестационным возрастом свыше 27 нед, но с другой стороны, существенно возросло число детей с экстремально низкой массой тела при рождении и ранними сроками гестации (22–27 нед), что сопровождается возрастанием количества случаев тяжелого и атипичного течения РН, резистентных к традиционной терапии и сопровождающихся неблагоприятными исходами. В связи с этим представляется актуальным и необходимым изучение особенностей патогенеза и течения РН у детей, рожденных на ранних сроках гестации; разработка новых подходов к тактике лечения РН (включая сроки лечения, применение медикаментозных препаратов, целесообразность и сроки проведения лазеркоагуляции при РН 1 зоны и др.). Малая востребованность лазерной абляции сетчатки в группах детей, включенных в скрининг по РН (8–12%), а также развитие отсроченных рецидивов заболевания при тяжелых формах РН, особенно в случаях применения антиангиогенной терапии, требуют пересмотра системы выявления и мониторинга недоношенных, внедрения телемедицинских технологий, оптимизации тактики наблюдения.

Ретинопатия недоношенных: итоги 5-летнего лазерного лечения

И.Г. Анохина¹, О.В. Фролова²

¹ ГАУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой», 650066, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22в

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», 650066, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22а
inna2673@mail.ru

«Золотым стандартом» лечения активной ретинопатии недоношенных (РН) является лазерная коагуляция (ЛК) аваскулярных зон сетчатки. Цель исследования — проанализировать результаты ла-

зерного лечения РН. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, находившихся на выхаживании в четырех учреждениях Кемеровской области с диагнозом РН за пятилетний период. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 442н от 25 октября 2012 г. в регионе утверждено положение о тактике ведения новорожденных групп риска, разработана маршрутизация пациентов данной группы. В рамках консультативного направления велась работа по сопровождению детей с использованием телемедицины. ЛК аваскулярных зон сетчатки проводилась инфракрасным диодным лазером (длина волны 810 нм) транспупиллярным методом под контролем налобного бинокулярного офтальмоскопа. За 5 лет проведено 189 операций 152 пациентам со сроком гестации 31 нед и менее. **Результаты.** Эффективность лазерного лечения стадийных форм РН составила 100%. Отслойка сетчатки развивалась у детей с задней агрессивной РН и РН 1-й зоны. При данных формах ЛК проводилась в более ранние сроки (на 33–35-й неделе постконцептуального возраста), использовалась методика «сливной» ЛК. При необходимости проводились повторные коагуляции до уменьшения активности процесса. Индуцированный регресс достигнут у 126 детей из 152 прооперированных. Все дети с индуцированным регрессом имеют предметное зрение. Пациенты с IV–V стадиями РН, где лазерное лечение было неэффективным, консультированы витроретинальными хирургами федеральных клиник. **Заключение.** Проведение скрининга недоношенных в профильных клиниках позволило своевременно выявить заболевание, провести лечение детей с РН I типа и достоверно уменьшить число инвалидов по зрению.

Лечебная тактика при осложнениях рубцовой фазы ретинопатии недоношенных

О.В. Дискаленко¹, О.А. Коникина^{1, 2}, М.В. Гайдар¹, Е.С. Петрова¹

¹ ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница»
Минздрава России, 195009, Санкт-Петербург,
ул. Комсомола, д. 6

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2
olgakonikova@gmail.com

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость пожизненного регулярного наблюдения лиц с ретинопатией недоношенных (РН) в анамнезе. **Цель** работы — систематизировать проявления, оценить эффективность и причины

неудач в лечении поздних витреоретинальных осложнений РН. **Материал и методы.** Отдаленные витреоретинальные осложнения рубцового периода РН проанализированы по данным обращаемости в отделение микрохирургии в 2013–2017 гг. 39 пациентов (43 глаза) с благоприятным анатомическим и функциональным исходом активной фазы РН, стабилизация заболевания с сохранением зрительных функций составила не менее 5 лет. **Результаты.** Наиболее часто в рубцовую фазу РН встречались поздняя тракционная, тракционно-регматогенная отслойка сетчатки (69,8%), спонтанный гемофтальм (16,3%), рецидив неоваскуляризации, экссудативная витреоретинопатия (13,9%). В 18 случаях (60,0%) отслойка сетчатки осложняла течение II–III стадии, в 5 (16,7%, $p < 0,05$) — IVa стадии и 7 — IVб стадии в рубцовый период РН (23,3%). Этапное комбинированное экстрасклеральное и внутриглазное оперативное вмешательство было наиболее эффективным с позиции анатомического результата лечения отслойки сетчатки в рубцовый период РН (80,0% $p \leq 0,05$). К факторам неблагоприятного прогноза поздней отслойки сетчатки в рубцовую фазу РН можно отнести выраженную ригидность сетчатки, гигантские разрывы в ее центральных отделах, реактивацию фиброваскулярной, в том числе передней, пролиферации. **Заключение.** Поздние угрожающие утратой зрительных функций витреоретинальные осложнения могут сопровождать любую стадию рубцового периода РН. Их лечение является сложной и не всегда решаемой с позиции современных возможностей витреоретинальной хирургии задачей.

Анти-VEGF терапия активной ретинопатии недоношенных

Л.А. Катаргина, Е.Н. Демченко

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
katargina@igb.ru

Большинство исследователей применяют анти-VEGF препараты в качестве терапии первой линии при I типе ретинопатии недоношенных (РН), при задней агрессивной ретинопатии (ЗАРН), при ригидном зрачке и неполной прозрачности глазных сред, при невозможности проведения длительного наркоза, необходимого для лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС), а также при прогрессировании РН после адекватно проведенной ЛКС. После введения анти-VEGF препарата возможна реактивация заболевания (0–39%). **Результаты.** У пациентов с РН, наблюдаемых нами после анти-VEGF терапии, рецидивы отмечены в 37% случаев. Часто клиническим предвестником рецидива является очень медленная

васкуляризация глазного дна или остановка роста сосудов сетчатки к периферии. При реактивации отмечается возвращение сосудистой активности по типу плюс-болезни, сопровождающейся развитием неоваскуляризации. Рецидивы чаще наблюдаются при ЗАРН (частота рецидивов — до 75%) и при исходной локализации процесса в 1-й зоне. Наиболее часто реактивация после анти-VEGF терапии отмечается в 45–55 нед постконцептуального возраста (ПКВ), реже в 61–69 нед. Из-за возможности развития рецидива в отдаленные сроки целесообразно проводить регулярные осмотры детей после анти-VEGF терапии до полной васкуляризации сетчатки или при ее отсутствии до 70–80 нед. Мы придерживаемся следующей схемы наблюдения при продолжающейся васкуляризации сетчатки: до 50 недель ПКВ — еженедельно, 50–60 недель — 1 раз в две недели, после 60 нед — 1 раз в три недели. При остановке роста сосудов или появлении сосудистой активности необходимы еженедельные осмотры. **Заключение.** Считаем, что нужно проводить дополнительное лечение в случае развития рецидива РН в 1-й зоне при длительном отсутствии роста сосудов к периферии и появлении сосудистой активности без формирования демаркации с аваскулярной сетчаткой, при наличии сосудистой активности и формировании демаркации, а также при появлении экстраретинальной пролиферации; при развитии рецидива во 2-й зоне — при остановке роста сосудов, высокой сосудистой активности и формировании демаркации на границе с аваскулярной сетчаткой, а также при появлении экстраретинальной пролиферации; в 3-й зоне — лишь при появлении экстраретинальной пролиферации. Проведение профилактической лазеркоагуляции вне рецидива показано при обширных остаточных аваскулярных 1 и 2-й зон.

Оптическая когерентная томография: диагностическая и прогностическая значимость метода в мониторинге ретинопатии недоношенных

Л.А. Катаргина, Н.А. Осипова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
katargina@igb.ru

Оптическая когерентная томография (ОКТ) обладает широкими возможностями в оценке и мониторинге состояния сетчатки как при активной, так и при рубцовой ретинопатии недоношенных (РН). В активную фазу РН ОКТ позволяет выявлять такие нередко субклинические состояния, как

кистовидный макулярный отек, ретиношизис, преретинальная фиброваскулярная ткань при задней агрессивной РН, эпиретинальные мембраны, а также точно локализовать границу отслойки сетчатки по отношению к фовеа, что имеет несомненное прогностическое значение. В рубцовую фазу РН с помощью ОКТ определен ряд особенностей строения центральной зоны сетчатки у детей с благоприятными исходами заболевания (I–III стадия): персистенция внутренних слоев сетчатки в области фовеолярной ямки, снижение глубины фовеолярной депрессии, увеличение параметров толщины макулярной зоны, истончение слоя фоторецепторов. Установлено, что при РН I и II степени отмечается более позднее, чем в норме, формирование макулы и что на данный процесс оказывает влияние ранняя некорректированная аметропия, а также проведенное в активной фазе заболевания лечение. Получены данные о том, что для III–IV стадии рубцовой РН характерно смещение сосудистой сети во внутренние слои сетчатки с тенденцией к экстраретинальному росту и установлена взаимосвязь степени этого смещения с частотой развития поздних осложнений (ретиношизиса, разрывов и отслойки сетчатки), что имеет важное значение в выработке тактики наблюдения и лечения таких пациентов. Проведение ОКТ-ангиографии выявило новые потенциально патогенетически значимые особенности структуры микрососудистого русла макулярной зоны сетчатки при РН, что представляет несомненный научный интерес. Показано, что фовеолярная аваскулярная зона не определяется в довольно большом проценте случаев детей с РН или значительно уменьшена по сравнению с группой доношенных сверстников, одновременно с этим фовеолярная плотность сосудистой сети поверхностного и глубокого капиллярных сплетений сетчатки снижена по сравнению с доношенными детьми того же возраста. Однако широкого практического применения при обследовании детей с РН ОКТ-ангиография в настоящее время не имеет и необходимость активного ее внедрения в клиническую практику пока не нашла обоснования.

Результаты хирургического лечения ретинопатии недоношенных

Е.И. Клешенко, И.В. Сидорова, Ю.Н. Антипова, Э.К. Аكوпова, А.А. Сергиенко, Т.В. Колобов, Р.В. Иванова, Н.В. Максимова

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»
350007, Краснодар, площадь Победы, д. 1
eyesurg@mail.ru

Цель работы — оценить результаты хирургического лечения ретинопатии недоношенных (РН)

в глазном отделении ДККБ Краснодара в 2018 г. **Материал и методы.** Недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2000 г и сроком гестации до 34 нед обследовались офтальмологами перинатальных центров начиная с 4-й недели после рождения. В стационаре проводился детальный осмотр и уточнение диагноза с видеорегистрацией глазного дна с помощью широкопольной педиатрической цифровой видеокамеры RetCam-II. Лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки выполнялась лазером ZEISS TRION. На IV–V стадии проводилась витрэктомия и лентивитрэктомия на витреотоме DORC. **Результаты.** В 2018 г. пролечено 78 детей (156 глаз) с РН, с массой тела при рождении 429–1700 г, рожденных в сроки гестации от 23 до 34 нед, заболевших в 2015–2017 гг. 73 детям (151 глаз, 96,8%) произведена первичная транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС), 2 (1,28%) — первичные витрэктомии при РН IVa–IVб, 1 (0,64%) — первичная лентивитрэктомия при РН V стадии, 2 (1,28%) — этапные витрэктомии при РН V стадии. После лазерной ретинопексии стабилизация процесса наступила на 137 (90,7%) глазах, сохранилась вазопродлиферативная активность и потребовались 2 (1,3%) повторные лазерные ретинопексии, продолжилось прогрессирование РН в IVa–IVб стадию на 12 (8%) глазах, у 11 пациентов проведены ранние витрэктомии, после которых состояние сетчатки стабилизировалось. **Заключение.** При активном выявлении РН и своевременно проведенном лечении удалось предотвратить развитие рубцовых стадий в 87,8% случаев в общей группе детей с РН. У глубоко недоношенных детей отмечается возможность перехода РН в рубцовые стадии, несмотря на проведенную ЛКС.

Определение стадии ретинопатии недоношенных на основе фрактальной размерности сосудистой сети сетчатки

М.А. Ковалевская¹, О.В. Донкарева¹, Т.А. Аванесова¹, С.О. Милюткина¹, Н.А. Пономарева¹, О.А. Перерва²

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, 394036, Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10

² ФГБАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 2
ipkovalevskaya@gmail.com

Цель работы — повысить точность определения стадии ретинопатии недоношенных (РН) по данным анализа изображений, полученных с помощью телемедицинской ретинальной камеры. **Материал и**

методы. Обследованы 281 (562 глаза) недоношенных в гестационном возрасте 26–38 нед с массой тела при рождении 500–2980 г: 1-я группа — 152 пациента (304 глаза) с I стадией РН, 2-я группа — 45 пациентов (90 глаз) с РН II стадии, 3-я группа — 8 (16 глаз) пациентов с РН III стадии, 4-я группа — 9 пациентов (18 глаз) с РН IV и V стадий, 5-я группа — 7 пациентов (14 глаз) с задней агрессивной РН (ЗАРН); 6-я группа — 60 пациентов (120 глаз) с незрелостью сетчатки. Всем пациентам проводилось обследование с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа OMEGA-500 и цифровой педиатрической ретинальной камеры Ret Cam-Shuttle (Clarity Medical Systems, США). 13 недоношенным (26 глаз) выполнена видеосъемка и 268 больным (531 глаз) — покадровая съемка. Моделировалось широкопольное изображение сетчатки с определением фрактальной размерности сосудов (ФРС) методом box-counting. **Результаты.** Для точной локализации макулы при РН использовали алгоритмы поиска макулы с помощью компьютерной морфометрии при визуализации диска зрительного нерва (М.А. Ковалевская и соавт., 2017). Проведена оценка ФРС широкопольного изображения методом box-counting на основе сложности контура изображения сосудистой сети. На основании полученного значения ФРС установлена стадия РН: 1,2–1,3 — РН I стадии, 1,31–1,4 — РН II стадии, 1,41–1,5 — РН III стадии, 1,51–1,7 — ЗАРН, 1,0–1,2 — незрелость сетчатки, РН IV и V стадий — данные ФРС недостоверны из-за отслойки сетчатки. **Заключение.** Моделирование стоп-кадров из видеосъемки путем наложения изображений глазного дна позволяет применять широкопольную диагностику изменений сетчатки для получения объемного представления о РН. Фрактальная размерность сосудистой сети сетчатки отражает преобладающую стадию РН и выявляет прогрессирование РН.

Особенности регионарной и магистральной гемодинамики у детей с рубцовой ретинопатией недоношенных

Л.В. Коголева, Н.Ш. Кокоева, К.А. Рамазанова, В.В. Васильченко

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19 kogoleva@mail.ru

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопролиферативное заболевание глаз, в основе которого лежит нарушение нормального ангио- и васкулогенеза сетчатки вследствие преждевременного рождения ребенка. Изучение состояния гемодинамики

при РН является актуальной и важной задачей. **Цель работы** — изучить особенности глазного кровотока и гемодинамики в магистральных артериях головы и шеи у пациентов с разной стадией рубцовой РН. **Материал и методы.** Обследовано 39 пациентов (48 глаз) с рубцовой РН разной степени в возрасте 7–17 лет. Помимо стандартных методов, обследование включало метод ультразвуковой доплерографии в режиме ЦДК на приборе VOLUSON E8 (General Electric). Регистрировали линейную скорость кровотока $V_{\text{сist}}$ и вазорезистентность RI в центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), глазной артерии (ГА), задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), а также в брахиоцефальных сосудах — позвоночных артериях (ПА) и сосудах головного мозга: средней мозговой артерии (СМА), внутренней сонной артерии (ВСА). **Результаты.** По мере прогрессирования РН отмечалось снижение $V_{\text{сist}}$ в ЦАС (с 8,68 см/с при I стадии РН до 8,14 см/с при V стадии) и в ЗКЦА (с 8,13 до 6,6 см/с). Индекс периферического сопротивления в ЦАС, напротив, увеличивался с 0,70 при РН I стадии до 0,89 при V стадии, в то время как RI в ЗКЦА существенно не менялась. Статистически значимой разницы в показателях $V_{\text{сist}}$ в ПА, СМА и ВСА при разной степени рубцовой РН и при различной остроте зрения на нашем материале не выявлено. Признаков затруднения оттока венозной крови из полости черепа не выявлено. Изменения ПА в виде деформаций, гипоплазии, экстравазальной компрессии, непрямолинейного хода и ангиодистонии по гипотоническому типу, выявленные в 41% случаев, не являлись гемодинамически значимыми и не оказывали влияния на регионарный кровоток. **Заключение.** Выявленные нарушения линейной скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА у детей с РН свидетельствуют о возможной роли регионарной гемодинамики в патогенезе нарушений зрения. Достоверной взаимосвязи магистрального и регионарного кровотока на нашем материале не выявлено, что требует дальнейших исследований.

Клинический случай наследования ретинобластомы

В.И. Лебедев, Т.В. Бильчич

КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница», 656002, Алтайский край, Барнаул, ул. Советская, д. 8 sibvil@bk.ru

В диагностический отдел КГБУЗ «Алтайской краевой офтальмологической больницы» на консультативный прием обратилась мама с ребенком 2 лет с жалобами на свечение зрачка справа. До этого к офтальмологу она не обращалась и считала ребенка здоровым. При обследовании ребенка

диагностирована бинокулярная ретинобластома, правый глаз группа Д, левый глаз группа В. Из анамнеза выявлено, что у отца ребенка анофтальм слева, точная причина неизвестна. Отец воспитывался бабушкой, она скрыла от своего внука, что ему в детстве удалили глаз по поводу монокулярной ретинобластомы слева. Ребенка направляют в МНИИ ГБ им. Гельмгольца для консультации и определения дальнейшей тактики ведения. Произведена энуклеация правого глаза, гистологически выявлена ретроламнарная инвазия диска зрительного нерва. Пациент направлен в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где было проведено исследование спинномозговой жидкости (без патологий), рекомендовано проведение системной химиотерапии препаратами второй линии и лучевая терапия на область орбиты справа. Учитывая характер поражения левого глаза, рекомендовано проведения ИАХТ. После проведения ИАХТ выявлена слабopоложительная динамика опухолевых образований левого глаза. Решено провести диод-лазерную транспупиллярную термотерапию трех опухолевых очагов. Основной четвертый парамакулярный очаг наблюдали в динамике с целью сохранения зрительных функций единственного глаза. В настоящий момент ребенок находится под наблюдением в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2 раза в год. Каждые 3 мес проходит обследование в диагностическом отделе Алтайской краевой офтальмологической больницы. В этой же семье рожден еще один ребенок, однополый. Ребенок находится в группе риска по ретинобластоме, каждые 4 мес в течение 2 лет проходит обследование в диагностическом отделе Алтайской краевой офтальмологической больницы.

Случай задней агрессивной ретинопатии недоношенных у ребенка с врожденной хирургической патологией

В.И. Лебедев¹, Ю.В. Миллер², М.В. Ожерельева², Н.Н. Шаманская²

¹ КГБУЗ «Алтайская краевая офтальмологическая больница» 656002, Алтайский край, Барнаул, ул. Советская, д. 8

² КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница» 656019, Алтайский край, Барнаул, ул. Гущина, д. 179
sibvii@bk.ru

В 2018 г. в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей в Алтайской краевой офтальмологической больнице имели место два случая задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) у детей со сроком гестации 33–34 нед, масса при рождении составила 1840 и 1890 г. Оба ребенка

имели врожденную хирургическую и неврологическую патологию и были переведены из хирургического отделения больницы после оперативного вмешательства. У одного ребенка был поставлен диагноз «Постгипоксическая перфоративная язва желудка, состояние после оперативного лечения. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза тяжелой степени, ВЖК I ст., восстановительный период. Перивентрикулярная ишемия, двусторонние субэпидемальные кисты. Синдром ВЧГ. Ранняя анемия недоношенного тяжелой степени, субкомпенсация. Постнатальная гипотрофия I ст. ЗАРН. Угроза тугоухости». У второго ребенка (ребенок из двойни) диагноз «Множественные врожденные пороки развития (ВПР). ВПР ЖКТ — высокая атрезия прямой кишки и ануса, состояние после оперативного лечения, формирование колостомы. Врожденный порок сердца — ДМПП с лево-правым сбросом, НК I ст. ВПР МВС — мегауретер слева с нарушением оттока мочи, ПН 0 ст. Инвазивный кандидоз, вызванный *Candida albicans*, кандидемия, кандидоз мочевыводящей системы. Ранняя анемия недоношенного тяжелой степени, субкомпенсация. Постнатальная гипотрофия I ст. ЗАРН. Угроза тугоухости». У обоих детей имела место выраженная постнатальная гипоксия, которая поддерживалась тяжелой соматической патологией. В связи с этим развилась ЗАРН, которая не характерна для детей с таким сроком гестации. Заболевание ЗАРН у обоих детей диагностировано на сроке постконцептуального возраста 37–38 нед. Взяты на оперативное лечение в течение 48 ч после выявления заболевания. Успешно прооперированы, послеоперационный период протекал гладко, дети выписаны домой с последующим наблюдением в кабинете катамнеза по РН.

Сравнительный анализ состояния глаз недоношенных детей, перенесших ретинопатию, и без ретинопатии

О.В. Мамаева, И.Л. Доркина

ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», 625048, Тюмень ул. Холодильная, д. 118/1
oofd@med-to.ru

Ретинопатия недоношенных (РН) — витреоретинальное заболевание глаз, развивающееся у глубоко недоношенных детей. Осложнения и отдаленные последствия РН происходят в сенситивный период жизни ребенка и оказывают влияние на формирование зрительных функций, обуславливая медицинскую и социальную значимость данной патологии. Цель работы — изучить нозологическую структуру

и частоту возникновения патологии органа зрения в различных группах — в группе детей без клинических проявлений РН и с развившейся РН. **Материал и методы.** Проведен анализ 132 амбулаторных карт недоношенных детей. Все дети родились преждевременно на 23–35-й неделе гестации с массой тела 598–2627 г. Дети разделены на три группы: 1-я — 55 детей из группы риска развития РН (средний срок гестации 31,5 нед, средняя масса тела при рождении 1803,5 г); 2-я — 27 детей с регрессивной РН (средний срок гестации 28,5 нед, масса 1329 г); 3-я — 50 детей с рубцовой РН (средний гестационный возраст 28,5 нед, масса 1298 г). 23 пациентам из 3-й группы произведена лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки, 3 пациентам из той же группы — левитришwartэктомия. **Результаты.** В 1 и 2-й группах пациентов с миопией не было, в 3-й группе выявлено 11 детей с миопией (22% от общего числа детей 3 группы). Астигматизм отмечен у одного (1,8%) ребенка 1-й группы, у 5 (18,5%) детей 2-й и у 5 (10%) детей 3-й группы. Косоглазие диагностировано со следующей частотой: 1-я группа — один (1,8%) ребенок, 2-я группа — 6 (22,2%) детей, 3-я группа — 13 (26%). В 1-й группе детей с частичной атрофией зрительного нерва не выявлено, во 2-й группе диагностирован один (3,7%) случай, в 3-й группе — 9 (18%). У 4 детей 3-й группы выявлена отслойка сетчатки, что составило 8% от общего числа детей группы. Врожденная глаукома выявлена у одного (2%) ребенка 3-й группы. На группу инвалидности оформлены дети из 2 и 3-й группы: 2 (7,4%) ребенка из 2-й группы и 12 (24%) детей из 3-й. **Заключение.** В группах детей с РН чаще встречаются аномалии рефракции, косоглазие, частичная атрофия зрительного нерва в сравнении с группой риска развития РН. В группе детей с рубцовой ретинопатией перечисленная патология выявляется чаще, чем у детей с регрессивной РН, что связано с более глубокой недоношенностью и более выраженной соматической отягощенностью. Перечисленная патология чаще является инвалидизирующей у детей с РН.

Морфометрические особенности строения макулярной области у детей со II стадией рубцовой ретинопатии недоношенных

М.В. Пшеничнов, О.В. Коленко

Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 680033, Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211
naukakhvmntk@mail.ru

Вторая стадия рубцовой ретинопатии недоношенных (РН) наиболее частый исход после ла-

зерной коагуляции сетчатки (ЛКС) при пороговой активной РН. **Цель работы** — оценить морфометрические показатели макулярной области у детей со II стадией рубцовой РН в отдаленном периоде после перенесенной ЛКС по поводу пороговой РН. **Материал и методы.** Отобраны 18 детей (35 глаз) со II стадией рубцовой РН, которым в 2008–2009 гг. была выполнена ЛКС при РН. Критерий отбора — отсутствие тракционных изменений в макулярной области (основная группа). В 2017 г. всем проводили оптическую когерентную томографию («Cirrus HD 5000», протокол «Macular cube 512×128»). Оценивали толщину сетчатки в макулярной карте ETDRS. Контрольную группу составили 17 детей (34 глаза) сопоставимого возраста и пола с дисбинокулярной амблиопией слабой и средней степени. **Результаты.** Выявлена общая тенденция к уменьшению толщины сетчатки во всех секторах макулярной карты в группе прооперированных с РН, статистически достоверная разница ($p \leq 0,01$) была получена во внутренних височном ($282,2 \pm 36,1$ против $312,1 \pm 11,5$ мкм) и верхнем ($301,1 \pm 18,9$ против $321,5 \pm 11,6$ мкм) секторах. Исключением из общей тенденции уменьшения толщины сетчатки в группе детей, перенесших ЛКС по поводу пороговых стадий РН, стало увеличение толщины сетчатки в области фовеа относительно группы сравнения ($279,5 \pm 17,9$ против $239,2 \pm 9,2$ мкм соответственно), что связано с изменением профиля интерфейса в сторону сглаживания фовеолярной ямки без эпиретинальных мембран и уплотнения внутренней пограничной мембраны, толщина слоя фоторецепторов была сопоставима с контролем. На наш взгляд, единственным механизмом сглаживания фовеолярной ямки и увеличения толщины сетчатки в фовеа у детей основной группы является равномерное тангенциальное натяжение сетчатки в сторону периферии из-за большого объема ранее выполненной ЛКС. **Заключение.** Морфометрическими особенностями сетчатки детей со II стадией рубцовой РН, перенесших ЛКС, является статистически достоверное увеличение толщины сетчатки в фовеа ($279,5 \pm 17,9$ против $239,2 \pm 9,2$ мкм соответственно) и равномерное уменьшение толщины сетчатки в других секторах макулярной карты.

Результаты мониторинга ретинопатии недоношенных на современном этапе

А.М. Ревта

ГАУЗ АО «Архангельская клиническая офтальмологическая больница», Архангельск
andrejrevta@yandex.ru

Проблема ретинопатии недоношенных (РН) особенно актуальна на современном этапе, в условиях, когда постоянно увеличивается количество

выживших глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и критически низкой массой тела при рождении. **Материал и методы.** За период 2012–2018 гг. на базе отделений патологии новорожденных и недоношенных детей Архангельского перинатального центра и Архангельской детской клинической больницы обследовано 1873 недоношенных ребенка со сроком гестации от 23 до 34 недель и массой тела при рождении от 490 до 2400 г. Динамическое обследование проводили в декретированные сроки с помощью ретинальной педиатрической камеры и методом обратной бинокулярной офтальмоскопии. При достижении пороговой стадии РН выполняли транссклеральную или транспупиллярную лазеркоагуляцию сетчатки. Использовали диодные лазеры с длиной волны 810 и 532 нм. **Результаты.** РН была диагностирована у 493 (26,3%) детей, наибольшая заболеваемость отмечена среди глубоконедоношенных со сроком гестации менее 29 нед (73,9%) и массой тела при рождении менее 1000 г (78,1%). Среди детей со сроком гестации 29–31 нед частота РН составила 30,4%, у более зрелых детей — 3,6%. У 343 (69,6%) детей РН самостоятельно регрессировала на ранних стадиях. В пороговую стадию РН 140 детям была выполнена лазеркоагуляция сетчатки. Эффективность транссклеральной лазеркоагуляции составила 87,9%, транспупиллярной — 96,4%. Прогрессирование РН до IV–V стадии зафиксировано у 17 (3,5%) младенцев. Причиной неблагоприятных исходов РН явилась задняя агрессивная форма РН, которая в общей сложности была зафиксирована у 8% больных. **Заключение.** Заболеваемость РН в Архангельской области остается высокой за счет увеличения числа выживших детей с критически низкой массой тела. В то же время РН продолжает регистрироваться и среди относительно зрелых младенцев со сроком гестации 32–34 нед, что пока не позволяет ограничить возрастные рамки мониторинга ретинопатии.

«Псевдоретинобластомы» у детей

С.В. Саакян, Л.А. Катаргина, Р.А. Ташков,
Е.В. Денисова, Г.И. Кричевская, Е.Б. Мякошина
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19
svsaakyan@yandex.ru

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, клиническая картина которой не всегда однозначна, что требует дифференцированного подхода к ее диагностике. **Цель работы** — изучить особенности и частоту выявления «псевдоретинобластом» у детей по данным «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца». **Материал и методы.**

Проведен анализ частоты выявления «псевдоретинобластом» у детей в возрасте $38 \pm 1,2$ мес, обратившихся в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца с 2008 по 2018 г. с диагнозом «ретинобластома». После исключения метастатической болезни детям в условиях медикаментозного сна с максимальным медикаментозным мидриазом проводили Ret Cam, ультразвуковое исследование (УЗИ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и анализ инфекционного статуса. **Результаты.** Среди 700 пациентов, обратившихся с диагнозом «ретинобластома» у 210 (30%) выявлены заболевания, имитирующие ее: ретинит Коатса — 60 (28,6%), увеиты различной этиологии — 52 (24,8%), отслойка сетчатки — 21 (10%), астроцитарная гамартома сетчатки — 24 (11,4%), комбинированная гамартома сетчатки и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) — 21 (10%), врожденная катаракта — 17 (8,1%), ретинопатия недоношенных — 10 (4,8%), врожденная аномалия ДЗН (синдром «вьюнка») — 5 (2,3%). Ret Cam позволял осмотреть глазное дно до крайней периферии и заподозрить псевдоопухолевое поражение. УЗИ применяли при врожденной катаракте, вызывающей, как и РБ, симптом «свечения зрачка», и других заболеваниях, особенно при непрозрачности оптических сред. При небольших проминированных фокусах проводили ОКТ для выявления гранулематозных хориоретинитов, астроцитарных гамартом сетчатки и начальной РБ. Анализ инфекционного статуса использовали в диагностике воспалительных гранулем, при которых, в отличие от опухоли, определяли токсокару канис и внутриутробные герпес-вирусные инфекции. **Заключение.** Наиболее часто встречаемыми «псевдоретинобластомами» являются ретинит Коатса и врожденные увеиты различной этиологии. Обязательный осмотр детей с максимальным медикаментозным мидриазом с использованием комплексного диагностического подхода позволит повысить процент верной диагностики РБ.

Оптическая когерентная томография в ранней диагностике и мониторинге органосохранного лечения детей с ретинобластомой

С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Д.М. Исмаилова
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19
svsaakyan@yandex.ru

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки у детей, комплексная диагностика которой включает оптическую когерентную томо-

графию (ОКТ). **Цель работы** — показать значимость метода ОКТ в ранней диагностике и мониторинге органосохранного лечения детей с РБ. **Материал и методы.** С 2010 по 2018 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» обследовали и пролечили 450 детей (939 глаз) с РБ в возрасте в среднем $11 \pm 2,7$ мес. После исключения генерализации опухоли в специализированном стационаре осуществляли Ret Cam III, ультразвуковое исследование, ОКТ на приборе SOCT Sorernicus, 4.2 (Польша) в условиях медикаментозного сна с максимальным медикаментозным мидриазом. **Результаты.** ОКТ эндофитного роста ретинобластомы — гомогенная ткань во внутренних ретинальных слоях с ровной внутренней поверхностью и плотными гиперрефлексивными точечными очагами кальцинации с эффектом тени. ОКТ экзофитного роста — отграниченная гиперрефлексивная гомогенная ткань в наружных слоях сетчатки, истончение внутренних слоев сетчатки над новообразованием, отслойка нейроретини в сопредельных зонах. На разных этапах лечения ОКТ хориоретинального рубца истонченная плоская гиперрефлексивная полоса, замещающая все слои сетчатки. ОКТ кальцината — высокорефлексивная неровная поверхность с эффектом тени. ОКТ остаточной опухоли при формирующемся рубце — элевация, гомогенность, гиперрефлексивность и утолщение томографического среза в зоне опухолевого узла, по периферии — плоская гиперрефлексивная полоса. ОКТ зон скрытого роста РБ — гиперрефлексивная ткань в наружных ретинальных слоях, расслаивающая сетчатку. **Заключение.** Включение в комплекс диагностических мероприятий метода ОКТ дало возможность проводить морфометрические исследования ранней стадии РБ с выявлением характера роста и осуществлять мониторинг эффективности органосохранного лечения.

Современная стратегия комбинированного органосохранного лечения детей с ретинобластомой

С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, Р.А. Ташков,
О.А. Иванова, В.Р. Алиханова, Е.Б. Мякошина

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
svsaakyan@yandex.ru

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, частота выявления которой составляет 1:11000–20000 живых новорожденных, требующая обязательного комбинированного лечения. **Цель**

работы — оценить эффективность комбинированного органосохранного лечения РБ. **Материал и методы.** В отделе офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца пролечено 485 детей с РБ в возрасте от 5 мес до 5 лет (в среднем 21 ± 8 мес) с 2010 по 2018 г. **Результаты.** Комбинированное лечение РБ проводили только в специализированном центре. Выбор тактики лечения осуществлялся в зависимости от стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста, моно- и бинокулярности поражения и включал ликвидационные (энуклеацию) и органосохранные методы. Применялась системная и локальная (суперселективная интраартериальная (СИАХТ) и интравитреальная (ИВХТ)) химиотерапия и фокальное лечение (брахитерапия, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция). Протокол лечения детей с РБ групп А, В включал 3 курса двухкомпонентной системной химиотерапии с карбоплатином + винкристином с обязательным использованием одного из методов фокальной терапии (ФокТ). При РБ групп С, Д использовали трехкомпонентную системную химиотерапию с винкристином + этопозидом + карбоплатином и локальную (СИАХТ с и без ИВХТ) химиотерапию с мелфаланом в комбинации с ФокТ. Лечение группы Е включало энуклеацию с коррекцией дальнейшего лечения в зависимости от патоморфологического исследования. Бессобытийная выживаемость составила не меньше 80%. **Заключение.** РБ более не является инкурабельным заболеванием. Залогом успеха лечения является ранняя диагностика и многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной химиотерапии, локальных хирургических и химиотерапевтических методов на опухолевые очаги. Это позволяет сохранить не только жизнь ребенка, но и орган зрения.

Комплексная диагностика ретинобластомы у детей

С.В. Саакян, Р.А. Ташков, Е.Б. Мякошина,
О.А. Иванова, В.Р. Алиханова, М.В. Зуева,
И.В. Цапенко

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, 105062, Москва,
ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19
svsaakyan@yandex.ru

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения, частота ее выявления составляет 1:11000–20000 живых новорожденных, диагностика которой является комплексной. **Цель работы** — оценить значимость методов диагностики РБ. **Материал и методы.** В отделе офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца обследовано 485 детей с РБ в возрасте от 5 мес до 5 лет

(в среднем 21 ± 8 мес) в период с 2010 по 2018 г. После исключения системного поражения (с проведением МРТ орбит и головного мозга, рентгенографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости) детям в условиях медикаментозного сна с максимальным медикаментозным мидриазом проводили Ret Cam, УЗИ, оптическую когерентную томографию (ОКТ) и электрофизиологические исследования (ЭФИ). **Результаты.** Все методы исследования использовали для установления диагноза РБ, мониторинга и оценки эффективности органосохранного лечения. Ret Cam применяли для визуализации локализации опухоли на глазном дне, УЗИ с целью определения ее размеров, наличия отслойки сетчатки, гемофтальма, ОКТ — для диагностики форм роста начальных РБ (экзофитной, эндофитной), кроме того, в комбинации с ЭФИ (электроретинографией и определением зрительно вызванных потенциалов) для прогнозирования зрительных функций у детей с РБ на фоне и после комбинированного органосохранного лечения. **Заключение.** Комплексная диагностика РБ с включением Ret Cam, УЗИ, ОКТ, ЭФИ является обязательным компонентом стратегии ведения больных с РБ. Она направлена на раннее выявление опухоли, определение стадии заболевания, планирование и мониторинг лечения детей с РБ.

Особенности васкуляризации сетчатки у детей со сроком гестации менее 25 недель

Э.И. Сайдашева^{1, 2}, С.В. Буяновская^{1, 2},
Ф.В. Ковшов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 194291, С.-Петербург, Заневский пр., д. 1/82

² ГБУЗ «Детская городская больница №1», 198205, С.-Петербург, Авангардная ул., д. 14
esaidasheva@mail.ru

Внедрение высоких реанимационных технологий позволяют сохранить жизнь недоношенным детям, рожденным на крайних сроках гестации. Собственный многолетний опыт свидетельствует о необходимости уточнения сроков проведения скрининга, мониторинга ретинопатии недоношенных (РН) с учетом особенностей васкуляризации сетчатки у данной категории пациентов. **Цель работы** — изучить особенности васкуляризации сетчатки у детей с гестационным возрастом (ГВ) 22–24 нед. **Материал и методы.** За период 2014–2018 гг. в отделении реанимации новорожденных выжили 140 младенцев с ГВ 22–24 нед, составившие группу наблюдения. Скрининг, мониторинг РН проводили с помощью Ret Cam3; при подозрении на РН

I типа выполняли флюоресцентную ангиографию (ФАГ). **Результаты.** У 138 (98,6%) младенцев развилась активная РН, включая 66 (47,8%) детей с РН I типа, преимущественно (83,3%) за счет детей с ГВ 22 нед. Первичный скрининг выполняли на 27–30-й неделях постконцептуального возраста (ПКВ) ($28,5 \pm 0,9$ нед), мониторинг осуществляли еженедельно. При осмотре в 27–29 нед ПКВ в 90,5% случаев у исследуемых детей васкуляризована была только 1/2 1-й зоны сетчатки; к 30-й неделе — полная васкуляризация данной зоны отмечена в 73,1% случаев; к 31-й неделе — ретинальные концевые сосуды начинали активно прорастать в зону 2, созревание которой продолжалось до 37 нед. У 38 (58%) детей с подозрением на РН I типа наблюдали остановку васкуляризации сетчатки в пределах зоны 1 на 31-й неделе ПКВ ($31,7 \pm 0,7$ нед), поэтому динамический контроль проводили каждые 3 дня. Данный подход позволил в раннем ПКВ визуализировать патологические изменения архитектоники сосудов сетчатки и объективно с помощью ФАГ подтвердить диагноз: у 18 (47,4%) детей в ПКВ $32,3 \pm 0,9$ нед развилась ЗАРН, у 20 (52,6%) детей в ПКВ $33,5 \pm 2,2$ нед — РН II стадии, плюс-болезнь в зоне 1. **Заключение.** Недоношенные дети с ГВ 22–24 нед требуют персонализированного подхода к определению срока первичного скрининга и интервалов мониторинга РН.

Применение комбинированных глазных капель мидриатического действия для скрининга ретинопатии недоношенных

Э.И. Сайдашева^{1, 2}, С.В. Буяновская^{1, 2},
Ф.В. Ковшов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 194291, С.-Петербург, Заневский пр., д. 1/82

² ГБУЗ «Детская городская больница №1», 198205, С.-Петербург, ул. Авангардная, д. 14
esaidasheva@mail.ru

Выбор глазных капель для достижения адекватного мидриаза на фоне минимальных побочных эффектов для скрининга ретинопатии недоношенных (РН) является актуальным. **Цель работы** — оценить клиническую эффективность и переносимость комбинированных глазных капель мидриатического действия Феникамид у недоношенных младенцев. **Материал и методы.** Под наблюдением были 50 (100 глаз) детей в возрасте от 1 дня до 3 мес (в среднем $38,2 \pm 32,2$ дня). Пациенты распределены на две группы в зависимости от гестационного возраста (ГВ): группу 1 составили 25 недоношенных ребенка с ГВ 28–36 нед, группу 2 — 25 глубоко недоношенных

детей с ГВ 22–27 нед. Для достижения мидриаза однократно по 1 капле инстиллировали комбинированное лекарственное средство Феникамид (5% фенилэфрин и 0,8% тропикамид). Наблюдали динамику изменения диаметра зрачка в течение 4 ч в каждой группе пациентов и фиксировали побочные эффекты препарата в течение 24 ч. С помощью педиатрической ретиальной камеры RetCam 3 оценивали качество визуализации глазного дна. **Результаты.** Максимальное расширение зрачка (в среднем $6,3 \pm 0,4$ мм) достигалось в среднем к 60 ± 14 минуте после закапывания, сохранялось в течение часа и возвращалось к исходному уровню через 4 ч. Мидриаз варьировал от 5,9 мм у пациентов группы 2 до 6,6 мм у детей группы 1, позволив в полном объеме и качественно исследовать глазное дно всех пациентов, включая визуализацию периферических зон сетчатки при скрининге РН. Установлено, что побочные эффекты на препарат отсутствовали у 82% (41) детей, отмечены у 18% (9) пациентов, преимущественно в виде кратковременной местной реакции (периорбитальное побледнение кожных покровов за счет спазма сосудов кожи век). **Заключение.** Глазные капли Феникамид являются эффективным мидриатиком с удобным режимом инстилляции, обладают минимальными побочными эффектами и могут быть рекомендованы для широкого применения для скрининга РН.

Прорывные технологии в органосберегающем лечении больных ретинобластомой (селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия)

Ю.А. Серов¹, И.В. Погребняков¹, Т.Л. Ушакова¹, Б.И. Долгушин¹, И.А. Трофимов¹, А.В. Кукушкин¹, Э.Р. Виршке¹, О.В. Горюхова¹, А.А. Яровой², С.В. Саакян³, В.Г. Поляков¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23

² ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а

³ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19 serov010@gmail.com

Современная концепция лечения больных ретинобластомой (РБ) предусматривает не только спасение жизни ребенка, но и сохранение глаза как функционирующего органа. В этой связи пред-

ставляется перспективным изучение возможностей локальной химиотерапии: селективной интраартериальной (СИАХТ) и интравитреальной (ИВХТ) химиотерапии. **Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 110 детей (129 глаз) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «интраокулярная РБ» с 2011 по 2017 г. Все дети/глаза были разделены на две группы: в 1-ю группу пациентов вошли 99 детей (116 глаз), которым СИАХТ ± ИВХТ проводились при недостаточной эффективности ранее проведенного лечения при резистентных формах РБ (n=32) и согласно мультицентровому протоколу лечения РБ групп С и D (n=84). Во 2 группу первичной локальной химиотерапии СИАХТ ± ИВХТ включено 11 пациентов (13 глаз) с первично выявленной РБ, которым первым этапом лечения проводили локальную химиотерапию, включающую СИАХТ ± ИВХТ. **Результаты.** В 1-й группе сохранено 95 из 114 глаз. Сохранность глаз была 94,5% через 1 год, 88,5% — через 2 года, 86,5% — через 3 года, 82,9% — через 4 года и 78,5% — с 4-го по 6-й годы. Срок наблюдения составил $30,3 \pm 16,81$ мес, срок безрецидивного течения — $23,74 \pm 12,45$ мес. Один пациент с двусторонней РБ выбыл из исследования. Во 2-й группе сохранено 11 из 12 глаз; 1 пациент выбыл из исследования ввиду появления второй опухоли другой локализации. Сохранность глаз была 92,3% через 1 и 2 года. Срок наблюдения составил $13,5 \pm 5,3$ мес, срок безрецидивного течения — $9,7 \pm 5,2$ мес. **Заключение.** Исследование продемонстрировало высокую эффективность локальной химиотерапии, с применением перспективных методов органосохраняющего лечения, как в составе комплексной терапии при местно-распространенных и резистентных формах, так и в самостоятельном варианте лечения у детей с первично выявленной РБ.

Отдаленные результаты хирургического лечения детей с невусом конъюнктивы склеры

С.Ю. Соловьева, А.Е. Синеок, Н.А. Ишкулова, И.А. Мальцева, И.В. Евсеева, Н.А. Кузьмичева

ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», 443066, Самара, ул. Запорожская, д. 26 svetlanaysp@mail.ru

Опухоли эпibuльбарной локализации составляют 14,6% от всей опухолевой патологии органа зрения, 52% приходится на невусы конъюнктивы, в 86% невусы встречаются в детском возрасте (С.В. Саакян, О.А. Иванова, 2014). Новообразования конъюнктивы в 99% случаев доброкачественные, 20% от всех диагностированных меланом конъюнктивы развиваются из предшествующего невуса

(С. Shields, Н. Demirci, 2004). **Цель** исследования — проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения невусов конъюнктивы склеры у детей методом эксцизии с использованием аппарата радиоволновой хирургии. **Материал и методы.** Проанализированы амбулаторные карты пациентов с диагнозом невус конъюнктивы склеры с 2011 по 2013 г. **Результаты.** Отдаленные результаты проанализированы у 45 пациентов, из них 31 (69%) пациент с пигментированными невусами, 14 (31%) — беспигментными. Возраст пролеченных пациентов на момент операции составил от 1 года до 15 лет: от 1 до 3 лет — 5 (12%) пациентов, от 3 до 7 лет — 32 (71%) пациента, от 7 до 15 лет — 8 (17%) пациентов. Невусы локализовались у лимба у 31 (68,9%) пациента, в области полулунной складки у 5 (11,1%), в области слезного мясца у 9 (20%). Всем 45 пациентам невусы были удалены с использованием радиохрургического прибора (SURGITRON DF-120, США) в режиме «рез и коагуляция» мощностью 0,5–20 Вт в пределах здоровых тканей в ранние сроки (в течение года после диагностирования). При гистологическом исследовании удаленного материала в 100% случаев был обнаружен пограничный растущий невус конъюнктивы. Рецидив получен у 2 (4,6%) пациентов, у одного в первый год после хирургического лечения, у второго через 2 года. У 43 (95,4%) детей в отдаленном периоде рецидивов не возникло. **Заключение.** Метод эксцизии невуса конъюнктивы склеры с использованием аппарата радиоволновой хирургии в пределах здоровых тканей на ранних стадиях дает хороший косметический эффект и отсутствие рецидивов в отдаленном периоде в 95,4%.

Анализ состояния органа зрения у детей, перенесших лазеркоагуляцию сетчатки в активный период ретинопатии недоношенных

Е.А. Степанова^{1, 2}, М.А. Карякин¹, С.И. Суртаев¹

¹ ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум»», 620146, Екатеринбург, ул. Бардина, д. 9-а

² ФГБОУ ВПО УГМУ, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
odoc@bonum.info

Цель работы — проанализировать состояние органа зрения у детей, перенесших лазеркоагуляцию сетчатки в активный период ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** В областном детском офтальмологическом центре МКМЦ «Бонум» в период с 2013 по 2017 г. проведено 280 лазеркоагуляций сетчатки детям с РН, из них 245 (87,5%) детей с благоприятным исходом и полным регрессом заболевания. У 35 (12,5%) детей про-

водились витреоретинальные операции. **Результаты.** При наблюдении в катамнезе выявлено, что только 46 (19%) детей имели эмметропическую рефракцию или гиперметропию I степени без другой сопутствующей офтальмопатологии. При исследовании рефракции в 78% случаев выявлена миопическая рефракция различной степени, в 12% гиперметропия II и III степени, астигматизм в 35% случаев, анизометропия у 22% детей. Глазодвигательные нарушения выявлены у 44 (18%) пациентов, среди них в 72% — сходящееся косоглазие в сочетании с различными рефракционными изменениями, у 7% детей — горизонтальный толчкообразный нистагм. На основании клинических и электрофизиологических исследований выявлена частичная атрофия зрительных нервов у 32 (13%) детей. У 3 детей выявлена катаракта и у 4 детей врожденная глаукома. Все дети прооперированы в ранние сроки. При анализе всей офтальмопатологии у детей в рубцовой стадии РН в 45% случаев отмечается сочетание различной патологии. **Заключение.** Учитывая полиморфное поражение глаз и зрительного анализатора у детей, высокую вероятность формирования более тяжелой степени сопутствующей офтальмопатологии, необходимо пожизненное офтальмологическое наблюдение пациентов. Обследование детей целесообразно проводить не реже двух раз в год.

Эпидемиология ретинопатии недоношенных в Свердловской области

Е.А. Степанова, М.А. Карякин, С.И. Суртаев

ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум»», 620146, Екатеринбург, ул. Бардина, д. 9-а
odoc@bonum.info

В Свердловской области с 2002 г. работает областная центр ретинопатии недоношенных (РН), в котором наблюдаются все дети, рожденные на сроках менее 35 нед с массой тела менее 2000 г. **Материал и методы.** Проведен анализ данных, полученных в ОЦРН МКМЦ «Бонум» за 2014–2018 гг. По данным Росстата в Свердловской области за последние годы наблюдается следующая динамика рождаемости: 2014 г. — 61 842 ребенка, 2015 г. — 62 265, 2016 г. — 61 891, 2017 г. — 59 490 и 2018 г. — 53 149 детей. **Результаты.** В областной центр РН обратились: 2014 г. — 1170 детей, 2015 г. — 1414, 2016 г. — 1553, 2017 г. — 1274, 2018 г. — 1250 детей. Из них без признаков РН наблюдалось: 2014 г. — 773 (66% недоношенных детей, обратившихся в ОЦРН «Бонум») ребенка, 2015 г. — 767 (54,2%), 2016 г. — 991 (63,8%), 2017 г. — 863 (67,7%), 2018 г. — 871 (69,7%) детей. С установленным диагнозом РН различных стадий в 2014 г. было 397 (34%) детей, в 2015 г. — 647 (45,8%), в 2016 г. — 562 (36,2%),

в 2017 г. — 411 (32,3%), в 2018 г. — 379 (30,3%). Количество детей, достигших пороговой стадии заболевания, потребовавших лазеркоагуляции сетчатки: 2014 г. — 52 (13%), 2015 г. — 67 (10%), 2016 г. — 65 (11%), 2017 г. — 45 (11,3%), 2018 г. — 28 (7,4%). Задняя агрессивная форма РН выявлена в 2015 г. у 12 (1,8%) детей, в 2016 г. — у 5 (0,9%), в 2017 г. — у 5 (1,2%), в 2018 г. — у 2 (0,5%) детей. **Заключение.** В результате анализа статистических данных отмечается устойчивая тенденция снижения заболеваемости РН. Число детей с III стадией РН, которым требовалось лазерное лечение, постепенно уменьшается, что, по всей вероятности, связано с повышением качества выхаживания недоношенных младенцев.

ОКТ-ангиография у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных

А.В. Терешенко, И.Г. Трифаненкова, Е.В. Ерохина

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 248007, Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5 nauka@mntk.kaluga.ru

Цель работы — выявить информативность оптической когерентной томографии — ангиографии (ОКТ-А) в оценке состояния сосудов сетчатки у детей в активном периоде ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Исследование проведено 14 пациентам (28 глаз) с различными стадиями активной РН в возрасте 4–9 нед (31–38 неделя постконцептуального возраста). Из них классическое течение III стадии активной РН с локализацией процесса в 1-й зоне выявлено у 3 пациентов, во 2-й зоне — у одного пациента, IVa стадии с локализацией процесса во 2-й зоне — у 4 детей. У 7 детей диагностирована задняя агрессивная РН (ЗАРН), из них у 3 — на стадии ранних клинических проявлений, у 4 — на стадии манифестации. Помимо стандартного исследования пациентам проводилась цифровая ретиноскопия с цифровой морфометрией, флуоресцентная ангиография (ФАГ), спектральная ОКТ и ОКТ-А. **Результаты.** У детей с III и IVa стадиями активной РН с локализацией процесса во 2-й зоне при исследовании центральной зоны в режиме ОКТ-А патологических изменений капиллярного русла сетчатки не было выявлено. У пациентов с III стадией активной РН с локализацией процесса в 1-й зоне определялись участки эпиретинальной неоваскуляризации в пределах фовеальной области. На стадии ранних клинических проявлений ЗАРН интратретинальные неоваскулярные комплексы и множественные артериовенозные шунты визуализировались в поверхностном сосудистом сплетении во всех сегментах в пределах перифовеа. На стадии

манифестации ЗАРН определялось грубое нарушение архитектоники поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, выявлены расширенные и извитые сосуды верхне-височной сосудистой аркады, по ходу которых распространялись множественные интра- и эпиретинальные неоваскулярные комплексы. **Заключение.** ОКТ-А является ценным методом диагностики у младенцев с активными стадиями РН. Выявленные патологические изменения требуют дальнейших клинических исследований.

Роль ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и определении тактики лечения V стадии рубцовой ретинопатии недоношенных

А.В. Терешенко, И.Г. Трифаненкова, Е.В. Ерохина, М.С. Терешенкова, Ю.А. Сидорова, К.Н. Семченко

Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 248007, Калуга, ул. Святослава Федорова, д. 5 nauka@mntk.kaluga.ru

Цель работы — оценить возможности использования данных ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) для оптимизации хирургического лечения V стадии рубцовой ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** УБМ выполнена 70 детям (95 глаз) с V стадией рубцовой РН со сроком гестации от 25 до 31 нед, массой тела при рождении 740–1280 г. **Результаты.** У 69 детей выявлено смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди. Толщина радужки в прикорневой и зрачковой зонах резко уменьшена. Ретролентальные помутнения фиксированы к задней капсуле хрусталика на всем протяжении в 98% случаев. Тракционная отслойка сетчатки с фиброзными изменениями стекловидного тела в 86% случаев образовывала единый конгломерат, в 14% отмечалось формирование складок сетчатки на периферии с формированием кистозных полостей. Участки плоской тракционной отслойки цилиарного тела отмечены в 35%. Полученные данные использованы нами для разработки индивидуального плана хирургии. Доступ через плоскую часть цилиарного тела осуществлялся при отсутствии иридохрусталиковых синехий, низкой акустической плотности ретролентальных помутнений и отсутствии их полного контакта с задней капсулой хрусталика. Роговичный доступ выполняли при наличии иридохрусталиковых сращений, акустически плотных ретролентальных помутнений и при формировании единого конгломерата между отслоенной сетчаткой и помутнениями с фиксацией его к задней капсуле хрусталика на всем протяжении. Необходимым условием для прове-

дения ленсберегающей витректомии на V стадии заболевания являлось наличие открытого на всем протяжении угла передней камеры и нормальные показатели ВГД. В случаях, когда возникала угроза развития эпителиально-эндотелиальной дистрофии вследствие локального или распространенного иридокорнеального контакта, первым этапом выполняли ленсэктомию. Витректомия выполнялась в более поздние сроки. **Заключение.** УБМ при V стадии РН позволяет получить полный объем информации о состоянии глаза и разработать индивидуальный план хирургического лечения с минимальным риском осложнений.

Роль спектральной оптической когерентной томографии в диагностике рубцовой ретинопатии недоношенных

А.В. Терешенко, И.Г. Трифаненкова,
М.С. Терешенкова, Е.В. Ерохина,
Ю.А. Сидорова, К.Н. Семченко

*Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, 248007, Калуга,
ул. Святослава Федорова, д. 5
наука@mntk.kaluga.ru*

Цель работы — оценить информативность спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) в диагностике рубцовых изменений сетчатки при самопроизвольном регрессе ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Выполнено 56 исследований 28 детям с рубцовой РН в возрасте 8–16 лет. У всех пациентов рубцовые изменения возникли самопроизвольно в ходе регресса РН (II стадия — 12, III стадия — 16 детей). СОКТ выполняли на приборе «RTVue XR Avanti» (Optovue, США), оценивали состояние сетчатки в макулярной области и на периферии в зонах, доступных осмотру. **Результаты.** У всех пациентов со II стадией РН фовеа была сформирована, в 4 глазах в пределах перифовеальной области определялись единичные участки эпиретинального фиброза. В периферических отделах сетчатки в проекции ранее существовавшей аваскулярной зоны определялись области фиброза задней гиаловидной мембраны с участками локальной фиксации и единичными областями тракции сетчатки. В 2 глазах преимущественно в темпоральном сегменте на периферии определялись зоны локального тракционного ретиношизиса. При III стадии РН у 13 пациентов (26 глаз) фовеа была сформирована правильно, в 5 глазах отмечалась дистопия фовеа в нижне-темпоральный сегмент; в 6 глазах отмечались признаки гипоплазии макулы. В 10 случаях в макулярной области определялись участки уплотнения ВПМ и зоны

эпиретинального фиброза. Тракционный ретиношизис различной высоты был выявлен у всех пациентов, в 2 глазах определялись зоны локальной тракционной отслойки нейросенсорной сетчатки, в одном случае локальная отслойка сетчатки на периферии сопровождалась полным разрывом сетчатки малого диаметра. **Заключение.** Благодаря неинвазивности, СОКТ необходимо включать в перечень основных методов диагностики детей с рубцовыми стадиями РН для оценки динамики развития структурных патологических изменений на периферии сетчатки и своевременной коррекции лечебных мероприятий.

Организация помощи детям с ретинопатией недоношенных в Удмуртской Республике

С.Г. Тубкина, М.А. Чубаков, М.П. Григорьева

*БУЗ УР «РОКБ МЗ УР» 426000, республика Удмуртия,
г. Ижевск, ул. Ленина, д. 98А
ch.max2012@yandex.ru*

Дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении являются группой риска развития ретинопатии недоношенных (РН) — одной из ведущих причин слепоты и слабовидения с детства. **Цель исследования** — проанализировать результаты работы по диагностике РН и лечению ее пороговых стадий, оценка эффективности организационной модели оказания специализированной помощи детям, входящим в группу риска по РН в Удмуртской Республике (УР) за 5 лет. **Материал и методы.** В 2012 г. 10,8% выявленных случаев РН в УР заканчивались отслойкой сетчатки. С 2013 г. в УР организована система скрининга недоношенных детей группы риска и РН, а также лечение пороговых стадий РН. Скрининг, наблюдение и лечение РН проводится в УР на основании приказа МЗ РФ № 442 н от 25 октября 2012 г. в отделениях патологии новорожденных трех ЛПУ, в кабинетах катамнеза по достижении детьми возраста одного года. Далее дети наблюдаются офтальмологами ЛПУ по месту медицинского обслуживания. **Результаты и обсуждение.** За период 2013–2017 гг. в УР родилось 104 873 ребенка, из них недоношенными 6504 (6,2%) ребенка. Детей с ЭНМТ за тот же период родилось 398, из них выживших 235 (59%). Отмечена тенденция к увеличению относительного числа выживших детей с ЭНМТ от 22,9% в 2013 г. до 78,3% в 2017 г. Наблюдается также сдвиг относительного количества в сторону РН I стадии от 48,0% в 2013 г. к 57,6% в 2017 г., уменьшение количества случаев достижения пороговых стадий с 32,5% в 2013 г. до 13,5% случаев в 2017 г. от выявленной РН. Число проводимых процедур ЛКС уменьшилось со 120 в 2013 г. до 33 в 2017 г. Эффективность лазерного лечения составляет за период 2013–2017 гг. в среднем 87,2%. Развитие РН до IV и V стадии активной фазы

составило от 2,9% в 2013 г. до 2,5% в 2017 г. Дети, нуждающиеся в проведении витреоретинальных вмешательств, направлены на оказание данного вида помощи в федеральные центры. **Заключение.** Организация помощи детям с РН в УР является системной, предусматривающей единые требования к диагностике, лечению; этапной, позволяющей сохранять преемственность наблюдения за данной категорией детей. Предпринимаемые меры позволяют уменьшать и предотвращать инвалидизацию детей с РН.

Частота выявления и особенности клинических проявлений задней агрессивной ретинопатии недоношенных

Н.В. Фомина¹, Е.Г. Горавская²

¹ Кафедра офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 194291, С.-Петербург, Заневский пр., д. 1/82

² СПб ГБУЗ ДГБ №17 Св. Николая Чудотворца, 190068, С.-Петербург, ул. Декабристов, д. 40 natalya_fom@mail.ru

Цель работы — проанализировать частоту и особенности течения задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН). **Материал и методы.** Под наблюдением находились дети, поступившие на лечение в ДГБ №17 с января 2014 г. по декабрь 2017 г. За этот период диагноз ЗАРН был поставлен 15 детям. Ретроспективный анализ изображений, полученных с помощью педиатрической ретиальной камеры Ret Cam Shuttle, показал, что в ряде случаев регистрировались проявления не ЗАРН, а III стадии РН, с признаками «плюс» болезни, с локализацией в I или 2-й зонах. **Результаты.** ЗАРН выявлена у 9 (0,6%) недоношенных детей из 1533 детей, рожденных менее 32 нед гестации. Средняя степень зрелости детей с ЗАРН составила 25 ± 1 нед, масса при рождении 763 ± 105 г. Среди детей, рожденных с массой менее 1000 г, частота ЗАРН составила 4% с ежегодными колебаниями от 2 (2016 г.) до 6% (2014 г.). Всем детям проводилась транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки диодными лазерами с длиной волны 532 и 810 нм. У одного (11%) ребенка из этой выборки, несмотря на лечение, произошла отслойка сетчатки, что и стало причиной его инвалидизации. Именно у этого ребенка проявления ЗАРН регистрировались в 1-й зоне, у остальных изменения локализовались во 2-й зоне. В 67% случаев у детей с ЗАРН зафиксированы проявления хориоретинита, в том числе и у ребенка, с развившейся отслойкой сетчатки. **Заключение.** Исходя из того, что в ряде случаев особо тяжелые формы РН могут быть отнесены к ЗАРН, частота ЗАРН может быть завышена. При постановке диагноза ЗАРН целесообразно ук-

зывать зону, принимая во внимание, что традиционное лазерное лечение 1-й зоны ЗАРН практически неэффективно.

Некоторые результаты лечения детей с односторонней ретинобластомой

М.Н. Чистякова, Н.Н. Садовникова, В.В. Бржеский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, С.-Петербург, ул. Литовская, д. 2 grmafpk@mail.ru

Несмотря на совершенствование органосохранных методов лечения ретинобластомы (РБ), ребенок нередко поступает в стационар уже со значительными размерами опухоли, соответствующими группам D и E, требующим энуклеации глазного яблока. Однако при отсутствии или минимальной инвазии опухолью хориоидеи и/или преламинарной части зрительного нерва становится возможным отнести таких детей к так называемой стандартной группе риска рецидивов и обойтись без химио- и лучевой терапии, ограничившись динамическим наблюдением (Т.Л. Ушакова, 2011). **Цель** исследования — оценить результаты лечения молатеральной РБ групп D и E. **Материал и методы.** С 2007 по 2018 г. под наблюдением находились 15 детей (10 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 2 мес — 4 лет с односторонней РБ. Новообразование, соответствующее группе D, диагностировано у 5 детей, E — у 10. Энуклеация глазного яблока первично выполнена 14 детям, одному (группа D) назначено органосохранное лечение. **Результаты.** По данным гистологического исследования удаленных глаз, к стандартной группе риска отнесены 13 детей, к средней — один ребенок. Дети со стандартным риском дальнейшее лечение не получали. Ребенку со средней группой риска назначена системная химиотерапия (СХТ). У одного пациента с группой D на фоне проведения СХТ и СИАХТ мелфаланом рост опухоли продолжился, что потребовало энуклеации. В связи с прорастанием ретинобластомой зрительного нерва, ребенку продолжено лечение, ориентированное на группу высокого риска. Срок наблюдения составил от 1 года до 11 лет. У всех 12 детей в стандартной и одного в средней группах риска рецидивов за этот период не отмечено. **Заключение.** Энуклеация у детей с односторонней РБ (группы E) со стандартной группой риска позволяет получать высокие результаты безрецидивной выживаемости. Отсутствие излишнего лечения таких детей уменьшает риск системных осложнений и возникновения вторых злокачественных опухолей.

Роль молекулярно-диагностических подходов в диагностике, мониторинге и профилактике ретинобластомы

О.В. Югай¹, Т.П. Казубская¹, В.М. Козлова¹, Т.Л. Ушакова¹, Е.А. Алексеева², В.В. Стрельников², В.А. Яровая³, Е.В. Тюрина⁴, С.Н. Михайлова¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а

⁴ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
yuga1983@mail.ru

Цель работы — изучить особенности клинических проявлений ретинобластомы (РБ) в зависимости от выявленных молекулярно-генетических изменений у пациентов, которые лечились и наблюдались в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2016 г. **Материал и методы.** Тестирование мутаций в гене RB1 проведено у 85 детей с РБ и 156 их родственников. **Результаты.** Использование секвенирования нового поколения (NGS), тест-системы MLPA (мультиплексной лигазозависимой амплификации) позволило выявить герминальные мутации у 96,4% (27/28) детей с бинокулярной РБ и у 21% (12/57) с монокулярной РБ. У больных обнаружены различные типы мутаций в гене RB1 и изучена соответствующая им клиническая картина заболевания. В большинстве случаев наследственная РБ развивается с высокой пенетрантностью и заболевание протекает в тяжелой форме. Однако при некоторых типах мутаций РБ имеет неполную пенетрантность и экспрессивность и может протекать в более мягкой форме. В семьях носителей мутаций сайта сплайсинга: с.607+1G>T (интрон 6); с.14228delT (экзон 16); g.61807 G>A (экзон 9); миссенс-мутации: с.1364 G>C (14 экзон); с.1981 C>T (20 экзон), унаследованных от непораженных отцов, носителей этих мутаций, отмечалась неполная пенетрантность проявления заболевания. Среди всех тестированных детей герминальные мутации выявлены в 45,8% (39/85), которые в 41% (16/39) случаев локализовались в экзонах 12–18, 19–23. Один случай мозаичной мутации в гене RB1 обнаружен у ребенка с монокулярной РБ. **Заключение.** Молекулярное тестирование ДНК гена RB1 способствует идентификации носителей мутаций, облегчает генетическое консультирование по прогнозу потомства. Выявление генетически детерминированных форм РБ позволяет своевременно

лечить, индивидуально планировать и осуществлять профилактику этого заболевания, и что особенно важно, требует междисциплинарного подхода офтальмологов, онкологов, генетиков и молекулярных биологов.

Диспансерное наблюдение пациентов с ретинобластомой

Т.В. Янченко¹, Е.В. Громакина²

¹ ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», 650000, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22 а

² ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
oft_kokod@mail.ru

Современные методы лечения значительно улучшили жизненный прогноз детей с ретинобластомой (РБ). В дальнейшем основной задачей является пожизненное наблюдение за данными пациентами. **Цель исследования** — проанализировать результаты диспансерного наблюдения пациентов с РБ. **Материал и методы.** Сформирована база данных пациентов с РБ (65 семей, 69 пациентов), находившихся под наблюдением в клиниках Кемеровской области (1984–2018 гг.). Под наблюдением были 21 sibлинг, у 5 выявлена РБ. В 9 случаях проведено генетическое исследование (2015–2018 гг.). После завершения лечения дети с диспансерного учета не снимались. **Результаты.** При динамическом наблюдении выявлена локальная прогрессия у троих детей, проведено повторное органосохраняющее лечение. Проведена вторичная энуклеация в 2 случаях при прогрессии опухоли по сетчатке. Возникновение второй злокачественной опухоли отмечено у 3 детей. У одного пациента развился вирусный кератит на единственном видящем глазу. В отделении глазного протезирования наблюдались 52 ребенка. Хирургическое лечение вторичного косоглазия проведено у двух детей. В настоящее время под наблюдением находятся 36 несовершеннолетних детей, из них 12 дошкольного возраста. Посещают специализированные детские сады — 2, общего профиля — 10, не организованы — 2 ребенка. В специализированных школах обучаются 5, в общеобразовательных — 19 детей. Пренатальная диагностика РБ на поздних сроках беременности — один пациент. **Заключение.** Рекомендованное пожизненное диспансерное наблюдение офтальмологов и онкологов за пациентами, пролеченными по поводу РБ, является необходимым для своевременного выявления рецидива заболевания и опухолей другой локализации. При наличии наследственной предрасположенности необходимо оценивать состояние здоровья других членов семьи.

Стереотаксическая радиохирургия интраокулярной ретинобластомы. Трехлетние результаты

А.А. Яровой¹, А.В. Голанов², В.А. Яровая¹, Т.Л. Ушакова³, В.В. Костюченко², К.А. Дзищоева¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а

² ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23
fgu@mntk.ru

В некоторых случаях химиорезистентной или рецидивной ретинобластомы (РБ) наружное облучение является единственным средством сохранения глаза. Традиционная лучевая терапия ведет к серьезным осложнениям и в настоящее время практически не используется. Информации о применении радиохирургии гамма-нож (РХГН) при лечении РБ нет. **Цель** работы — представить первый мировой опыт применения РХГН при РБ как альтернативы энуклеации. **Материал и методы.** В период с 2015 по 2018 г. РХГН было пролечено 15 глаз 14 пациентов, средний возраст которых составил 35 мес (от 12 до 114 мес). У 10 пациентов отмечена группа D, у 4 — С, у одного — В. Всем детям перед выполнением РХГН проводилась как локальная, так и системная химиотерапия (ХТ), а также локальное лечение. Показанием к РХГН являлись невозможность или неэффективность ХТ и/или локальных методов лечения. Было предложено три типа планирования облучения при краевой 50% дозе 20–24 Гр в зависимости от локализации и типа опухоли. Оценивали дозы на критические структуры и кости орбиты. **Результаты.** 14 глаз сохранено. Клинически полная регрессия достигнута в 11 глазах, частичная — в 3. Один глаз был удален из-за подозрения на продолженный рост опухоли. Гемофтальм у 4 пациентов был успешно пролечен как консервативно (n=3), так и витрэктомией с ирригацией Мелфаланом (n=1). Ни в одном случае признаков иридоциклита, кератопатии, повреждения тканей орбиты и окружающих структур при сроке наблюдения от 4 до 41 мес (в среднем 12,5 мес) не выявлено. **Заключение.** Первый опыт РХГН при РБ показал свою целесообразность и успешность как подход, альтернативный энуклеации. Лечение хорошо переносилось и не имело серьезных осложнений. РХ-ГН может рассматриваться как метод лечения при РБ.

Заболевания, симулирующие ретинобластому. Опыт МНТК «Микрохирургия глаза»

А.А. Яровой¹, В.А. Яровая¹, Т.Л. Ушакова², К.А. Дзищоева¹, А.М. Чочаева¹, Р.А. Логинов¹

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23
fgu@mntk.ru

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, чаще всего манифестирующая лейкокорией, косоглазием и снижением зрения. Однако данные симптомы не являются специфическими и могут встречаться при других заболеваниях органа зрения. **Цель** работы — оценить частоту выявления заболеваний, симулирующих РБ в разных возрастных группах. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 376 пациентов (541 глаз), направленных в МНТК «Микрохирургия глаза» с подозрением на РБ в период с 2007 по 2018 г. Оценивали частоту выявления симптомов, характерных для РБ, и виды патологий, симулирующих ее. Пациенты были разделены на группы по патологии, а также по возрасту — от 0 до 1 года, от 1 года до 2 лет, от 2 до 5 лет и от 5 до 10 лет. **Результаты.** Диагноз РБ подтвержден в 75% случаев. У 92 (25%) пациентов диагностировали другую патологию органа зрения. Выделено 25 заболеваний, симулирующих РБ, оценена их встречаемость в возрастных группах. В возрасте до года чаще всего диагностировались помутнение стекловидного тела после перенесенного увеита и ретинопатия недоношенных; от 1 года до 2 лет — ретинит Коатса; от 2 до 5 лет — ретинит Коатса и исход хориоретинита; от 5 до 10 лет — вазопрлиферативная опухоль и синдром «вьюнка». **Заключение.** Большой спектр внутриглазной патологии сопровождается симптомами, характерными и для РБ, что требует большей настороженности у офтальмологов.

Внедрение в России первичного эндопротезирования орбиты при энуклеации по поводу ретинобластомы

А.А. Яровой, В.А. Яровая, А.В. Шацких, А.М. Чочаева, К.А. Дзищоева

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а
fgu@mntk.ru

Цель работы — представить первый отечественный опыт первичного эндопротезирования орбиты при энуклеации по поводу ретинобластомы (РБ). **Материал и методы.** В 2015 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова впервые в России было внедрено первичное эндопротезирование при энуклеации по поводу РБ. Данная методика применена у 13 пациентов, средний возраст которых составил 26 мес (от 2 до 49 мес). Причиной энуклеации являлась РБ группы D (n=6) и E (n=6) при невозможности проведения органосохраняющего лечения в силу местной распространенности процесса (n=6), а также при массивном рецидивировании опухоли на фоне предшествующего лечения (n=6). Один глаз (группа В) удален по причине развития интраокулярных осложнений после органосохраняющего лечения с последующим переходом в субатрофию. Всем пациентам выполняли МРТ орбит с контрастированием с целью выявления признаков инвазии зрительного нерва (ЗН). Окончательное решение об имплантации эндопротеза принималось

интраоперационно после осмотра удаленного глаза и культи ЗН на предмет экстрабульбарного роста и инвазии ЗН, что не было отмечено ни у одного пациента. В 7 случаях использовали орбитальный имплантат из политетрафторэтилена (ЗАО «НПК «Экофлон», Россия) диаметром 18 мм и в 6 случаях — модифицированный силиконовый имплантат (ЗАО «Пластик-М», Россия), покрытый «крестом» из лавсановой сетки, диаметром 16, 17 и 18 мм. **Результаты.** По данным гистологического исследования, диагноз РБ подтвержден во всех случаях. Преламинарная инвазия ЗН выявлена в 3 случаях. У одного ребенка выявлена ретроламинарная инвазия ЗН, по поводу чего проведены ПХТ и ДЛТ орбиты с эндопротезом. Случаев рецидива опухоли, обнажения или отторжения эндопротеза при среднем сроке наблюдения 21 мес (от 4 до 49 мес) не выявлено. **Заключение.** Первичное эндопротезирование является безопасным и целесообразным методом косметической реабилитации при РБ.

Поступила: 10.04.2019
Принята к печати: 30.06.2019

Для контактов: Катаргина Людмила Анатольевна
E-mail: katargina@igb.ru



ЗАБОТА О ЗРЕНИИ КАК ИСКУССТВО

ВАШ ВЫБОР В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ДНА!

NEW!

MP-3
фундус-
микропериметр



RS-3000
оптический
когерентный
томограф
*с режимом неинвазивной
ангиографии Angioscan*



NAVIS-EX
программное обеспечение

NAVIS-EX – программное обеспечение, объединяющее результаты, полученные с различных приборов, в единую базу данных с возможностью хранения, редактирования и анализа полученных результатов.

RS-330 DUO
Retina-scan

Оптический
когерентный
томограф



AFC-330
компактная
цифровая
фундус-камера



МД ВИЖН – эксклюзивный дистрибьютор Nidek Co., Ltd. (Япония)
в России и странах СНГ. 117312, Россия, г. Москва, ул. Губкина, д.14.
Тел./факс: +7 495 988 22 67. www.nidek.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84>

Особенности патогенеза и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации c.283delC в гене *NYX*

М.Е. Иванова — канд. мед. наук, руководитель¹

К.В. Горгишели — врач-генетик²

И.В. Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова³

Д.С. Атаршиков — канд. мед. наук, врач-офтальмолог⁴

Д. Бар — д-р биол. наук, руководитель⁵

Ж.М. Салмаси — д-р мед. наук, профессор⁶

Л.М. Балашова — д-р мед. наук, профессор, руководитель⁷

¹ НКЦ «Офтальмик», 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 47/3-3

² ООО «Геномед», Генетическая лаборатория, 115093, Москва, Подольское шоссе, д. 8, к. 5

³ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

⁴ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой при Управлении делами Президента РФ», 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁵ Центр геномики и прикладной геномной технологии (ИОАВ), 560032, Нонакури, Пурба Мединипур, Индия

⁶ ФГБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра патофизиологии, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁷ НП «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 29/14

Полная форма X-сцепленной врожденной стационарной ночной слепоты (ВСНС, CSNB) является редким генетическим заболеванием, вызванным мутацией в гене *NYX*. ВСНС ассоциирована с мутациями в 17 генах, форма CSNB1A обусловлена мутациями в гене *NYX*, которые были описаны ранее, но о российском эффекте основателя пока не сообщалось. В данной статье приводится анализ патогенетических механизмов в семье с диагностированной CSNB1A и генетически подтвержденной новой мутацией в гене *NYX* у четырех членов российской семьи. Два брата (в семье четверо детей) с ВСНС, выявленной в раннем детстве, и высокой близорукостью прошли стандартное офтальмологическое обследование, а также ОКТ, электроретинографию, цветотест по таблицам Рабкина и тесту Фарнсуорта и были направлены на молекулярно-генетическое подтверждение диагноза методом полноэкзомного секвенирования с последующим подтверждением по Сэнгеру обнаруженной мутации у пробанда и родственников пробанда. У членов семьи с клиническими признаками CSNB1A генетически подтверждена мутация сдвига рамки считывания в гене *NYX* (c.283delC, p.His95fs, NM_022567.2), которая наследуется в X-сцепленной форме. Это первое описание случая с новой и вероятной мутацией основателя из России, связанной с CSNB1A. Поскольку мРНК гена *NYX* состоит только из 2696 пар оснований, для лечения этих пациентов можно предусмотреть генную заместительную терапию или редактирование гена на основе CRISPR-технологии или аналогичной ей для коррекции сдвига рамки в позиции His95fs.

Ключевые слова: CSNB1A, NYX, врожденная стационарная ночная слепота, генная терапия, богатый лейцином домен

Для цитирования: Иванова М.Е., Горгишели К.В., Зольникова И.В., Атаршиков Д.С., Бар Д., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Особенности патогенеза и клинического течения врожденной стационарной ночной слепоты при мутации c.283delC в гене NYX. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 77-84. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84

Конфликт интересов: М.Е. Иванова является сотрудником компании ООО «Офтальмик»; К.В. Горгишели является сотрудником лаборатории ООО «Геномед»; остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Pathogenesis and clinical features of congenital stationary night blindness in case of c.283delC NYX gene mutation

M.E. Ivanova – Cand. Med. Sci, head¹

K.V. Gorgisheli – MD, geneticist²

I.V. Zolnikova – Dr. Med.Sci, senior researcher, S.V. Kravkov department of clinical physiology of vision³

D.S. Atarshchikov – Cand. Med. Sci., ophthalmologist⁴

D.Barh – PhD (Biology), head⁵

Zh.M.Salmasi –Dr. Med. Sci, Professor, chair of clinical pathophysiology⁶

L.M. Balashova – Dr. Med.Sci, Professor, head⁷

¹ Ophthalmic Research and Clinical Center, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

² Genomed Genetic Laboratory, 8, Bldg. 5, Podolskoye Hgwy, Moscow, 115093, Russia

³ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

⁴ Central Clinical Hospital with Polyclinic, Office of the President, 15, Marshala Timoshenko St. Moscow, 121359, Russia

⁵ Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), 560032, Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, India

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St. , Moscow, 117513, Russia

⁷ Non-profit partnership International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia
info@oftalmic.ru

The complete form of X-linked congenital stationary night blindness (CSNB) is a rare genetic disease caused by a mutation in the NYX gene. CSNB is associated with the mutations taking place in 17 genes, whilst its CSNB1A form is caused by the mutations in the NYX gene, which were characterized earlier, although nothing had been reported so far about the Russian founder principle. The paper analyzes the pathogenetic mechanisms in a family with diagnosed CSNB1A and a new genetically confirmed mutation in the NYX gene in four members of one Russian family. Two brothers of the four siblings (two boys, two girls) with congenital stationary night blindness, diagnosed in early childhood, and high myopia underwent a standard ophthalmic examination, supplemented with OCT, electroretinography and color blind test with tables by Rabkin and Farnsworth test, whereupon they were sent to molecular genetics confirmation of the diagnosis by whole exome sequencing with subsequent Sanger sequencing confirmation of the detected mutation in the proband and proband's relatives. In members of the family with clinical features of CSNB1A the reading frame shift mutation was genetically confirmed in the NYX gene (c.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). This mutation is inherited in X-linked form. This is the first report of a case with a novel and probable founder mutation from Russia associated with CSNB1A. Since the mRNA of a NYX gene consists of only 2696 base pairs, a gene replacement therapy, or CRISPR-based gene editing, or a similar approach may be envisaged for the correction of frameshift in His95fs position.

Keywords: CSNB1A, NYX, congenital stationary night blindness, gene therapy, leucine-rich domain

For citation: Ivanova M.E., Gorgisheli K.V., Zolnikova I.V., Atarshchikov D.S., Barh D., Salmasi Zh.M., Balashova L.M. Pathogenesis and clinical features of congenital stationary night blindness in case of c.283delC NYX gene mutation. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 77-84 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-77-84

Conflict of interests: M.E. Ivanova is a staff member of the Ophthalmic Company. K.V. Gorgisheli is a staff member of the Genomed genetic laboratory. All other authors declare that they are not involved in any conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Врожденная стационарная ночная слепота (BSHC, CSNB) является клинически и генетически гетерогенным непрогрессирующим заболеванием сетчатки, вызванным нарушением обработки сигналов фоторецепторами и/или биполярными клетками сетчатки [1]. 17 генов (*GNAT1*, *PDE6B*, *RHO*, *SLC24A1*, *NYX*, *GRM6*, *TRPM1*, *GPR179*, *LRIT3*, *CACNA1F*, *CABP4*, *CACNA2D4*, *RDH5*, *RLBP1*, *RPE65*, *SAG* и *GRK1*) описаны в качестве причинных CSNB и наследуются аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно и X-сцепленно [1]. X-сцепленная CSNB характеризуется обычно гемералопией, задержкой темновой адаптации, аномалиями рефракции и, как правило, высокой близорукостью [2]. Из-за различных фенотипов X-сцепленная CSNB классифицируется на два типа: (I) полная CSNB (CSNB1A), характеризующаяся тяжелой ночной слепотой и вызванная мутациями в гене *NYX* (45 %), и (II) неполная CSNB (CSNB2A) — умеренная гемералопия вследствие мутаций в гене *CACNA1F* (55 %) [2]. Сообщается, что более 70 мутаций (микроделеции/дупликации и точечные мутации) в гене *NYX* связаны с CSNB1A в различных популяциях [1]. Однако специфическая мутация русского этнического происхождения в гене *NYX* в литературе пока не описана.

В нашем случае мы клинически диагностировали и генетически подтверждали полный тип X-сцепленной CSNB1A в семье с новой мутацией в гене *NYX*. В описанных клинических случаях мы наблюдаем четкие клинические проявления.

Ген *NYX* (OMIM: 300278), расположенный в X-хромосоме (Xp11.4), кодирует протеогликановый белок малого класса II, богатый лейциновыми повторами (LRR leucin rich repeat). Никталопин составляет в длину 481 аминокислоту и экспрессируется в слое ганглиозных клеток, внутреннем и наружном ядерном слое, а именно в синаптических мембранах ON-биполярных клеток сетчатки [3, 4]. Никталопин необходим для локализации белка TRPM1 в биполярных клетках сетчатки для нормального зрения; таким образом, он играет важную роль в ON-системе сетчатки [5]. Ингибирование никталопина приводит к неправильной локализации белка TRPM1, что приводит к развитию CSNB1A [5, 6] (рис. 1).

Домены LRR никталопина являются критическими для его функции, а мутации в гене *NYX*, которые нарушают третичную структуру LRR белка никталопин, нарушают функции белка, ведущего к CSNB1A [7]. До настоящего времени было зарегистрировано более 70 патогенных вариаций (микроделеций/дупликаций и точечные мутации) в доменах LRR гена *NYX*, связанного с CSNB1A, в различных популяциях [1]. В этой работе впервые описана новая мутация в российской популяции, приводящая к преждевременному обрыву цепи считывания (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2), связанная с CSNB1A.

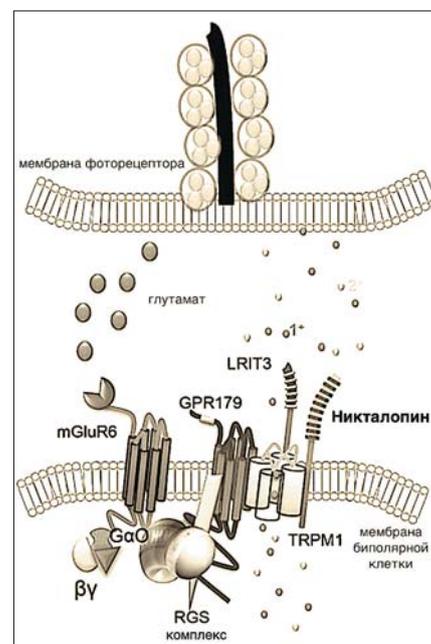
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Два пациента мужского пола (пробанд и его старший брат) русской национальности (Крымская область) 6 и 16 лет соответственно были направлены для клинической и генетической диагностики заболевания сетчатки. Дядя пробанда (62 года) и прадед пробанда (умер в возрасте 71 года) клинически имеет/имел те же симптомы. Две старшие сестры пробанда (18 и 12 лет соответственно) здоровы. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. У всех мужчин наблюдалась BSHC с раннего детства и миопия от средней до высокой степени, в то время как женщины были здоровы.

Клиническое обследование: у всех членов семьи (кроме умершего прадеда, медицинские записи которого были частично доступны, в том числе фото глазного дна, на основании которых проводился анализ клинической картины) мы выполнили визометрию, периметрию, биомикроскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), офтальмоскопию, электроретинографию и цветотест по таблицам Рабкина и тесту Фарнсуорта. Полноэкзомное секвенирование (WES) было выполнено у пробанда. Производился забор 5 мл крови у трех пациентов, матери и отца пробанда для выделения ДНК с использованием коммерческого набора для экстракции ДНК. Для подготовки библиотеки использовались реагенты Nextera Rapid Capture Exome v1.2 (Illumina). Для образца пробанда провели полноэкзомное секвенирование (WES) с использованием платформы Illumina NextSeq 500 со средним покрытием 170X в соответствии с рекомендациями производителя. Биоинформатический анализ с использованием проприетарных алгоритмов, GATK [8] и пользовательских баз данных применялся для обнаружения как однонуклеотидных вариантов (SNV), малых вставок/

Рис. 1. Схематическое отображение интерактома никталопина в комплексе с другими молекулами при взаимодействии в синапсе между фоторецептором и биполярной клеткой

Fig. 1. Schematic mapping of nictalopin interactome in complex with other molecules during interaction in the synaptic gap between photoreceptor and bipolar cell



делетий, так и вариаций числа копийности (CNV) по методу К. Engelhardt и соавт. [9]. Аннотацию вариантов выполняли, следуя методам, описанным ранее [10]. Эволюционную стабильность затронутого аминокислотного остатка определяли с помощью инструмента webPRANK [11], пораженный домен белка анализировали с помощью CDD / SPARCLE и MOTIF Search [12], <https://www.genome.jp/tools/motif>, а 3D-структура белка и влияние мутации на заболевание были проанализированы сервером Phyre2 [13]. Большие хромосомные аномалии были исключены с помощью хромосомного микроматричного анализа (ХМА; Affymetrix CytoScan HD array) в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование по Сэнгеру проводили, чтобы подтвердить обнаруженные мутации для родного брата и дяди пробанда, а также матери пробанда (как носителя) и ХМА.

Анализ сегрегации: анализ родословных проводился с использованием данных доступных членов семьи и согласно протоколу [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика: родословная показывает X-сцепленное наследование заболевания (рис. 2). У всех пациентов мужского пола с раннего детства отсутствовала или была значительно снижена темновая адаптация и наблюдалась миопия средней/высокой степени. Цветовое зрение было сохранно, диск зрительного нерва (ДЗН) бледноват, с миопическим конусом, сетчатка истончена и гипопигментирована. В макуле серьезных аномалий не было обнаружено, артерии сетчатки незначительно сужены. У пробанда наблюдалась миопия средней степени, у старшего брата — высокая миопия, у сестер — эмметропия. У всех пациентов была

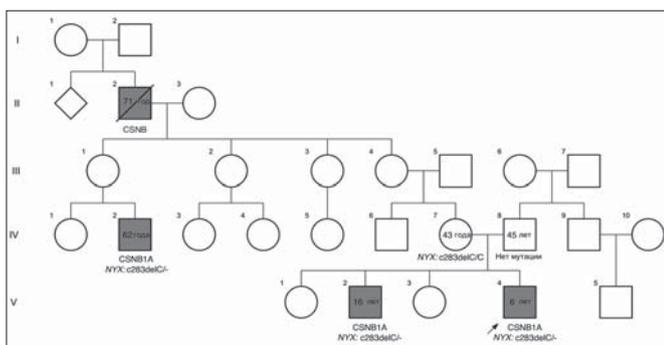


Рис. 2. Родословная семьи. Пробанд, брат пробанда, дядя и прадед с признаками CSNB1A. Пробанд, брат и дядя с CSNB1A несут новую гемизиготную мутацию в гене NYX на X-хромосоме (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Мать пробанда является носителем той же мутации, а отец не имеет мутации

Fig. 2. Family tree. Proband, proband's brother, uncle and great grandfather with signs of CSNB1A. The proband, brother and uncle with CSNB1A carry a new hemizygous mutation in the NYX gene on the X chromosome (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Mother of the proband is the carrier of the same mutation, and father does not have the mutation in NYX gene

нормальная а-волна на электроретинограмме (ЭРГ), указывающая на нормальную функцию фоторецепторов, но у мужчин отсутствовала b-волна из-за дефектов в передаче сигналов ON биполярных клеток. Несмотря на дисфункцию сетчатки, дегенерации сетчатки в прогрессирующей тяжелой форме у пациентов не наблюдалось, что характерно для CSNB. Зрительные функции (максимальная корригируемая острота зрения, МКОЗ) у пробанда были следующими: OD = 0,1 sph -6,0 cyl -0,25 ax 67 = 0,3 и OS = 0,1 sph -6,0 cyl -0,5 ax 160 = 0,3. У старшего брата пробанда OD МКОЗ = 0,02 sph -19,0 = 0,2 и OS = 0,07 sph -16,0 = 0,3 (таблица). У двух братьев наблюдалась очень похожая картина глазного дна (рис. 3) с наличием миопического конуса, у обеих сестер глазное дно было нормальным. Наблюдалось также явное истончение сетчатки, без признаков тяжелых дегенеративных изменений сетчатки. Фовеальный рефлекс был в норме. У обеих сестер, матери и отца пробанда темновая адаптация была в норме, нормальный внешний вид глаз, эмметропия, нормальное глазное дно и сохранное цветовое зрение.

Генетическое подтверждение. Полноэкзомное секвенирование у пробанда и подтверждение секвенированием по Сэнгеру у пробанда, брата и дяди пробанда подтвердили наличие новой гемизиготной мутации сдвига рамки считывания в гене NYX (chrX: 41332987GC> G-, NM_022567.2: с.283delC, p.His95fs). Обнаружено, что мать пробанда является носителем этого варианта, а у отца его нет. Эта мутация сдвига рамки считывания считается патогенной, так как она приводит к преждевременному обрыву синтеза цепи белка никталопин, кодируемого геном NYX, расположенного во втором лейциновом домене с богатыми лейциновыми повторами (LRRs) (рис. 4, А), высоко консервативными среди видов (рис. 4, Б), связанного с заболеванием (рис. 4, В), он косегрегирует в соответствии с наблюдаемым фенотипом (см. рис. 3) и отсутствует в популяционных базах данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED). Схематическое изображение p.His95fs представлено на рисунке 5, А, а трехмерная структура

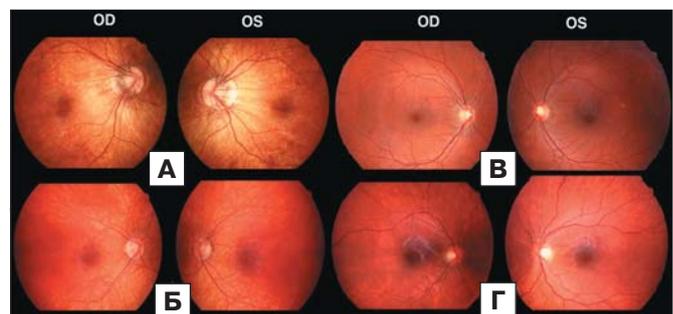


Рис. 3. Глазное дно: старший брат пробанда (А), пробанд (Б), дед пробанда (В) и дядя пробанда (Г)

Fig. 3. Eye fundus: proband's elder brother (А), the proband (Б), the grandfather of the proband (В) and uncle of the proband (Г)

Таблица. Клиническая и генетическая характеристика членов наблюдаемой семьи
Table. Clinical and genetic characteristics of examined family members

Пациент ID	Год рождения Birthyear	Пол Gender	Диагноз Diagnosis	Возраст начала манифестации Age of manifestation	Рефракция/острота зрения Refraction	Глазное дно Eye fundus	Цветовосприятие Color vision	Генетический тест Genetic test	ЭРГ ERG
Пробанд Proband	2012	М	CSNB1A Шуберта—Борншайна Schubert—Bornschein	С рождения From birth	OD = 0,1 sph -6,0 cyl -0,25 ax 67 = 0,3 OS = 0,1 sph -6,0 cyl -0,5 ax 160 = 0,3	ДЗН бледноват, особенно с височной стороны, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Артерии сужены, макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. На крайней периферии диффузная атрофия хориокапиллярного слоя. OND is pale, especially in the temporal side, myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved. At the extreme periphery there is diffuse an atrophy of the choriocapillary layer.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/-**	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус-негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values (“negative” ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.
Старший пробанда elder brother	2003	М	CSNB1A	С рождения From birth	OD = 0,02 sph -19,0 = 0,2 OS = 0,07 sph -16,0 = 0,3	ДЗН бледный, обширная перипапиллярная стафилома, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Артерии сужены, макулярный и фoveальный рефлексы сглажены. На крайней периферии диффузная атрофия хориокапиллярного слоя. Optic nerve disc is very pale, huge myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macula area and foveal reflex are not distinct. At the extreme periphery there is diffuse atrophy of the choriocapillary layer.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/-*	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус-негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values (“negative” ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.
Дядя пробанда uncle	1956	М	CSNB1A	С рождения From birth	OD = 0,1 sph -5,0 = 0,5 OS = 0,1 sph -5,0 = 0,5	ДЗН бледноват с височной стороны, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. OND is pale, especially in the temporal side, the myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved.	Сохранно Normal	NYX c.283delC/-*	Отсутствует b-волна палочковой ЭРГ. b-волна максимальной ЭРГ значительно снижена, а амплитуда a-волны увеличена относительно нормы («минус-негативная» ЭРГ). Снижена амплитуда фотопической и высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц. No b-wave component of rod ERG was recorded. b-wave of the maximal ERG (cone-rod response) was significantly reduced and a-wave of the maximal ERG was increased in relation to normal values (“negative” ERG). Photopic and 30 Hz flicker ERG were reduced.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Прадед пробанда Proband's grandfa- ther	1934	М	CSNB1A	С.рождения From birth	OD = 0,1 sph -9,0 = 0,3 OS = 0,1 sph -8,0 = 0,3	ДЗН декolorирован в височной части, миопический конус, сетчатка перерастянута, гипопигментирована. Макулярная область без видимой патологии, фoveальный рефлекс сохранен. Анализ проводился на основе сохранившихся медицинских выписок и фото глазного дна. OND is pale, especially in the temporal side, the myopic staphyloma, the retina is over-stretched, hypopigmented. Arteries are narrowed, macular area without visible pathology, foveal reflex is saved. The analysis was carried out on the basis of the remaining medical records and photos of the fundus.	Сохранно Normal	H/a N/a	H/a N/a
Сестра пробанда Proband's sister	2001	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Сестра пробанда Proband's sister	2006	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Мать пробанда Proband's mother	1978	Ж F	Здорова Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	NYX c.283delC/C*	Не проводилась Was not examined
Отец пробанда Proband's father	1976	М	Здоров Healthy	H/a N/a	Эмметропия Emmetropia Vis OU = 1,0	Нормальное глазное дно Normal eye fundus	Сохранно Normal	Мутаций в гене NYX не обнаружено No mutation in NYX gene found	Не проводилась Was not examined

Примечание. * — анализ проводился методом секвенирования по Сэнгеру. ** — анализ проводился методом полноэкзомного секвенирования. ДЗН — диск зрительного нерва.
Note. * — analyzed by Sanger sequencing. ** — analyzed by whole exome sequencing. OND — optic nerve disc.

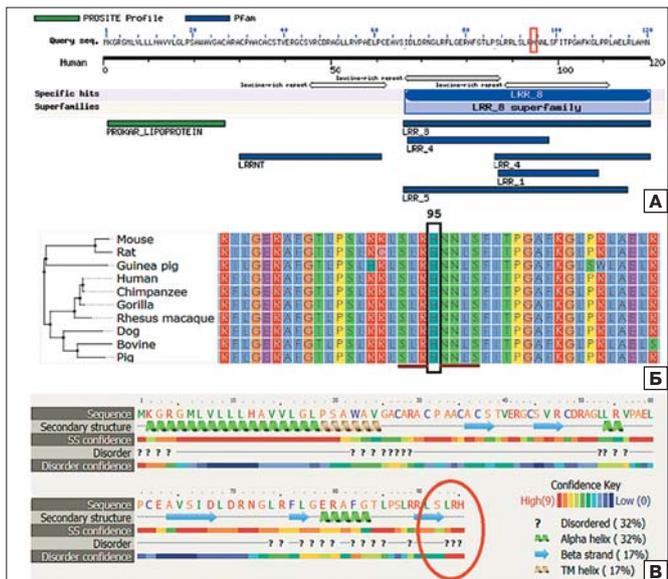


Рис. 4. А — анализ домена и участка первых 120 аминокислот белка *NYX* показывает, что идентифицированная мутация локализована во втором домене LRR белка. Б — анализ множественных последовательностей отражает эволюционно высококонсервативный остаток гистидина в положении 95 у 10 видов млекопитающих. В — прогноз алгоритма Phyre подтверждает высокую вероятность патогенности варианта *NYX*: p.His95fs, что, скорее всего, объясняет фенотип CSNB1A в данном клиническом случае

Fig. 4. А — analysis of the domain and motif of the first 120 amino acids of the *NYX* protein shows that the identified mutation is localized in the second domain of the LRR protein. Б — analysis of multiple sequences reflects an evolutionarily highly conservative histidine residue at position 95 in 10 mammalian species. В — the prediction of the Phyre algorithm confirms the high probability of pathogenicity of the *NYX* variant: p.His95fs, which most likely explains the CSNB1A phenotype in this clinical case

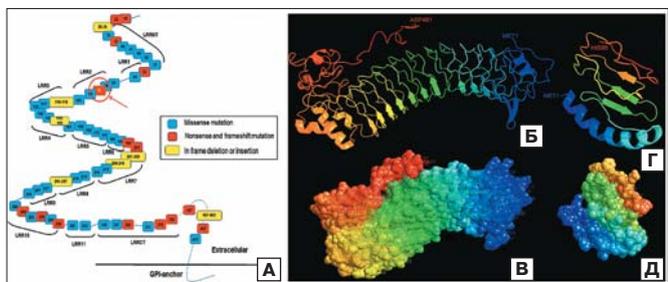


Рис. 5. А — схематическое изображение белка *NYX* и положения различных зарегистрированных мутаций. Б, В — 3D-структура белка *NYX* в норме. Г, Д — 3D-структура укороченного белка *NYX* из-за мутации p.His95fs на основе предсказания алгоритма Phyre2

Fig. 5. А — schematic representation of the *NYX* protein and the positions of the various registered mutations. Б, В — normal 3D structure of *NYX* protein. Г, Д — the 3D structure of the truncated *NYX* protein due to the p.His95fs mutation, based on the prediction of the Phyre2 algorithm

полноразмерного и укороченного белка никталопин p.His95fs приведена на рисунке 5, Б–Д.

Сообщалось о нескольких мутациях в гене *NYX*, которые связаны с CSNB1A в различных популяциях [1]. Большинство мутаций являются точечными. Однако сообщается также о микроделециях/дупликациях и нескольких мутациях со сдвигом рамки

[1, 15]. Мы сравнили клинический фенотип мутаций сдвига рамки считывания *NYX* в других популяциях с клиническими картинами наших, российских пациентов с CSNB1A, несущих новую мутацию p.His95fs. Не было большой разницы в остроте зрения и рефракции с голландской (фламандской) и китайской популяцией (p.Tyr125Thr, fsX138). Однако у большинства китайских пациентов, в отличие от российских пациентов, наблюдается врожденный нистагм и вертикальная экзотропия. В отличие от российских пациентов, у фламандских пациентов с CSNB1A, несущих гемизиготный p.Asp286Thr fsX62, в фенотипе глазного дна наблюдалась перипапиллярная атрофия хориоидеи и гипоплазия макулы с косым вхождением ДЗН.

До настоящего времени единственным вариантом лечения, доступным для пациентов с ВСНС в России, является поддерживающая консервативная терапия при прогрессирующей близорукости. Метод лечения на основе водорослей и высокой дозы бетакаротина является спорным [16].

Однако, как и для других генетических заболеваний сетчатки, стратегии генной терапии для ВСНС находятся в стадии разработки. Показано, что аденоассоциированная вирусная (AAV) доставка гена *NYX* мышам в биполярные клетки восстанавливает зрительную функцию в мышинной модели CSNB1A [17]. Кроме того, для многих заболеваний сетчатки в фазе клинических испытаний находятся стратегии редактирования генома, основанные на технологии CRISPR / Cas9 [18]. Поскольку человеческий ген *NYX* относительно короткий и имеет в длину всего 2696 пар нуклеотидов, предполагается возможность генозаместительной терапии или редактирования идентифицированной нами мутации на основе CRISPR/Cas9 или аналогов (*NYX*: p.His95fs) в обозримом будущем. Члены представленной в данной работе семьи могут быть потенциальными кандидатами на такой вид терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы рассмотрели основные механизмы развития врожденной X-сцепленной стационарной ночной слепоты, обнаруженной в российской семье и связанной с новой описанной мутацией сдвига рамки считывания в гене *NYX* (с.283delC, p.His95fs, NM_022567.2). Клинический фенотип этой мутации в некоторой степени отличается от мутаций со сдвигом рамки, обнаруженных у китайских и фламандских пациентов с CSNB1A. Как и при других офтальмологических заболеваниях, связанных с генетическими причинами, замену гена *NYX* можно использовать для возможного лечения CSNB1A.

Литература/References

1. Zeitz C., Robson A.G., Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015; 45: 58–110. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.09.001

2. *Boycott K.M., Sauvé Y., MacDonald I.M.* X-Linked Congenital Stationary Night Blindness. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al. (Eds). GeneReviews® [Internet]. 2012; Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
3. *Bech-Hansen N.T., Naylor M.J., Maybaum T.A., et al.* Mutations in *NYX*, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness. *Nat. Genet.* 2000; 26 (3): 319–23. doi: 10.1038/81619
4. *Yip S.P., Li C.C., Yiu W.C., et al.* A novel missense mutation in the *NYX* gene associated with high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013; 33 (3): 346–53. doi: 10.1111/opo.12036
5. *Pearring J.N., Bojang P. Jr., Shen Y., et al.* A role for nyctalopin, a small leucine-rich repeat protein, in localizing the TRP melastatin 1 channel to retinal depolarizing bipolar cell dendrites. *J Neurosci.* 2011; 31 (27): 10060–66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1014-11.2011
6. *Khan N.W., Kondo M., Hiriyantha K.T., et al.* Primate retinal signalling pathways: suppressing ON-pathway activity in monkey with glutamate analogues mimics human *CSNB1-NYX* genetic night blindness. *J. Neurophysiol.* 2005; 93 (1): 481–92. doi: 10.1152/jn.00365.2004
7. *Gregg R.G., Kamermans M., Klooster J., et al.* Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J. Neurophysiol.* 2007; 98 (5): 3023–33. doi: 10.1152/jn.00608.2007
8. *McKenna A., Hanna M., Banks E., et al.* The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010; 20 (9): 1297–303. doi: 10.1101/gr.107524.110
9. *Engelhardt K.R., Xu Y., Grainger A., et al.* Identification of heterozygous single- and multi-exon deletions in *IL7R* by whole exome sequencing. *J. Clin. Immunol.* 2017; 37 (1): 42–50. doi: 10.1007/s10875-016-0343-9
10. *Ivanova M.E., Trubilin V.N., Atarshchikov D.S., et al.* Genetic screening of Russian Usher syndrome patients toward selection for gene therapy. *Ophthalmic. Genet.* 2018; 39 (6): 706–13. doi: 10.1080/13816810.2018.1532527
11. *Löytynoja A., Goldman N.* webPRANK: a phylogeny-aware multiple sequence aligner with interactive alignment browser. *BMC Bioinformatics.* 2010; 11: 579. doi: 10.1186/1471-2105-11-579
12. *Marchler-Bauer A., Bo Y., Han L., et al.* CDD/SPARCLE: functional classification of proteins via subfamily domain architectures. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45 (D1): D200–D203. doi: 10.1093/nar/gkw1129
13. *Kelley L.A., Mezulis S., Yates C.M., et al.* The Phyre2 web portal for protein modelling, prediction and analysis. *Nat. Protoc.* 2015; 10 (6): 845–58. doi: 10.1038/nprot.2015.053
14. *Malaichamy S., Sen P., Sachidanandam R., et al.* Molecular profiling of complete congenital stationary night blindness: a pilot study on an Indian cohort. *Mol. Vis.* 2014; 20: 341–51.
15. *Leroy B.P., Budde B.S., Wittmer M., et al.* A common *NYX* mutation in Flemish patients with X linked CSNB. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (5): 692–6. doi: 10.1136/bjo.2008.143727
16. *Dai S., Ying M., Wang K., et al.* Two novel *NYX* gene mutations in the chinese families with X-linked congenital stationary night blindness. *Sci Rep.* 2015; 5: 12679. doi: 10.1038/srep12679
17. *Scalabrino M.L., Boye S.L., Fransen K.M., et al.* Intravitreal delivery of a novel AAV vector targets ON bipolar cells and restores visual function in a mouse model of complete congenital stationary night blindness. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24 (21): 6229–39. doi: 10.1093/hmg/ddv341
18. *Xu C.L., Cho G.Y., Sengillo J.D., et al.* Translation of CRISPR genome surgery to the bedside for retinal diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 46. doi: 10.3389/fcell.2018.00046

Поступила: 26.03.2019

Принята к печати: 23.06.2019

Для контактов: Марианна Евгеньевна Иванова
E-mail: info@oftalmic.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-85-93>

Дренажные устройства в хирургии рефрактерной глаукомы

С.И. Анисимов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии¹, научный директор²

С.Ю. Анисимова — д-р мед. наук, профессор, директор²

Л.Л. Арутюнян — д-р мед. наук, врач-офтальмолог², профессор кафедры офтальмологии³

А.П. Вознюк — аспирант, врач-офтальмолог¹

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Глазной центр «Восток-Прозрение», 123557, Москва, пер. Большой Тишинский, д. 38

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2

Глаукома — социально значимое заболевание, занимающее первое место среди причин необратимого нарушения зрения и слепоты. Рефрактерная глаукома является одной из самых тяжелых форм заболевания в связи с резистентностью к консервативному и хирургическому лечению. В условиях выраженной послеоперационной фибробластической активности тканей глаза, приводящей к грубому рубцеванию и облитерации сформированных путей оттока, необходимо использование современных материалов и методов дренажной хирургии. В настоящем обзоре представлено разнообразие дренажей, используемых на сегодняшний день. Подробно рассмотрены их основные характеристики, биосовместимость материала с тканями глаза. Представлены различные группы имплантов и сравнительная оценка их эффективности и безопасности, приведена статистика послеоперационных осложнений и отдаленных результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, дренажная хирургия, имплантат, ксенопласт

Для цитирования: Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян Л.Л., Вознюк А.П. Дренажные устройства в хирургии рефрактерной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 85-93.

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-85-93

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Drainage devices in refractory glaucoma surgery

S.I. Anisimov — Dr. Med. Sci., professor, chair of ophthalmology¹, scientific director²

S.Yu. Anisimova — Dr. Med. Sci., Professor, director²

L.L. Arutyunyan — Dr. Med. Sci., ophthalmologist², professor, chair of ophthalmology³

A.P. Voznyuk — PhD student, ophthalmologist¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Eye center "East Sight Recovery" LLC, 38, Bolshoy Tishinsky pereulok, Moscow, 123557, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

voznyuk_artemy.vp@mail.ru

Glaucoma is a socially sensitive disease, being one of the leading causes of irreversible visual impairment and blindness. Refractory glaucoma is one of the most severe forms of the disease as it is resistant to conservative and surgical methods of treatment. Because of pronounced postoperative fibroblastic activity of eye tissues, leading to gross scarring and obliteration of outflow paths, modern materials and methods of drainage surgery are needed. The review presents a variety of drains used today and considers in detail their main characteristics and the biocompatibility of the material used with eye tissues. Various groups of implants are presented, whose effectiveness and safety are compared and assessed. The statistics of postoperative complications and long-term results of surgical treatment are given.

Keywords: refractory glaucoma, drainage surgery, implant, xenoplast

For citation: Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Arutyunyan L.L., Voznyuk A.P. Drainage devices in refractory glaucoma surgery. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 85-93 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-85-93

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Глаукома остается одной из ведущих причин слабости зрения, слепоты и первичной инвалидизации [1]. Внутренняя группа более тяжелых форм данного заболевания объединена термином «рефрактерная глаукома» (франц. *refractaire* — упорный, невосприимчивый), которая объединяет клинические формы глаукомы, характеризующиеся тяжелым течением и устойчивостью к традиционно применяемым методам лечения.

Одним из наиболее радикальных и эффективных способов лечения пациентов с рефрактерной глаукомой (РГ) является хирургия с использованием дренажей в условиях выраженной фиброblastической активности тканей глаза, приводящей к грубому рубцеванию и облитерации сформированных в ходе операции путей оттока водянистой влаги [2, 3].

В настоящее время существует три основных хирургических подхода к лечению пациентов с РГ: стандартная фильтрующая хирургия с интраоперационным применением цитостатиков (использование дополнительно митомицина), хирургия с применением дренажей и циклодеструктивные вмешательства. Развитие дренажной хирургии происходило в три этапа [4].

1. Транслимбальные дренажи — сетоны (от лат. *saeta, seta* — щетина), конструкция которых представляла собой примитивный выпускник (выпускной дренаж), который отводил водянистую влагу по своей поверхности. По составу сетоны бывают коллагеновые, гидрогелевые, полиуретановые, лавсановые, силиконовые и др. Первые попытки их использования были предприняты французским офтальмологом L. Wecker еще в 1886 г., когда в качестве сетона была предложена золотая проволока. Однако вскоре от этого метода вынуждены были отказаться по причине частых осложнений, связанных с плохой фиксацией выпускного дренажа и травмированием структур глаза [5].

2. Шунты-трубочки, которые отводят водянистую влагу с образованием фильтрационной подушки под конъюнктивой.

3. Шунтовые устройства и клапаны, конструкции которых усложнялись с целью создания клапанных механизмов, уменьшения объема и размера дренажа.

Все дренажные устройства можно классифицировать по материалу, из которого они изготовлены, и по их техническим характеристикам. Последние, в свою очередь, можно разделить на две большие группы:

- устройства, осуществляющие активный отток жидкости из передней камеры: дренажи Molten, Krupin, Schocket, Baerveldt, Ahmed, Ex-PRESS шунт;
- устройства, препятствующие избыточному рубцеванию (склеро-склеральному и склеро-конъюнктивальному) и обеспечивающие пассивный ток жидкости из передней камеры: ксенопласт, iGen, HealaFlow, Glautex и др.

В зависимости от материала различают:

- дренажи на основе коллагена: аутодренажи из тканей пациента — лоскутов склеры, фрагментов роговицы, капсулы хрусталика, десцеметовой оболочки [6, 7, 8]; аллодренажи из тканей донора — аллотрансплантатов, ксенотрансплантатов; эксплантодренажи — синтетические, из полимерных материалов [9, 10];

- дренажи с металлической основой: Ex-PRESS-шунт, SOLX Gold Micro-Shunt, Hydrus microstent, iStent;

- дренажи с синтетической полимерной основой: STARflo (iSTAR Medical), CyPass;

- дренажи с биополимерной основой: iGen, Aquesys microfistula implant — XEN Gel stent, HealaFlow.

С.Н. Светозарский и соавт. [11] предложили классификацию дренажных устройств:

1) по механизму действия:

— дренирование влаги передней камеры в эписклеральный резервуар: дренажные устройства Molteno, Baerveldt, Krupin, Ahmed Glaucoma Valve;

— создание нового пути оттока через фильтрационную подушку под лоскутом склеры или конъюнктивы: мини-шунт Ex-PRESS;

— создание пути оттока в супрахориоидальное пространство — интрасклеральные системы: AqueSys microfistula implant — XEN Gel stent, CyPass, iStent, SOLX Gold Micro-Shunt, STARflo;

— форсирование оттока водянистой влаги в шлеммов канал: трабекулэктомия внутренним доступом, iS-tent, Hydrus Microstent, каналопластика (iScience).

2) по виду операционного доступа:

— наружным доступом (*ab externo*): каналопластика (iScience), SOLX Gold Micro-Shunt, Ex-PRESS;

— внутренним доступом (*ab interno*): AqueSys microfistula implant, CyPass, iStent, Hydrus Microstent.

К преимуществам располагающихся между слоями склеры аутодренажей можно отнести оптимальную биосовместимость при минимальной послеоперационной воспалительной реакции, однако в отдаленном периоде, в связи с быстрой организацией, рубцеванием и последующей блокадой сформированных операцией путей оттока, не удавалось достичь пролонгированного гипотензивного эффекта [12, 13]. Из аллодренажей более широкое распространение получил губчатый аллогенный биоматериал, созданный по технологии «Аллоплант» [14]. Данная аллоткань позволяет за счет своей пористой структуры дозированно снижать внутриглазное давление (ВГД) путем улучшения оттока водянистой влаги из передней камеры в супраувеальное пространство или интрасклерально. Исследование Г. Корнилаевой со сроком наблюдения 5 лет показало высокую эффективность в нормализации офтальмотонуса [14].

Заслуживает внимания использование в качестве аллоимпланта амниотической мембраны, которая обладает антиангиоидными и противовоспалительными свойствами, а также тормозит избыточное рубцевание за счет ингибирования активности тромбоцитарного трансформирующего фактора роста, достоверно продлевая гипотензивный эффект трабекулэктомии [15–17].

С.Ю. Анисимовой и соавт. [18] предложен антиглаукомный коллагеновый дренаж ксенопласт. Дренаж изготовлен из костного коллагена I типа животного происхождения, структура которого насыщена сульфатированными гликозаминогликанами, влияющими на процессы репарации и повышающими биосовместимость дренажа. Пористость и эластичность дренажа позволяет проводить жидкость по всей его структуре и обеспечивает его стабильное положение. Набухание составляет не более 0,1 %. Ксенопласт биосовместим с тканями глаза, не вызывает воспалительной реакции, не обладает ток-

сичностью и иммуногенностью, длительное время не резорбируется и стоек к биодеструкции [18, 19]. В клиническом исследовании отмечено, что при использовании коллагенового дренажа не наблюдается сращения склеральных лоскутов. Исследование большой группы больных показало: в основной группе при антиглаукомной операции с ксенопластом в 70 % случаев была достигнута нормализация ВГД без гипотензивной терапии, тогда как в группе контроля результат был достигнут у 66,7 % пациентов [19, 20].

Отмечается также высокая эффективность ксенопласта при рефрактерной глаукоме в условиях выраженных склеро-склеральных сращений. При хирургическом лечении пациентов с резистентной глаукомой в течение полутора лет отмечался стойкий гипотензивный эффект. Через 6 мес после антиглаукомной операции с коллагеновым дренажом средний показатель ВГД был $10,5 \pm 0,5$ мм рт. ст., через 1,5 года — $13,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. без дополнительного гипотензивного лечения [21].

В широкой практике также применяются эксплантодренажи, как на основе синтетических полимеров, так и природных мономеров (биополимеров). К первым относят дренажи из лейкосапфира, гидрофильной пластмассы, лавсана, полиэтилена, силикона, полистирола, фторопласта, пенополиуретана [22–24], а также гидрогелевые дренажи на основе синтетических полимеров [25]. Под руководством В.В. Волкова проводились сравнительные исследования эффективности дренажей на различной полимерной основе. Предпочтительные клинико-функциональные результаты продемонстрировал силиконовый дренаж, обеспечивающий высокую стабильность и длительную сохранность в зоне операции [26]. Несмотря на наличие таких достоинств этих дренажей, как простота конструкции, легкость имплантации, низкий процент осложнений, невысокая стоимость, нередко их установка заканчивается неудачей из-за проблем, связанных с развивающимся фиброзированием созданного канала вокруг его дистального края [8].

В связи с этим получило свое развитие новое поколение дренажей — шунтов-трубочек, обеспечивающих активный отток камерной влаги в расположенный экваториально субтеноновый резервуар, накопление влаги в котором позволяло препятствовать облитерации дистального конца рубцовой тканью [27, 28].

Самыми распространенными представителями этой группы устройств стали дренажи Molteno, Krupin, Schocket, Baerveldt и Ahmed.

Первым подобным устройством стал дренаж Molteno, описанный в 1968 г. [29]. Основными элементами этого неклапанного имплантата являются дренажная трубка и акриловое плато, устанавливаемое в субтеноновое пространство, вокруг которого формировалась фильтрационная подушка в области экватора. За счет размеров самого плато и,

соответственно, увеличения площади всасываемости влаги предполагалось исключение фиброзирования путей оттока [30]. В отдаленном периоде многолетнего наблюдения пациентов с установленным устройством отмечена высокая эффективность дренажа: лишь в 3 % случаев ВГД составило ≥ 21 мм рт. ст. [29, 31, 32].

С целью увеличения площади фильтрационной подушки и пролонгации стойкого целевого ВГД S. Schocket и соавт. [33] в 1985 г. предложили сочетать силиконовую трубку с циркулярной лентой. Один конец трубочки (внутренний диаметр — 0,12 мм, наружный — 0,25 мм) имплантируется в переднюю камеру глаза, другой крепится под циркулярную ленту.

G. Vaerveldt и соавт. [34] предложили свой вариант дренажа — модифицированный вариант шунта Molteno. Эта бесклапанная конструкция состоит из силиконовой трубочки и овальной пластины, импрегнированной барием, размеры которой могут быть различными [35]. По данным источника [36], эффективность применения импланта Vaerveldt составила 72 %.

Многочисленные клинические исследования показывают (без клинически значимой разницы) достаточно высокую эффективность таких дренажей, особенно в случаях рефрактерной глаукомы [37]. Вместе с тем основным недостатком имплантации описанных выше дренажей является выраженная и длительная послеоперационная гипотония, вызванная слишком большим и ничем не регулируемым оттоком водянистой влаги, что может сопровождаться рядом таких сопутствующих специфических осложнений, как гипотония, цилиохориоидальная отслойка, мелкая передняя камера, гифема, гемофтальм, кистозный отек макулы [38–40]. Нерегулируемая фильтрация в раннем послеоперационном периоде, приводящая к частым осложнениям, обусловила необходимость создания глаукомных дренажей, снабженных клапаном, поддерживающим стабильные показатели офтальмотонуса.

Первым устройством, снабженным клапаном, стал дренаж Krupin — Denver, состоящий из внутренней (внутрикамерной) супраимидной трубочки, соединенной с наружной (субконъюнктивальной) силиконовой трубкой [41]. Клапанный эффект осуществляют горизонтальные и вертикальные прорезы в запаянном дистальном конце силиконовой трубки. Давление открытия равно 10,0–12,0 мм рт. ст., закрытие происходит при ВГД 10,0 мм рт. ст. и ниже. Поскольку прорезы нередко зарастали фиброзной тканью, на смену стандартному клапану Krupin — Denver пришли его модификации. Последняя модель очень напоминает имплант Molteno, снабженный силиконовым эксплантатом [42]. P. Fellenbaum и соавт. [43] при неплохом эффекте применения клапана Krupin — Denver (66 %) отметили высокий риск послеоперационной гипотонии (8 %) и отслойки сосудистой оболочки (28 %).

В 1993 г. I. Ahmed предложил первое клапанное устройство, представляющее собой силиконовую трубку и полипропиленовый резервуар. Механизм работы клапанного дренажа Ahmed Glaucoma Valve заключается в отведении через микротрубочку водянистой влаги из передней камеры глаза с формированием резервуара в субтеноновом пространстве и постепенной резорбции и эвакуации жидкости через формирующиеся субтеноновые протоки. Для предупреждения гиперфильтрации в раннем послеоперационном периоде в дренаже имеется клапан, открывающийся при ВГД более 8 мм рт. ст. [44]. Локализация импланта в области экватора глаза, вне зоны прилегания век, не приносит дискомфорта, чувства инородного тела [45].

Уже первые работы по изучению эффективности клапана Ahmed подтвердили его способность предотвращать избыточную фильтрацию в раннем послеоперационном периоде и существенно снижать частоту осложнений [46], среди которых диплопия после имплантации дренажа [47], эндотелиальная дистрофия [48], цилиохориоидальная отслойка (ЦХО), макулопатия [49], ограничение подвижности глазного яблока. Кроме того, возможен некроз склерального лоскута и конъюнктивы, инфицирование полости глаза [50]. В отдаленном периоде вокруг наружного конца дренажа происходит формирование соединительнотканной капсулы, что является основной причиной рецидива повышения ВГД. Возможна также закупорка просвета дренажа радужкой, стекловидным телом, экссудатом, фиброзной тканью с последующим повышением ВГД [51]. F. Gil-Carrasco и соавт. [52] сообщают о стабилизации офтальмотонуса после имплантации клапана Ahmed при увеальной глаукоме у 57 % больных в течение 2 лет наблюдения. В 2009 г. E. Lee и соавт. [53] провели сравнительное исследование влияния имплантированного дренажа Ahmed на эндотелий роговицы. За время наблюдения (12 и 24 мес) потеря эндотелиальных клеток составила 15,3 и 18,6 % соответственно. Потеря клеток зарегистрирована больше в верхней половине роговицы, где была установлена проксимальная часть дренажной трубки [53].

Отмечается, что использование клапанного дренажа Ahmed позволяет эффективно снизить ВГД даже в терминальной стадии глаукомы, а его можно также рекомендовать в качестве операции выбора при терминальной болящей глаукоме [54].

В 1998 г. Y. Glovinsky и соавт. [55] представили дренаж для микрошунтирования Ex-PRESS (Excessive Pressure Regulation Shunt System) на металлической основе, который получил широкое распространение. Производится Ex-PRESS в Израиле (Optonol Ltd., с 2010 г. — Alcon). Безопасность и биологическая инертность медицинских изделий, изготовленных из нержавеющей стали для применения в офтальмологии, доказаны экспериментально [56] и на большом клиническом материале [57].

Шунт представляет собой бесклапанное устройство из нержавеющей стали длиной 2,64 мм, со скошенным заостренным концом. Внешний диаметр его 400 мкм (27 G), внутренний — 50 мкм. В стенке трубки рядом со срезом расположено дополнительное отверстие — вспомогательный порт. Таким образом, доступ внутриглазной жидкости из передней камеры внутрь дренажа осуществляется в двух взаимно перпендикулярных направлениях, что увеличивает эффективность фильтрации и препятствует возможной блокаде входных отверстий. Специальный выступ, напоминающий шпору, предназначен для правильной фиксации шунта в передней камере и предотвращения его самопроизвольной эксплантации. Наружный конец микрошунта снабжен плоской площадкой, контролирующей его положение и препятствующей проникновению в переднюю камеру. Вертикальный канал вдоль площадки и округлый паз создают дополнительное пространство для оттока водянистой влаги из полости шунта и формирования интрасклеральной щели, из которой жидкость перемещается под конъюнктиву, формируя фильтрационную подушку [58]. Первые экспериментальные испытания выявили преимущества шунта. Местная реакция тканей проявлялась в формировании тонкой, зрелой фиброзной капсулы толщиной < 0,04 мм, лишенной воспалительных клеток. Эта капсула окружала около 25 % площади поверхности имплантата. Просветы устройства были лишены воспалительного экссудата [55]. Безопасность Ex-PRESS-шунта описана и в работе F. Feo и соавт. [59], которые, проводя клиническое и посмертное исследование, сравнивали признаки воспалительной реакции нового мини-шунта с дренажами Baerveldt и Ahmed. Данные этого исследования свидетельствуют об отсутствии влияния Ex-PRESS-шунта на эндотелий роговицы, состояние которого было сопоставимо с эндотелием неоперированных глаз.

М.М. Бикбов и И.И. Хуснитдинов сравнили эффективность применения дренажных устройств Ex-PRESS и Ahmed при вторичной неоваскулярной глаукоме (НВГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД). Применение дренажного устройства Ex-PRESS при вторичной НВГ на фоне СД оказалось неэффективным в 70 % случаев. В качестве выбора была рекомендована имплантация клапана Ahmed, в результате количество неудачных исходов отмечено лишь в 20 % случаев.

В 2005 г. изучили опыт применения шунта у 15 больных (30 глаз) с ПОУГ со сроком наблюдения 2 года [60]. При применении шунта Ex-PRESS на одном глазу и выполнении стандартной трабекулэктомии на парном глазу больший гипотензивный эффект был достигнут при постановке шунта. Установлено, что синдром мелкой передней камеры и ЦХО в послеоперационном периоде возникали чаще после проведения трабекулэктомии, чем при имплантации шунта [61]. В 2009 г. E. Kanner и соавт. [62]

представили результаты обследования 345 пациентов с ПОУГ, у которых на 231 глазу был имплантирован шунт Ex-PRESS, а на 114 глазах произведена имплантация шунта в сочетании с факоэмульсификацией. После 3 лет гипотензивный эффект был достигнут в 94,8 и в 95 % наблюдений соответственно [62]. В ряде случаев в послеоперационном периоде возникала блокада шунта нитями фибрина.

К.Б. Першин и соавт. [63] заключают, что имплантация мини-шунта Ex-PRESS показана в осложненных случаях рефрактерной глаукомы при неэффективности ранее проведенных вмешательств или отсутствии компенсации ВГД на максимальном медикаментозном гипотензивном режиме. Оптимальные результаты возможны при имплантации мини-шунта под поверхностный склеральный лоскут и особом режиме послеоперационного ведения пациента, позволяющего поддерживать функционирование шунта и обеспечивать толерантное ВГД [63].

Преимущества имплантации дренажа Ex-PRESS для лечения рефрактерной глаукомы описаны в большом количестве работ. Значительный опыт успешного применения данного способа лечения глаукомы в России и за рубежом дает основания разным авторам рекомендовать имплантацию мини-шунта как первичное хирургическое вмешательство в тех случаях, когда есть медицинские показания для антиглаукоматозной операции, или как альтернативу трабекулэктомии у пациентов с целевым ВГД 13–15 мм рт. ст. Однако в работе L. Wagschal и соавт. [64] приводятся доказательства отсутствия значимых различий между НГСЭ с имплантацией Ex-PRESS и традиционной трабекулэктомией через год наблюдения.

Е. Moisseiev и соавт. [65] заключили также, что стандартные трабекулэктомии и Ex-PRESS-шунт имеют сходные профили эффективности и безопасности. Поскольку шунт значительно дороже, его использование может быть неоправданным, особенно в качестве первичной процедуры.

Более сложный по строению, но также широко распространенный дренаж компании SOLX (Израиль) Gold Micro-Shunt представляет собой золотую пластину размерами 3,2 × 5,2 мм, пронизанную множеством микроканалов, по которым и осуществляется отток жидкости. Шунт имплантируется в супрахориоидальное пространство *ab externo*. Выбор золота в качестве материала для дренажа обусловлен его инертностью по отношению к тканям глаза. Большинство клинических исследований отражает высокую эффективность данного шунта. За 4 года наблюдения за пациентами с глаукомой, которым был имплантирован такой дренаж, значения ВГД находилось в пределах 5–21 мм рт. ст. в 97 % случаев [66].

В последнее время получило свое активное развитие новое направление в хирургии глаукомы — микроинвазивная хирургия. Каналопластика (iScience) и вискоканалостомия относятся

к операциям на шлеммовом канале без формирования фильтрационной подушки. При вискоканалостомии в шлеммов канал вводят вискоэластик с целью расширения просвета канала и образования микроразрывов в его внутренней стенке. При каналопластике через доступ, схожий с доступом при трабекулэктомии, в шлеммов канал также вводят вискоэластик, затем в просвет канала на всю длину его окружности вводят гибкий зонд со светодиодом на конце (iscience, разные модели имеют диаметр от 250 до 400 мкм) [67], с помощью которого в просвет шлеммова канала вводят полипропиленовую нить 10-0, концы которой завязывают с натяжением, что обеспечивает сохранение просвета шлеммова канала в отдаленном послеоперационном периоде и более существенное по сравнению с вискоканалостомией снижение ВГД [68]. Отсутствие искусственных отверстий и фильтрационной подушки на поверхности глазного яблока, а также контроль оттока влаги, определяемый физиологической резистентностью элементов классического пути оттока, приводят к снижению риска осложнений в виде гипотонии и реже вызывают побочные эффекты [69].

Микростент Hydrus выполнен в виде трубчатого каркаса из нитинола длиной 8 мм, имплантируемого *ab interno* в просвет шлеммова канала. Нитинол — материал с памятью формы, то есть с фиксированным соотношением атомов. В 2012 г. были представлены первые долгосрочные результаты факоэмульсификации катаракты с имплантацией Hydrus, отражающие его достаточно высокую эффективность [70]. При этом отмечены осложнения в виде субконъюнктивальных и супрахориоидальных кровоизлияний, гипотонии, гифемы, периферических гониосинехий.

Микростент iStent, изготовленный из медицинского титана с гепариновым покрытием, представляет собой изогнутую под прямым углом трубку длиной 1 мм с наружным диаметром 0,25 мм и внутренним диаметром 0,12 мм, который устанавливают в нижнем назальном квадранте заостренным концом в просвет шлеммова канала, второй конец остается обращенным в переднюю камеру [71]. Предварительные исследования, проводимые в течение 12 мес, показали снижение истинного ВГД с $20,0 \pm 6,3$ до $12,5 \pm 2,5$ мм рт. ст. При этом не отмечены случаи дислокации имплантата, но описан один случай формирования передних синехий и один случай частичной непроходимости ветви центральной вены сетчатки в раннем послеоперационном периоде [72].

Одной из последних разработок дренажей на основе силиконового эластомера является дренаж STARflo (iSTAR Medical). Он имеет длину 8 мм, ширину 3–5 мм и толщину 0,275 мм. Дренаж используется при проникающих хирургических вмешательствах и предназначен для транспорта внутриглазной жидкости (ВГЖ) под конъюнктиву и в супрахориоидальное пространство. В ходе эксперименталь-

но-морфологического исследования разработчики определили оптимальную внутреннюю структуру для обеспечения транспорта ВГЖ и снижения вероятности соединительнотканного инкапсулирования [73].

Микростент CyPass — это перфорированная трубочка из полиамида (термостабильный биосовместимый полимер) длиной 6,35 мм с внутренним диаметром 0,3 мм, наружным — 0,51 мм. Устанавливается микростент в супрахориоидальное пространство (*ab interno*). Первые результаты применения микростента показали его эффективность и безопасность в лечении глаукомы [74].

Для подавления избыточных склеро-конъюнктивальных сращений в послеоперационной зоне был разработан коллагеновый рассасывающийся дренаж iGen [75]. Он представляет собой пористый гликозаминогликановый матрикс, состоящий из подвергнутого обработке коллагена, и хондроитин-6-сульфата. Применение трехмерных коллагеновых гликозаминогликанов и коллагена приводит к снижению регенерации миофибробластов, фибробластов и секретируемого экстрацеллюлярного матрикса (коллагена), в результате чего не формируется грубая рубцовая ткань. Сразу после операции пористая структура iGen действует как резервуар для ВГЖ. Имплантат придавливает склеральный лоскут и не позволяет ВГД снижаться слишком быстро, предотвращая развитие выраженной гипотонии. Образующиеся в ходе асептической воспалительной реакции фибробласты растут не хаотично, а упорядоченно, по пористым туннелям iGen. Через 30–90 дней происходит объемная биодеструкция дренажа с формированием разлитой фильтрационной подушки [76]. Сравнительная оценка использования iGen и других видов хирургического лечения глаукомы показала неоднозначные результаты [77]. Греческие ученые на протяжении 6 мес изучали 40 глаз 40 пациентов и пришли к выводу, что нет никаких существенных преимуществ нового дренажа iGen по сравнению с обычной синустрабекулэктомией [78]. Немецкие ученые, оценивая эффективность iGen, пришли к нескольким другим результатам: компенсация офтальмотонуса достигнута в 50 % в группе с дренажом [79]. При имплантации дренажа iGen пациентам с ранее оперированной глаукомой компенсация офтальмотонуса наблюдалась в 42,9 %. У 57,1 % на разных этапах после хирургического лечения произошло повышение ВГД, в связи с чем была назначена дополнительная терапия, которая оказалась эффективной в 39,3 %. У 17,9 % не наблюдалось компенсации ВГД, что потребовало дополнительного вмешательства. Гифема с уровнем в передней камере не более 3 мм была отмечена в 10,7 %. Мелкая передняя камера и ЦХО обнаружены у 14,3 % на 3–5-й день после операции.

Aquesys microfistula implant, как и его новая версия — XEN Gel stent, представляет собой трубку из свиного желатина (частично гидролизированный

коллаген), прошедшего обработку кросслинкингом с глутаральдегидом, после чего он может находиться в интрасклеральном пространстве 6–12 мес. Изделие имплантируется *ab interno* в супрахориоидальное пространство с помощью инжектора, аналогичного применяемому для факоэмульсификации. В тканях желатиновый дренаж меняет конфигурацию. За это время формируется склеральный туннель для оттока ВГЖ. Первые клинические результаты носят обнадеживающий характер, однако отдаленные результаты пока не представлены [80].

В дренажной хирургии получили также широкое распространение вискоэластичные полимеры [81]. Данные соединения характеризуются быстрой биодеградацией (несколько суток), что является их существенным недостатком. Однако было создано более стойкое полимерное соединение на основе натрия гиалуроната — Heala Flow (Anteis, Швейцария). Оно представляет собой стерильный, бесцветный, прозрачный, вискоэластичный гель, состоящий из 22,5 мг/мл гиалуроната натрия неживотного происхождения. Предотвращая адгезию тканей (склера и конъюнктивы), он создает длительный и устойчивый эффект: стабилизацию субсклерального и субконъюнктивального пространства. Высокая гидрофильность гиалуроната натрия определяет превалирующий механизм биодеградации — объемный. Heala Flow обладает некоторым противовоспалительным эффектом: гиалуроновая кислота предупреждает воспаление и фиброз, ингибируя цитокины, клетки-мигранты, фагоцитоз и лимфоцитоз [82]. В отличие от других вискоэластичных соединений, резорбируемых в течение нескольких дней, сшивающая формула Heala Flow не позволяет ему рассасываться в течение 1–2 мес [83]. S. Roy и A. Mermoud [82] в течение 2 лет наблюдали за результатами применения Heala Flow у 55 пациентов. ВГД ≤ 18 мм рт. ст. без назначения дополнительных медикаментозных препаратов было получено почти в 70 % случаев. В работе J. Sturmer и соавт. [83] получены аналогичные результаты.

Отечественными учеными, кроме дренажа коллагенового антиглаукоматозного — ксенопласта разработан биодеградируемый композитный дренаж на основе полимолочной кислоты и полиэтиленгликоля — глаутекс. Полиэтиленгликоль является влагоудерживающим веществом и используется для повышения растворимости субстанций или придания им гидрофильных свойств, что определяет превалирующий механизм биодеградации — объемный. После имплантации дренаж осуществляет профилактику склеро-склеральных, склеро-конъюнктивальных сращений, рубцевания по ребру поверхностного склерального лоскута [84]. Время полной резорбции составляет 4–8 мес, что обеспечивает стабильный гипотензивный эффект. Компенсации ВГД при имплантации дренажа глаутекс удалось достичь в 62,5 % [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение РГ считается наиболее эффективным способом достижения стойкой нормализации ВГД. Разнообразие используемых на сегодняшний день дренажей соответствует широкому разбросу их основных характеристик. Каждое из используемых устройств имеет как преимущества, так и недостатки. Лечение РГ требует дифференцированного подхода в каждом конкретном случае, с учетом клинической ситуации, оказывающей активное влияние на исход операции.

Литература /References

1. Либман Е.С., Гальперин М.Р., Гришина Е.Е., Сенкевич Н.Ю. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. Клиническая офтальмология. 2002; 3 (3): 119–21.
Libman E.S., Gal'perin M.R., Grishina E.E., Senkevich N.Yu. Approaches to assessing the quality of life of ophthalmic patients. *Clinical Ophthalmology*. 2002; 3 (3): 119–21 (in Russian).
2. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В. Хирургия глаукомы XXI. Москва: Апрель; 2012.
Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Larionov E.V. Glaucoma surgery XXI. Moscow: April; 2012 (in Russian).
3. Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2005; 2: 80–2.
Bessmertny A.M. On differentiated surgical treatment of principal forms of refractory glaucoma. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2005; 2: 80–2 (in Russian).
4. Чупров А.Д., Гаврилова И.А. Сравнительная эффективность применения различных дренажей при рефрактерной глаукоме. Глаукома. 2010; 3: 41–5.
Chuprov A.D., Gavrilova I.A. Comparative efficacy of using various drainages in refractory glaucoma. *Glaucoma*. 2010; 3: 41–5 (in Russian).
5. Wecker L. de Sclerotomy simple et combinee. *Ann. d'Ocul.* 1894; 25: 112.
6. Волков В.В., Бржецкий В.В., Ушаков Н.А. Офтальмохирургия с использованием полимеров. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2003.
Volkov V.V., Brzheskiy V.V., Ushakov N.A. Ophthalmosurgery using polymers. Sankt Petersburg: Hippocrates; 2003 (in Russian).
7. Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. Вестник офтальмологии. 2000; 116 (5): 8–10.
Erichev V.P. Refractory glaucoma: features of treatment. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 116 (5): 8–10 (in Russian).
8. Лапочкин В.И., Свиринов А.В., Корчуганова Е.А. Новая операция в лечении рефрактерных глауком — лимбосклерэктомия с клапанным дренированием супрацилиарного пространства. Вестник офтальмологии. 2001; 117 (1): 9–11.
Lapochkin V.I., Svirin A.V., Korchuganova E.A. New operation in the treatment of refractory glaucomas — limbosclerectomy with valvular drainage of the supraciliary space. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 117 (1): 9–11 (in Russian).
9. Андреева Л.Д., Киселева О.А., Косакян С.М. и др. Экспериментальное обоснование применения аутокератолоскута при фистулизирующих антиглаукоматозных операциях. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 73–7.
Andreeva L.D., Kiseleva O.A., Kosakyan S.M., et al. Experimental validation of the use of the autokerneal graft in fistulizing glaucoma surgery. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 4 (2): 73–7 (in Russian).
10. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Egorov E.A., ed. *Glaucoma. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).
11. Светозарский С.Н., Масленникова Ю.А., Анисеева М.В. Современные технологии хирургического лечения открытоугольной глаукомы. Современные технологии в медицине. 2014; 6 (1): 102–9.
Svetozarskiy S.N., Maslennikova Y.A., Aniseeva M.V. Modern technologies of open-angle glaucoma surgery. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2014; 6 (1): 102–7 (in Russian).
12. Егоров В.В., Бадогина С.П. Сравнительный анализ результатов хирургии глаукомы с помощью непроникающей глубокой склерэктомии и непроникающей глубокой склерэктомии с аллодренированием. Офтальмохирургия. 1993; 1: 62–5.
Egorov V.V., Badogina S.P. Comparative analysis of the results of glaucoma surgery using non-penetrating deep sclerectomy and non-penetrating deep sclerectomy with alloodrainage. *Ophthalmosurgery*. 1993; 1: 62–5 (in Russian).

13. *Хабидулина Н.М., Галева Г.З., Расческов А.Ю.* Преимущества спонч-дренирования в хирургии врожденной глаукомы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 3: 70–2.
Khabibullina N.M., Galeeva G.Z., Raschekov A.Yu. Advantages of spontaneous drainage in congenital glaucoma surgery. Medical technologies. Evaluation and selection. 2015; 3: 70–2 (in Russian).
14. *Корнилова Г.Г.* Комбинированный циклодиализ с использованием аллотрансплантатов-дренажей в лечении вторичной глаукомы. Офтальмохирургия. 2002; 14 (1): 13–6.
Kornilova G.G. Combined cyclodialysis using allografts-drainage in the treatment of secondary glaucoma. Ophthalmosurgery. 2002; 14 (1): 13–6 (in Russian).
15. *Курышева Н.И., Марных С.А., Кизеев М.В. и др.* Интрасклеральная имплантация амниона в предупреждении избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций (клинико-морфологическое исследование). Глаукома. 2005; 1: 29–36.
Kuryshva N.I., Marnykh S.A., Kizeev M.V., et al. Intrasceral implantation of amnion in the prevention of excessive scarring after antiglaucomatous operations (clinical and morphological study). Glaucoma. 2005; 1: 29–36 (in Russian).
16. *Вашкевич Г.В., Имишенецкая Т.А., Ситник Г.В. и др.* Синусотрабекулоэктомию с имплантацией амниотической мембраны при рефрактерной глаукоме. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2010; 3: 90–2.
Vashkevich G.V., Imshenetskaya T.A., Sitnik G.V., et al. Sinusotrabeculotomy with implantation of the amniotic membrane in refractory glaucoma. RMJ Clinical ophthalmology. 2010; 3: 90–2 (in Russian).
17. *Eid T.E., Katz L.J., Spaeth G.L., et al.* Tube-shunt surgery YAG cyclophotocoagulation in the management of neovascular glaucoma. Ophthalmology. 1997; 104 (10): 1692–700. doi.org/10.1016/S0161-6420(97)30078-5
18. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. и др.* Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии. Глаукома. 2003; 1: 19–23.
Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Rogacheva I.V., et al. New non-absorbable collagen drainage to improve the effectiveness of non-penetrating deep sclerolimbectomy. Glaucoma. 2003; 1: 19–23 (in Russian).
19. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Г.Г.* Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного коллагенового дренажа. Российские медицинские вести. 2005; 3: 53–6.
Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Larionov G.G. Morphological studies after implantation of antiglaucomatous collagen drainage. Russian medical news. 2005; 3: 53–6 (in Russian).
20. *Гайджари Т.П.* Динамика коэффициента легкости оттока после ангулярно-супрачороидального дренирования у больных первичной глаукомой. Запорожский медицинский журнал. 2014; 4 (85): 26–9.
Gajdzhari T.P. The dynamics of the coefficient of lightness outflow after angular-suprachoroidal drainage in patients with primary glaucoma. Zaporozhskij Meditsinskij zhurnal. 2014; 4 (85): 26–9 (in Russian).
21. *Анисимова С.Ю., Анисимова С.И., Рогачева И.В.* Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа. Глаукома. 2011; 2: 28–33.
Anisimova S.Yu., Anisimova S.I., Rogacheva I.V. Long-term results of surgical treatment of refractory glaucoma using collagen drainage resistant to biodegradation. Glaucoma. 2011; 2: 28–33 (in Russian).
22. *Алексеев Б.Н., Кабанов И.Б.* Силиконовый дренаж в лечении глаукомы с неоваскуляризацией радужки и иридокорнеального угла. Вестник офтальмологии. 1986; 4: 12–5.
Alekseev B.N., Kabanov I.B. Silicone drainage in the treatment of glaucoma with neovascularization of the iris and iridocorneal angle. Vestnik oftal'mologii. 1986; 4: 12–5 (in Russian).
23. *Науменко В.В., Балашевич Л.И., Качурин А.Э.* Применение лейкосапфировой экплантодренажа в гипотензивной хирургии у больных с рефрактерными формами открытоугольной глаукомы. Вестник Оренбургского государственного университета. 2012; 12: 144–7.
Naumenko V.V., Balashevich L.I., Kachurin A.E. The use of synthetic sapphire drainage in hypotensive surgery in patients with refractory forms of glaucoma. Vestnik orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012; 12: 144–7 (in Russian).
24. *Животовский Д.С., Дога В.Р.* Отдаленные наблюдения за больными глаукомой с дренажом передней камеры глаза пластмассовой трубкой. Офтальмологический журнал. 1970; 6: 451–2.
Zhivotovskiy D.S., Doga V.R. Remote monitoring of glaucoma patients with drainage of the anterior chamber of the eye with a plastic tube. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1970; 6: 451–2 (in Russian).
25. *Kim C., Kim Y., Choi S., Lee S., Ahn B.* Clinical experience of e-PTFE membrane implant surgery for refractory glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87: 63–70. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.87.1.63
26. *Волков В.В., Горбань А.И., Ушаков Н.А.* Аллодренирование передней камеры при глаукоме. Вопросы восстановительной офтальмохирургии. Ленинград; 1972.
Volkov V.V., Gorban' A.I., Ushakov N.A. Alloodrainage of the anterior chamber in glaucoma. Voprosy vosstanovitel'noj khirurgii. Leningrad; 1972 (in Russian).
27. *Lieberman M.F., Ewing R.H.* Drainage implant surgery for refractory glaucoma. Int. Ophthalmol. Clin. 1990; 30 (3): 198–208. doi.org/10.1097/00004397-199030030-00007
28. *Taglia D.P., Perkins T.W., Gangnon R., et al.* Comparison of the Ahmed glaucoma valve, the Krupin eye valve with disc and the double-plate Molteno implant. J. Glaucoma. 2002; 11 (4): 347–53. doi.org/10.1097/00061198-200208000-00012
29. *Molteno A.C., Bevin T.H., Herbison P., Houlston M.J.* Otago glaucoma surgery outcome study: long-term follow-up of cases of primary glaucoma with additional risk factors drained by Molteno implants. Ophthalmology. 2001; 108 (12): 2193–200. doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00836-3
30. *Тахчиди Х.П., Метев С.А., Челлаков П.Ю.* Сравнительная оценка шунтовых дренажей, доступных в России, в лечении рефрактерной глаукомы. Глаукома. 2008; 1: 52–5.
Takhchidi Kh.P., Metaev S.A., Cheglakov P.Yu. Comparative assessment of shunt drainage available in Russia in the treatment of refractory glaucoma. Glaucoma. 2008; 1: 52–5 (in Russian).
31. *Molteno A.C., Bevin T.H., Herbison P., et al.* Long-term results of primary trabeculectomies and Molteno implants for primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2011; 129 (11): 1444–50. doi: 10.1001/archophth.2011.221
32. *Vuori M.L.* Molteno aqueous shunt as a primary surgical intervention for uveitic glaucoma: long-term results. Acta Ophthalmol. 2010; 88 (1): 33–6. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01759.x
33. *Schocket S.S., Nirankari V.S., Lakhnani V., et al.* Anterior chamber tube shunt to an encircling band in the treatment of neovascular glaucoma and other refractory glaucomas. A long-term study. Ophthalmology. 1985; 92 (4): 553–62. doi.org/10.1016/S0161-6420(85)34009-5
34. *Baerveldt G., Minckler D.S., Mills R.P.* Implantation of drainage devices. Glaucoma surgical techniques. Ophthalmol. Monographs. 1991; 4: 180.
35. *Lloyd M.A., Baerveldt G., Heur D.K., et al.* Initial clinical experience with Baerveldt implant in complicated glaucomas. Ophthalmology. 1994; 101 (4): 640–50. doi: 10.1016/S0161-6420(94)31283-8
36. *Siegner S.W., Netland P.A., Urban R.C., et al.* Clinical experience with the Baerveldt glaucoma drainage implant. Ophthalmology. 1995; 102 (9): 1298–307. doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30871-8
37. *Smith M.F., Sherwood M.B., McGorray S.P.* Comparison of the double-plate Molteno drainage implant with the Schocket procedure. Arch. Ophthalmol. 1992; 110 (9): 1246–50. doi:10.1001/archophth.1992.01080210064026
38. *Lotyfo D.G.* Postoperative complications and visual loss following Molteno implantation. Ophthalmolmic Surg. 1991; 70 (2): 145–54.
39. *Palmer D.J., Klein C.S., Edward D.P.* Scleral patch graft calcification and erosion following Molteno implant surgery. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2008; 39 (3): 230–1. doi.org/10.3928/15428877-20080501-11
40. *Lavin M., Franks W., Wormald R., et al.* Clinical risk factors for failure in glaucoma tube surgery. A comparison of three tube designs. Arch. Ophthalmol. 1992; 110 (4): 480–5. doi:10.1001/archophth.1992.01080160058030
41. *Krupin T., Riich R., Camras C.B.* A long Krupin — Denver valve implant attached to a 180 scleral explant for glaucoma surgery. Ophthalmology. 1988; 95 (9): 1174–80. doi.org/10.1016/S0161-6420(88)33030-7
42. *Krupin T., Podos S.M., Becker B., Newkirk J.B.* Valve implants in filtering surgery. Am. J. Ophthalmol. 1976; 81 (2): 232–5. doi:10.1016/0002-9394(76)90737-6
43. *Fellenbaum P.S., Almeida A.R., Minckler D.S., et al.* Krupin disk implantation for complicated glaucomas. Ophthalmology. 1994; 101 (7): 1178–82. doi.org/10.1016/S0161-6420(13)31724-2
44. *Christakis P.G., Kalenak J.W., Zurakowski D., et al.* The Ahmed versus Baerveldt study. Ophthalmology. 2011; 118 (11): 2180–9. doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.05.004
45. *Coleman A.L., Smyth R., Wilson M.R., et al.* Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant in pediatric patients. Arch. Ophthalmol. 1997; 115 (2): 186–91. doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150188007
46. *Bhatia L.S., Chen T.C.* New Ahmed valve design. Int. Ophthalmol. Clin. 2004; 44 (1): 123–38. doi.org/10.1097/00004397-200404410-00014
47. *Abdelaziz A., Cap H., Banitt M.R., et al.* Diplopia after glaucoma drainage device implantation. J AAPOS. 2013; 17 (2): 192–6. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.11.017
48. *Bailey A.K., Sarkisian S.R.* Complications of tube implants and their management. Curr. Opin. Ophthalmol. 2014; 25 (2): 148–53. doi: 10.1097/ICU.0000000000000034

49. Lotufo D.G. Postoperative complications and visual loss following Molteno implantation. *Ophthalmic Surg.* 1991; 22 (11): 650–6.
50. Alvarado J.A., Hollander D.A., Juster R.P., Lee L.C. Ahmed valve implantation with adjunctive mitomycin C and 5-fluorouracil: long-term outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (2): 276–84. doi.org/10.1016/j.ajo.2008.04.008
51. Frank J.W., Perkins T.W., Kushner B.J. Ocular motility defects in patients with Krupin valve implant. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26: 228–32.
52. Gil-Carrasco F., Salinas-Van Orman E., Recillas-Gispert C. Ahmed valve implant for uncontrolled uveitic glaucoma. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1998; 6 (1): 27–37. doi.org/10.1076/ocii.6.1.27.8078
53. Lee E.K., Yun Y.J., Lee J.E., et al. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am. J. Ophthalmol.* 2009. 148 (3): 361–7. doi.org/10.1016/j.ajo.2009.04.016
54. Al-Mobarak F., Khan A.O. Complications and 2-year valve survival following Ahmed valve implantation during the first 2 years life. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 795–8. doi.org/10.1136/bjo.2008.150037
55. Glovinsky Y., Belkin M., Epstein Y. Biocompatibility of the Ex-PRESS miniature glaucoma drainage implant. *J. Glaucoma.* 2003; 12 (3): 275–80. doi.org/10.1097/00061198-200306000-00017
56. Rijneveld W. J., Jongbloed W. L., Worst J. G., et al. Comparison of the reaction of the cornea to nylon and stainless steel sutures: an animal study. *Doc. ophthalmol.* 1989; 72 (3–4): 297–307. doi.org/10.1007/bf00153497
57. Кумар В., Душин Н.В. Клинический опыт применения металлического шва в микрохирургии глаза. *Вестник офтальмологии.* 2003; 119 (5): 16–20.
Kumar V., Dushin N.V. Clinical experience of using a metal suture in eye microsurgery. *Vestnik oftal'mologii.* 2003; 119 (5): 16–20 (in Russian).
58. Stein J.D., Herndon L.W., Brent Bond J., Challa P. Exposure of Ex-PRESS miniature glaucoma devices case series and technique for tube shunt removal. *J. Glaucoma.* 2007; 16: 704–6. doi.org/10.1097/ijg.0b013e31806ab314
59. Feo F., Bagnis A., Bricola G., et al. Efficacy and safety of a steel drainage device implanted under a scleral flap. *Can. J. Ophthalmol.* 2009; 44 (4): 457–62. doi.org/10.3129/i09-120
60. Dahan E., Carmichael T.R. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J. Glaucoma.* 2005; 14 (5): 98–102. doi: 10.1097/01.ijg.0000151688.34904.b7
61. Maris P.J.Jr., Ishida K., Netland P.A. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J. Glaucoma.* 2007; 16 (1): 14–9. doi: 10.1097/01.ijg.0000243479.90403.cd
62. Kanner E.M., Netland P.A., Sarkisian S.R., Du H. Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under a scleral flap alone or combined with phacoemulsification cataract surgery. *J. Glaucoma.* 2009; 18 (6): 488–91. doi: 10.1097/IJG.0b013e318181bf44e
63. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Непроницающая глубокая склерэктомия и имплантация дренажа Ex-PRESS R-50 в хирургическом лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17 (1): 43–53. https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.05
Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., et al. Non-penetrating deep sclerectomy and implantation of Ex-PRESS R-50 drainage in the surgical treatment of glaucoma. *National Journal of Glaucoma.* 2018; 7 (1): 43–53 (in Russian). https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.05
64. Wagschal L.D., Trope G.E., Jinapriya D., et al. Prospective randomized study comparing Ex-PRESS to trabeculectomy: 1-year results. *J. Glaucoma.* 2015; 24 (8): 624–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000029
65. Moisseiev E., Zunz Er., Tzur R. Standard trabeculectomy and Ex-PRESS miniature glaucoma shunt: a comparative study and literature review. *Journal of Glaucoma.* 2015; 24: 410–6. doi:10.1097/IJG.0000000000000047
66. Melamed S., Simon G. J. B., Goldenfeld M., et al. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (3): 264–9. doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.611
67. Khaimi M.A. Canaloplasty using iTrack 250 microcatheter with suture tensioning on Schlemm's canal. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2009; 16 (3): 127–9. doi: 10.4103/0974-9233.56224
68. Shingleton B., Tetz M., Korber N. Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34: 433–40. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.11.029
69. Cheng J.-W., Cheng S.W., Cai J.P., et al. Systematic overview of the efficacy of nonpenetrating glaucoma surgery in the treatment of open angle glaucoma. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (7): 155–63. doi: 10.12659/MSM.881840
70. Gandolfi S.A., Ungaro N., Ghirardini S., et al. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and Schlemm's canal scaffold at 24 months' follow-up. *J. Ophthalmol.* 2016; 2016: 1–5. dx.doi.org/10.1155/2016/3410469
71. Ayyala R.S., Zukarowski D., Smith J.A. A clinical study of the Ahmed glaucoma valve implant in advanced glaucoma. *Ophthalmol.* 1998; 105 (10): 1968–76. doi.org/10.1016/s0161-6420(98)91049-1
72. Spiegel D., Wetzel W., Neuhaus T., et al. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2009. 19 (3): 393–9. doi.org/10.1177/112067210901900311
73. Pourjavan S., Collignon N., De Groot V. STARFlo glaucoma implant: 12 month clinical results. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 91: 252. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.3723.x
74. Hoeh H., Ahmed II., Grisanti S., et al. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2013; 39 (3): 431–7. doi:doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.10.040
75. Еричев В.П., Хачатрян Г.К. Гликозаминогликановый матрикс в профилактике конъюнктивально-склерального рубцевания при синустрабекулэктомии. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17 (1): 37–42. https://doi.org/DOI: 10.25700/NJG.2018.01.04
Erichiev V.P., Khachatryan G.K. Glycosaminoglycan matrix in the prevention of conjunctival scleral scarring with sinusstrabeculectomy. *National journal of glaucoma.* 2018; 17 (1): 37–42 (in Russian). https://doi.org/DOI: 10.25700/NJG.2018.01.04
76. Elhefney E.M., Al-Sharkawy H.T., Kishk H.M., et al. Safety and efficacy of collagen matrix implantation in infantile glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017; 27: 289–94. doi: 10.5301/ejo.5000859
77. Boey P.Y., Narayanaswamy A., Zheng C., et al. Imaging of blebs after phacotrabeculectomy with Ologen collagen matrix implants. *Br. J. Ophthalmol.* 2011; 95: 340–4. doi:10.1136/bjo.2009.177758
78. Perez C., Mellado F., Jones A., et al. Trabeculectomy combined with collagen matrix implant (Ologen). *J. Glaucoma.* 2017; 26 (1): 54–8. doi.org/10.1097/ijg.0000000000000551
79. Rosentreter A., Schild A.M., Jordan J.F., et al. A prospective randomised trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2010; 24 (9): 1449–57. doi:10.1038/eye.2010.106
80. Vinod K., Gedde S.J. Clinical investigation of new glaucoma procedures. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2017; 28 (2): 187–93. doi: 10.1097/ICU.0000000000000336
81. Гусев Ю.А., Трубилин В.Н., Маккаева С.М. Вискохирургия в лечении открытоугольной глаукомы. *Глаукома.* 2004; 3: 3–7.
Gusev Yu.A., Trubilin V.N., Makkayeva S.M. Viscosurgery in the treatment of open-angle glaucoma. *Glaucoma.* 2004; 3: 3–7 (in Russian).
82. Roy S., Mermoud A. Cross-linked hyaluronic acid injection maintains long-term filtration after trabeculectomy. *Ocular surgery news.* 2010; 21: 78–81.
83. Stuermer J., Mermoud A., Sunaric Megevand G. Trabeculectomy with mitomycin C supplemented with cross-linking hyaluronic acid: a pilot study. *Klin. Monatsbl. Augen. heilkd.* 2010; 273–6. doi:10.1055/s-0029-1245186
84. Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгих С.С. и др. Новый биодеградируемый дренаж «Глаутекс» в хирургическом лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2012; 11 (4): 55–9.
Slonimskiy A.Yu., Alekseev I.B., Dolgikh S.S., et al. New biodegradable drainage "Glautex" in the surgical treatment of glaucoma. *National Journal of Glaucoma.* 2012; 11 (4): 55–9 (in Russian).
85. Бикбов М.М., Хуснитдинов И.И. Отдаленные клинико-функциональные результаты хирургического лечения неоваскулярной глаукомы с применением дренажа «Глаутекс» и клапана Ahmed. *Офтальмология.* 2017; 1: 47–52.
Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Remote clinical and functional results of surgical treatment of neovascular glaucoma with the use of drainage "Glautex" and the valve Ahmed. *Ophthalmology.* 2017; 1: 47–52 (in Russian).

Поступила: 28.02.2019
Принята к печати: 17.06.2019

Для контактов: Артем Петрович Вознюк
E-mail: voznyuk_artemy.vp@mail.ru

ЕЩЕ ОДИН АРГУМЕНТ ЗАЩИТЫ



Оригинальный препарат с обширной научно-клинической доказательной базой*

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании Allergan.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: 000 «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение № 1, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Альфаган® P (бримонидин 0,15%), капли глазные - ЛСР - 008980/10.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

* 1508 упоминаний препарата Альфаган® на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alphagan>, 13.03.2019.



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>

Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы

А.Н. Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

О.А. Киселева — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

М.О. Кириллова — аспирант отдела глаукомы

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

В обзоре рассмотрена проблема первичной глаукомы как социально значимого многофакторного заболевания. Обозначены основные причины, препятствующие своевременной диагностике и лечению больных глаукомой: «размытость границ», условность нормативов, недостаточно индивидуальный подход к лечению. Выделены основные факторы риска развития глаукомы, особое внимание уделено наследственной предрасположенности, отмечена роль «медицины будущего» в решении проблемы глаукомы. Описаны четыре основополагающих принципа: персонализация, предикция, превентивность и партисипативность (4П-медицина). Показано, что расширение научных представлений о ключевых факторах риска развития и прогрессирования глаукомы вместе с современным персонализированным и персонифицированным подходом позволят в дальнейшем разрабатывать точные индивидуальные стратегии профилактики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: первичная глаукома, патогенез, многофакторность, генетическая предрасположенность, соединительная ткань, персонализация, предикция, превентивность, партисипативность, 4П-медицина

Для цитирования: Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 95-100.
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Personalized medicine in glaucoma management

A.N. Zhuravleva — Cand. Med. Sci., researcher, glaucoma department

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head, glaucoma department

M.O. Kirillova — Ph.D. student, glaucoma department

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St.,
Moscow, 105062, Russia
zh.eye@mail.ru

The review addresses the management of primary glaucoma as a socially significant multifactorial disease. The main reasons that impede the timely diagnosis and treatment of patients with glaucoma are indicated: blurring of boundaries, conventionality of standards, and lack of individualized approach to treatment. The main risk factors for the development of glaucoma are highlighted, with special attention to hereditary predisposition and the role of “medicine of the future” in managing glaucoma. Four fundamental principles are described: personalization, prediction, prevention and participative

attitude (P4 medicine). Advanced scientific understanding of the key risk factors for the development and progression of glaucoma, together with a modern personalized and personified approach will further develop precise individual strategies for the prevention and treatment of the disease.

Keywords: primary glaucoma, pathogenesis, multifactorial nature, genetic predisposition, connective tissue, personalization, prediction, prevention, participative management, P4 medicine

For citation: Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma management. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 95-100 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Первичная глаукома — наиболее часто встречающаяся причина развития необратимой слепоты во всем мире. Демографический рост и старение населения вызывает увеличение заболеваемости. Число больных глаукомой по всему миру в настоящее время составляет около 65 млн человек, к 2020 г. может вырасти до 79,6 млн, а к 2040 г. — до 111,8 млн [1–3].

Глаукома известна около 150 лет, из них более 100 лет ее ассоциировали с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Только в середине 70-х годов прошлого века наш соотечественник, А.П. Нестеров [4] впервые дал определение глаукомы как многофакторного заболевания. В настоящее время первичная глаукома рассматривается как хроническое заболевание с пороговым эффектом, которое представляет собой прогрессирующую оптическую нейропатию, характеризующуюся экскавацией диска зрительного нерва (ДЗН) и характерным сужением полей зрения.

Ключевыми аспектами в решении проблемы глаукомы на сегодняшний день являются: «размытость границ», условность нормативов и недостаточно индивидуальные подходы в лечении. Иногда «размытость границ» измеряется месяцами и годами. Заболевание уже есть, но нет его манифестации. До сих пор у пациентов с впервые установленным диагнозом «глаукома» в 40–80 % случаев диагностируются продвинутой стадии [5].

Несмотря на возможности современных диагностических приборов, критерии, определяющие диагноз, могут быть выявлены только тогда, когда заболевание уже находится в своем развитии. В настоящее время диагностическая ценность таких эталонных стандартов ранней диагностики глаукомы, как компьютерная периметрия и структурная визуализация сетчатки (ОКТ), недостаточна для выявления заболевания на доклинических стадиях. Так, чувствительность SAP-периметрии и FDT-периметрии составляет в среднем 74–76 и 96 % соответственно. Однако столь высокие показатели обусловлены исследованиями больных с I–III стадиями глаукомы [6].

Фиксируемые с помощью ОКТ ранние структурные изменения внутренних слоев сетчатки в макулярной области и толщины слоя нервных во-

локон сетчатки (СНВС) перипапиллярно также подтверждают уже имеющиеся грубые деструктивные изменения на морфологическом уровне, несмотря на, казалось бы, не менее высокую чувствительность этих параметров — 60 и 98 % соответственно [7, 8]. Специфичность выявляемых изменений перипапиллярного СНВС с частотой 48 % определяется при уже имеющихся минимальных потерях в полях зрения и 84 % — при умеренных потерях в полях зрения, что, возможно, объясняется расчетом этого параметра на основании усредненных измерений на относительно большой площади [9]. По другим данным, истончение СНВС выявляется только у 53 % пациентов, имеющих дефекты поля зрения [10].

С появлением ОКТ-ангиографии в качестве критериев ранней диагностики стали рассматривать показатели кровотока сосудов сетчатки и хориоидеи в перипапиллярной и макулярной зонах [11]. Показано, что уже на ранних стадиях глаукомного процесса наблюдается наиболее выраженное снижение плотности капилляров в нижних отделах перипапиллярной сетчатки и макулы, а также на уровне решетчатой мембраны склеры, предшествующее структурным (изменения в ДЗН) и функциональным (поле зрения) нарушениям [12–18]. Однако в других исследованиях не найдено достоверной корреляции между снижением кровотока в макулярной области и результатами периметрии, толщиной СНВС или толщиной сетчатки по сегментам [19]. Периметрические индексы лучше коррелируют с показателями перипапиллярного кровотока, чем с морфометрическими параметрами ДЗН и перипапиллярной сетчатки, что может указывать на вторичность изменений гемодинамики по отношению к структурным нарушениям [14].

Таким образом, выявленные с помощью современных диагностических технологий, казалось бы, ранние глаукомные изменения в сетчатке и зрительном нерве являются результатом уже произошедшей к этому времени гибели нейронов. Поэтому одна из наиболее трудных задач в решении проблемы глаукомы — ранняя и доклиническая диагностика.

Условность нормативов. По современным представлениям глаукома рассматривается как ней-

родегенеративное заболевание зрительного нерва, которое начинается с аксональной дисфункции, непрерывно прогрессирует и характеризуется гибелью ганглиозных клеток сетчатки, последующей потерей аксонов, повреждением зрительного нерва и возможной потерей поля зрения [20]. Обращает на себя внимание то, что здесь нет даже упоминания о ВГД. Практически ВГД рассматривается как фактор риска. Диагноз «глаукома» звучит одинаково для всех больных, но протекает болезнь у каждого по-своему. Условность нормативов и несовершенство диагностических исследований могут быть причинами как ненужного пожизненного лечения больных глаукомой, так и позднего выявления заболевания с уже состоявшейся необратимой потерей нервных волокон. В связи с этим необходимо не только стандартизировать подходы к лечению, но и индивидуально подходить к каждому больному.

Именно поэтому целью современного здравоохранения является индивидуальный подход к пациенту, доклиническое выявление заболевания и разработка комплекса профилактических мер. В основе «медицины будущего» лежат четыре основополагающих принципа: персонализация, предикция, превентивность и партисипативность (4П-медицина).

Персонализация — это индивидуальный подход к пациенту. Для этой цели используются новейшие научные разработки: тщательный анализ и разбор генетических и физиологических особенностей конкретного человека. На основе генетического тестирования и сбора родительского (генеалогического) анализа отслеживаются биомаркеры, влияющие на развитие болезни. В рамках реализации этого принципа большое распространение получает создание генетического паспорта пациента.

Предикция — это выявление предрасположенностей на основе такого паспорта и создание прогноза здоровья. Обладая знаниями об индивидуальных особенностях генома человека, можно выделить факторы риска и определить степень вероятности развития того или иного заболевания.

Превентивность — следующий этап после определения факторов риска. Его суть состоит либо в предотвращении, либо в снижении риска развития заболевания. Составленные на основе генетического анализа прогнозы позволяют разработать комплекс профилактических мер, а персонализированный подход позволяет сделать его наиболее эффективным.

Партисипативность, или вовлеченность пациента в процесс лечения. Пациент должен быть мотивирован на участие в профилактике и лечении и принимать на себя ответственность за свое здоровье. Популяризация здорового образа жизни, информированность о рисках и возможностях — именно это является основой для реализации данного принципа на практике.

Реализация принципов 4П-медицины возможна благодаря фундаментальным научным исследо-

ваниям и пониманию патогенеза заболевания на основании выявления функциональных, молекулярных и клеточных изменений, которые позволяют оценить происходящие патологические процессы, определить степень риска развития заболевания и разработать комплекс профилактических мер. Создание многочисленных баз данных по молекулярной биологии, биохимии, генетике позволит анализировать данные конкретных пациентов и разрабатывать точные индивидуальные стратегии профилактики и лечения.

В наибольшей степени данный подход касается *многофакторных заболеваний*, поскольку такие заболевания возникают при неблагоприятном сочетании ряда факторов: генетической предрасположенности и влиянии факторов «внешней среды» — вредных привычек, образа жизни и других. За генетическую предрасположенность чаще всего отвечают так называемые SNP (single nucleotide polymorphism — однонуклеотидные полиморфизмы, или замены, т. е. замена одной буквы в нити ДНК на другую). В случае наследственных заболеваний используется термин «мутация», а в случае многофакторных заболеваний — «полиморфизм». С молекулярной точки зрения это одно и то же: количественные и качественные изменения в структуре ДНК. Основные их различия состоят в частоте выявления и последствиях для организма. Внутри популяции определенная мутация встречается с частотой 1–2 %, при этом они либо не совместимы с жизнью, либо обязательно приводят к развитию заболевания. Полиморфизмы же встречаются с частотой более 1–2 %, могут быть нейтральными (никак не воздействовать на организм), либо предрасполагать к заболеваниям при определенных условиях, либо, наоборот, в некоторой степени защищать от их развития [21]. Само наличие генетической предрасположенности к заболеванию не обязательно приведет к его развитию. Однако при наличии неблагоприятных факторов внешней среды человек с наследственной предрасположенностью имеет значительно большую вероятность заболеть, чем люди без предрасположенности.

Одним из таких заболеваний является и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). В структуре многофакторных заболеваний ПОУГ находится на одном из лидирующих мест.

Хотя точные молекулярные механизмы глаукомы как многофакторного, генетически гетерогенного заболевания полностью не установлены, считается, что основными факторами риска его развития являются ВГД, наследственная предрасположенность, сосудистые нарушения и возраст [21–23].

По данным многих авторов, наследственная предрасположенность считается наиболее значимым фактором риска развития ПОУГ. Риск развития глаукомы у родственников I степени родства составляет от 9,2 до 22 %, в то время как у родственников неглаукомных пациентов он составляет 2,3 % [21, 24, 25].

Другой важный фактор риска развития глаукомы — сосудистые нарушения. Накоплено немало наблюдений, подтверждающих важную роль гемодинамических расстройств в развитии глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Вопрос, первичны они или вторичны, до сих пор остается спорным. Подтверждением того, что гемодинамические нарушения могут быть пусковым фактором развития глаукомы, сторонники сосудистой теории считают наличие нормотензивной глаукомы, а также частое прогрессирование ГОН на фоне нормализованного ВГД [26–30].

Локальные нарушения гемодинамики глаза в большей степени зависят от ауторегуляции сосудистого тонуса, которая обеспечивает сохранение стабильного кровотока в ДЗН и сетчатке даже при значительных колебаниях артериального давления (АД) и ВГД [29, 30]. Основной причиной сосудистой дисрегуляции считается вазоспазм, приводящий к дефициту кровообращения в ДЗН, гипоксии и ишемии, увеличению чувствительности ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), к росту ВГД и, как следствие, апоптозу ганглиозных клеток [28]. Благодаря ауторегуляции глазного кровотока при начальной глаукоме в отдельных участках перипапиллярной сетчатки кровотока может быть даже усилен, однако по мере развития процесса он снижается [11].

Системными нарушениями, приводящими к развитию ГОН, считаются: нарушение системного кровотока (артериальная гипер- и гипотензия), периферическая и центральная вазоконстрикция (например, мигрень), изменение реологических свойств крови, стеноз сонной артерии, сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, диэнцефальная патология, ночная гипотензия, вариабельность систолического АД в течение суток, а также семейный анамнез [27, 29]. Каждый из перечисленных факторов в большей или меньшей степени может влиять на гемодинамику глаза.

В то же время изменения внутриглазного кровотока могут быть и вторичными по отношению к изменению ВГД, которое, в свою очередь, вторично по отношению к патологии склеры. Сниженный глазной кровотока приводит, с одной стороны, к структурным изменениям в переднем отрезке глаза, которые через некоторое время ведут к увеличению ВГД, с другой стороны — к ишемии и гипоксии задних отделов глаза, что может являться пусковым моментом развития апоптоза ГКС. Подтверждением взаимосвязи гемодинамических и структурных изменений является факт повреждения макулы: именно в нижних отделах макулярной зоны страдают крупные ГКС [31]. Однако гемоциркуляторные изменения, приводящие к запуску апоптоза, также могут быть вторичными и обуславливаться воздействием других факторов. Один из них — повышенное ВГД. При офтальмогипертензии происходит сдавление хориоидальных сосудов, падает градиент давления между внутриглазными артериями и венами, что

приводит к снижению скоростных показателей хориоидального кровотока. Установлено, что ухудшение хориоидального кровотока сопровождается появлением зон ишемии в макулярной области сетчатки и в непосредственной близости от зрительного нерва, которые при нормализации ВГД уменьшаются по площади или исчезают [32].

Можно также предположить, что ретинальные и хориоидальные сосуды реагируют на колебания ВГД, что указывает на опосредованный механизм вовлечения сосудов сетчатки и хориоидеи в перипапиллярной и макулярной зонах в развитие ГОН.

Таким образом, существующее на сегодняшний день представление об участии гемодинамических нарушений в патогенезе глаукомы и в развитии ГОН является доказанным, но весьма относительным. Неоспоримым является лишь факт взаимодействия соматической сосудистой патологии и нарушения кровообращения в глазу, что определяет течение ГОН [33–37].

Другой особенностью патогенеза ПОУГ является дезорганизация соединительной ткани (СТ) глаза, в наибольшей степени затрагивающая коллагеновые структуры и рассматриваемая как начальное звено глаукомного процесса [38–43]. Известно, что в основе структурных изменений СТ лежат наследственные нарушения синтеза коллагена [40, 44]. Показано, что при ПОУГ происходит специфическая структурная дезорганизация СТ склеры в местах, соответствующих наибольшему перераспределению коллагена I и III типа; это может являться проявлением наследуемой патологии данных структурных белков [38, 39].

В настоящее время ассоциации полиморфных вариантов генов коллагена со специфическими деструктивными изменениями в СТ глаза при ПОУГ изучены недостаточно. При этом каждый из наиболее значимых факторов риска ПОУГ в той или иной мере отражает состояние СТ глаза — дисгенез переднего сегмента, близорукость, тонкая роговица. В основе ряда теорий патогенеза глаукомы (ретенционная, биомеханическая, метаболическая и др.) лежат деструктивно-дистрофические изменения СТ глаза. Предполагается, что они могут быть ассоциированы с мутациями в генах, участвующих в формировании компонентов экстрацеллюлярного матрикса [40]. В результате подобных мутаций в генах, кодирующих первичную структуру основных структурных белков (коллагена и эластина), а также регуляторов фибриллогенеза (фибуллин и др.), происходят такие изменения, как делеция, мутация, инсерция. В итоге в цепях коллагена и эластина формируются так называемые аномальные триммеры, которые не выдерживают должных механических нагрузок [41, 43].

На сегодняшний день актуальными являются исследования по поиску генетических факторов риска развития глаукомы. Как было указано выше, риск заболеть глаукомой у лиц с наследственной

предрасположенностью в целом в 10 раз выше, чем среднепопуляционный [21]. Установлено, что гены оптиневрина, миоцеллина и цитохрома играют немаловажную роль в патогенезе глаукомы [21, 45–47]. Однако гены системы фибриллярных белков и регуляторных ферментов, непосредственно участвующие в специфических изменениях СТ глаза при глаукоме, до сих пор изучены недостаточно.

В то же время важно отметить, что генетическая предрасположенность к глаукоме может являться фактором, предопределяющим специфику не только молекулярно-генетических маркеров дезорганизации СТ на начальных стадиях ГОН, но также ранних морфофункциональных проявлений доклинической, так называемой пластической стадии функциональных изменений.

Согласно современным представлениям, на доклинических стадиях глаукомы происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, начинающееся с исчезновения дендритов и синапсов во внутреннем плексиформном слое, а также потери разветвленных терминалей аксонов ГКС и их синапсов на нейронах латерального колленчатого тела [48–50]. Поскольку изменения в структуре генов могут быть выявлены задолго до появления клинических симптомов заболевания, к которому у пациента есть генетическая предрасположенность, чрезвычайно актуальным является внедрение в клиническую практику эффективных и доступных методов ранней диагностики глаукомы, основанных на понимании клинических и молекулярно-генетических механизмов ее развития.

Таким образом, несмотря на возможности диагностических технологий, критерии, определяющие диагноз ПОУГ, в настоящее время могут быть выявлены в основном тогда, когда заболевание уже находится в своем развитии. В связи с этим возрастает теоретическая и практическая значимость индивидуального подхода к пациенту, когда учитываются не только непосредственные локальные проявления заболевания, но и совокупность вариативных фенотипических признаков — как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток. Речь идет об индивидуальных генетических, эпигенетических, транскриптомных, протеомных, метаболомных и метагеномных маркерах возникновения заболевания у каждого пациента [51–54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день надежная доклиническая диагностика глаукомы и мониторинг ее прогрессирования все еще остаются нерешенной проблемой. Несовершенство диагностики является одной из причин позднего выявления заболевания с уже состоявшейся необратимой потерей зрительных функций. В клинической практике требуются специфичные и доступные маркеры скрытых стадий ГОН. Наибольший успех, на наш взгляд, представляют эпигенети-

ческие маркеры скрытых стадий глаукомы вместе с объективной оценкой параметров различных этапов гибели ГКС на основании структурной визуализации сетчатки, периметрических и электрофизиологических исследований. Новые стратегии доклинической диагностики глаукомы с позиций современной персонализированной медицины являются основой кардинального решения проблемы этого тяжелого заболевания.

Литература/References

1. *Tham Y.C., Li X., Wong T.V., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–90.
2. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90: 262–7.
3. *Sotimelin A.E., Ramulu P.Y.* Measuring Disability in Glaucoma. *J. Glaucoma*. 2018 Nov; 27 (11): 939–49. doi: 10.1097/IJG.0000000000001068
4. *Нестеров А.П.* Глаукома. Москва: Мединформ; 2008.
5. *Nesterov A.P.* Glaucoma. Moscow: Medinform; 2008 (in Russian).
6. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7.
7. *Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M.* The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian).
8. *Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1331339. <http://doi.org/10.1016/j.optha.2010.11.029>
9. *Kim J.S., Ishikawa H., Gabriele M.L., et al.* Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 5: 896–902. doi 10.1167/iovs.09-4110
10. *Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S.* Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 1603–9. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.296>
11. *Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., et al.* Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 44–55. doi: 10.1016/j.ajo.2004.08.069
12. *Kuang T.M., Zhang C., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A.* Estimating the lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology*. 2015; 122 (10): 2002–9. doi:10.1016/j.optha.2015.06.015
13. *Siesky B., Harris A., Amireskandari A., Marek B.* Glaucoma and ocular blood flow: an anatomical perspective. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2012; 7 (4): 325–40. <https://doi.org/10.1586/eop.12.41>
14. *Курьшева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В., Лагутин М.Б.* Паттерн-зрительные вызванные потенциалы и их связь с перипапиллярным и ретробульбарным кровотоком при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (3): 19–27.
15. *Kuryshva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V., Fomin A.V., Lagutin M.B.* Conventional evoked potentials and their relationship with the peripapillary and retrobulbar blood flow in glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (3): 19–27 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134319>
16. *Jia Y., Wei E., Wang X., et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1322–32. doi: 10.1016/j.optha.2014.01.021
17. *Jonas J., Harazny J., Budde W.M., et al.* Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. *J. Glaucoma*. 2003; 12: 260–5.
18. *Hafez A.S., Bizzarro R.L., Lesk M.R.* Evaluation of optic nerve head

- and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (6): 1022–31. doi:10.1016/s0002-9394(03)00632-9
16. Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., Bowd C., Weinreb R.N. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open angle glaucoma. *J. Glaucoma.* 2010; 19 (5): 293–8. doi: 10.1097/ijg.0b013e3181b6e5b9
 17. Plange N., Kaup M., Weber A., Arend K., Remky A. Retrobulbar haemodynamics and morphometric optic disc analysis in primary open-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (12): 1501–4. doi: 10.1136/bjo.2006.099853
 18. Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (8): 1049–54. doi: 10.1136/bjo.2003.034884
 19. Kromer R., Glusa P., Framme C., Pielen A., Junker B. Optical coherence tomography angiography analysis of macular flow density in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (2): 199–206. doi: 10.1111/aos.13914
 20. Weinreb R.N., Friedman D.S., Fechtner R.D., et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138 (3 Sep.): 458–67.
 21. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 221: 1–10.
 22. Raymond V. Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five “GLC” loci. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 272–7.
 23. Sarfarazi M. Recent advances in molecular genetics of glaucomas. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 1667–77.
 24. Wolfs R.C., Klaver C.C., Ramrattan R.S., et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 1640–5.
 25. Green C.M., Kearns L.S., Wu J., et al. How significant is a family history of glaucoma? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 35 (9): 793–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01612.x
 26. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. Москва: Медицина; 2001.
 27. Volkov V.V. Glaucoma in pseudonormal intraocular pressure. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
 28. Xu X., Xiao H., Guo X., et al. Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer thickness in glaucoma suspects. *Medicine.* 2017; 96: 51 (e9182). doi: 10.1097/MD.00000000000009182
 29. Chung H.S., Harris A., Halter P.J. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40 (10): 2448–53.
 30. Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - relevance for glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2011; 93 (2): 141–55. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.002
 31. Costa V.P., Harris A., Anderson D., et al. Ocular perfusion pressure in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: e252–e266. doi: 10.1111/aos.12298
 32. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32 (3): 484–91.
 33. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48: 3–7.
 34. Hayreh S.S. Blood flow in the optic head and factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye Res.* 2001; 20 (5): 595–624.
 35. Grieshaber M.C., Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005; 16: 79–83.
 36. Rusia D., Harris A., Pernic A., et al. Feasibility of creating a normative database of colour doppler imaging parameters in glaucomatous eyes and controls (Review). *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 95 (9): 1193–8.
 37. Hwang J., Konduru R., Zhang X., et al. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 3020–6.
 38. Wang Y., Bower D., Izatt J., Tan O., Huang D. Retinal blood flow measurement by circumferential Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* 2008; 13 (6): 064003. doi: 10.1117/1.2998480
 39. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Андреева Л.Д. Изучение фибронектина склеры при первичной открытоугольной глаукоме (иммуногистохимическое исследование). *Вестник офтальмологии.* 2009; 125 (3): 12–5.
 40. Zhuravleva A.N., Neroev V.V., Andreeva L.D. The study of scleral fibronectin in primary open-angle glaucoma (immunohistochemical study). *Vestnik oftal'mologii.* 2009; 125 (3): 12–5 (in Russian).
 41. Ижевская В.Л., Киселева О.А., Журавлева А.Н., Халилов Ш.А. Полиморфизмы генов коллагена I и III типов и их связь с развитием ПОУГ. *Генетика.* 2013; 12 (6): 3–11.
 42. Izhevskaya V.L., Kiseleva O.A., Zhuravleva A.N., Khalilov Sh.A. Polymorphisms of collagen genes I and III types and their connection with the development of POAG. *Genetika.* 2013; 12 (6): 3–11 (in Russian).
 43. Сеннова Л.Г. Ретроспективный взгляд на роль соединительной ткани в патогенезе глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2018; 17 (1): 113–6.
 44. Sennova L.G. A retrospective analysis of the role of connective tissue in the pathogenesis of glaucoma. *National Journal glaucoma.* 2018; 17 (1): 113–6 (in Russian). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.11>
 45. Журавлева А.Н., Андреева Л.Д., Нероев В.В. Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы. *Клиническая геронтология.* 2009; 15 (8–9): 78.
 46. Zhuravleva A.N., Andreeva L.D., Neroev V.V. Collagen theory of aging and the genetic code in the pathogenesis of glaucoma. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009; 15 (8–9): 78 (in Russian).
 47. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное Время; 2015.
 48. Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
 49. Girard M.J., Suh J.-K., Bottlang F.M., et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 5656–69.
 50. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2009.
 51. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for physicians. Sankt Petersburg: Elbu-SPb; 2009 (in Russian).
 52. Астахов Ю.С., Рахманов В.В. Наследственность и глаукома. Офтальмологические ведомости. 2012; 4 (4): 51–7.
 53. Astakhov Yu.S., Rakhmanov V.V. Heredity and glaucoma. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2012; 4 (4): 51–7 (in Russian).
 54. Kubota R., Noda S., Wang Y., et al. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics.* 1997; 41 (3): 360–9.
 55. Stone E.M., Fingert J.H., Alward W.L., et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997; 275 (5300): 668–70.
 56. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol.* 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
 57. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15 (1): 70–85.
 58. Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *National journal glaucoma.* 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian).
 59. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 40: 364–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
 60. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 217–44. doi: 10.1146/annurev-genom-082410-101446
 61. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18 (3): 326. <https://doi.org/10.1038/nm0312-326>
 62. Johnson A.D., O'Donnell C.J. An open access database of genome wide association results. *BMC Med. Genet.* 2009; 10: 6. doi: 10.1186/1471-2350-10-6
 63. Archakov A., Aseev A., Bykov V., et al. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. *Proteomics.* 2011; 11 (10): 1853–6. doi: 10.1002/pm.21000540

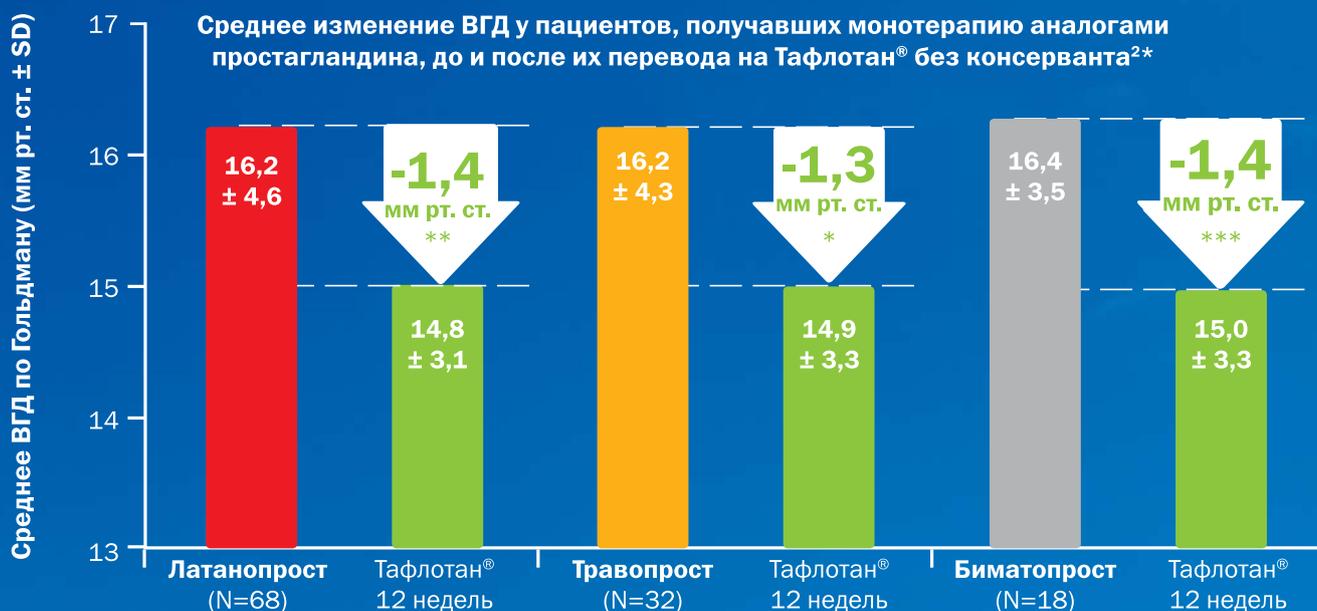
Для контактов: Анастасия Николаевна Журавлева
E-mail: zh.eye@mail.ru

Поступила: 04.06.2019
Принята к печати: 18.06.2019



КАЖДЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ
1 ММ РТ. СТ. УВЕЛИЧИВАЕТ
РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ГЛАУКОМЫ НА 19%¹

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С АПГ НА ТАФЛОТАН® ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВГД (к 12 неделе)²



*P < 0,05, **P < 0,001, ***P = 0,252

Неинтервенционное проспективное многоцентровое обсервационное открытое исследование – 118 пациентов

ВГД – внутриглазное давление, SD, standard deviation – стандартное отклонение, АПГ – аналоги простагландинов

*График адаптирован из Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623-631

Краткая инструкция по применению

Регистрационный номер: ЛП-002287. **Торговое название:** Тафлотан®. **Международное непатентованное название:** Тафлупропрост. **Лекарственная форма:** Капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина. **Механизм действия.** Тафлупропрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупрооста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Средство кислоты тафлупрооста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем средство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупропрост снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов: которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупропрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность, лактация и фертильность:** Женщины с детородным потенциалом/контрацепция. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. **Беременность.** Нет достаточных данных о применении тафлупрооста у беременных женщин. Тафлупропрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную систему. В связи с этим Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. **Кормление грудью.** Неизвестно, проникает ли тафлупропрост или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупрооста в грудное молоко после местного применения. Поэтому Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – одна капля лекарственного препарата Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в день, вечером. Дозу следует инстиллировать строго один раз в день, так как более частое применение может уменьшить эффект снижения внутриглазного давления. **Побочное действие.** В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупропростом с консервантом – или в качестве монотерапии, или в качестве дополнительного препарата к лечению тимололом, 0,5%. Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с лечением, была конъюнктивальная инъекция. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупрооста в Европе и США. В большинстве случаев конъюнктивальная инъекция была умеренной, и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4% пациентов. В 3-месячном исследовании III фазы, в США при сравнении, состава тафлупрооста 0,0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, конъюнктивальная инъекция отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупропрост. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом!** Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантен», Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия 105064, тел. представительства: +7 (495) 980-80-79; тел. горячей линии: +7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения) адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Ссылки:

1. Balwantray C, Chauhan, Frederick S, Mikelberg, et al. Canadian Glaucoma Study Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030–1036.
2. Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623–631.

ООО «САНТЭН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией

И.Э. Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением¹

Т.А. Аноприева — медицинский советник²

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, 107143, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45

² АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся основной причиной инвалидности по зрению среди пациентов старшей возрастной группы в индустриально развитых странах. При этом наибольшим риском потери зрения характеризуется неоваскулярная ВМД. Стандартом терапии этого заболевания в настоящее время признано интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. Показано, что применение ингибиторов ангиогенеза позволяет добиться стабилизации зрительных функций в более чем 90 % случаев и улучшения зрения на 3 строки и более (15 букв по шкале ETDRS) у 30–40 % пациентов. Тем не менее результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о существовании барьеров, препятствующих эффективному проведению антиангиогенной терапии в условиях рутинной клинической практики. Одним из возможных путей преодоления данных барьеров является поиск оптимального режима назначения ингибиторов ангиогенеза, позволяющего уменьшить число необходимых инъекций без потери терапевтической эффективности. В обзоре рассмотрена текущая доказательная база, посвященная принципам назначения анти-VEGF препаратов при лечении пациентов с неоваскулярной ВМД, проанализированы используемые в практике режимы дозирования с учетом их преимуществ и недостатков.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, ингибиторы ангиогенеза, анти-VEGF, афлиберцепт, ранибизумаб, режимы дозирования, режим «по необходимости», «лечить и увеличивать интервал», «лечи и продлевай»

Для цитирования: Иошин И.Э., Аноприева Т.А. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 102–112. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

Конфликт интересов: Т.А. Аноприева является сотрудником компании АО «БАЙЕР».

Прозрачность финансовой деятельности: статья подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration

I.E. Ioshin — Dr. Med. Sci., Professor, head, ophthalmological department¹

T. Anoprieva — Medical Advisor²

¹ Clinical Hospital, Office of the President of Russia, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia

² BAYER, JSC, 18, build 2, 3rd Rybinskaya st., Moscow, 107113, Russia

igor.ioshin@gmail.com

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic progressive disease regarded as a leading cause of vision impairment in elderly people in industrial countries. Neovascular AMD is characterized by an increased risk of severe vision loss. Intravitreal injections of anti-VEGF medication has become a standard of treatment of neovascular AMD. Clinical trials demonstrate that the use of anti-VEGF helps stabilize the vision in at least 90 % of patients, while 30 to 40 % gain three or more lines of vision (15 ETDRS letters). However, observational studies suggest that there are barriers diminishing the efficacy of anti-VEGF treatment in routine clinical practice. Finding an optimal dosing regimen for anti-VEGF therapy that could maintain treatment efficacy with a lower number of injections and fewer monitoring visits could be a solution. The review discusses the evidence base regarding anti-VEGF dosing principles and analyzes current dosing regimens with regard to their benefits and limitations.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, anti-VEGF, aflibercept, ranibizumab, dosing regimens, pro re nata, treat and extend

For citation: Ioshin I.E., Anoprieva T.A. Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 102-112 (In Russian).

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

Conflict of interests: T.A. Anoprieva is employee at BAYER JSC.

Financial disclosure: the paper has been prepared with support from BAYER JSC.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, являющееся основной причиной инвалидности по зрению пациентов старшей возрастной группы (≥ 60 лет) в индустриально развитых странах [1, 2]. В связи с повышением продолжительности жизни человека ожидается рост числа пациентов с данным заболеванием во всем мире до 288 млн человек к 2040 г. [3].

Наибольшим риском потери зрения характеризуется неоваскулярная форма ВМД (экссудативная ВМД, «влажная» форма ВМД), встречающаяся в 10–20 % случаев [2]. При неоваскулярной ВМД наблюдается прорастание новообразованных сосудов хориоидеи через мембрану Бруха, что сопровождается формированием отека сетчатки, скоплением субретинальной жидкости и кровоизлияниями [1]. В основе данных патологических изменений лежит повышение выработки фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который, воздействуя на собственные рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток, вызывает аномальную проницаемость сосудов и стимулирует неоваскуляризацию [4, 5].

Учитывая глобальные тенденции к старению населения, определение оптимальных подходов к терапии, позволяющей добиться быстрого и устойчивого улучшения зрительных функций у пациентов с неоваскулярной ВМД, имеет большое социальное значение.

Подходы к терапии неоваскулярной ВМД. Доступные на сегодняшний день методы терапии неоваскулярной ВМД включают лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС), фотодинамическую терапию (ФДТ) и интравитреальные инъекции (ИВИ) антиангиогенных препаратов (анти-VEGF препараты, ингибиторы ангиогенеза). ЛКС и ФДТ, исторически возникшие ранее, в настоящее время имеют ограниченное применение и используются в основном для лечения особых форм неоваскулярной ВМД, а также очагов хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), имеющих экстрафовеолярную локализацию [6–8]. Появление антиангиогенных препаратов, позволяющих добиться не только стабилизации морфологических показателей сетчатки, но и восстановления зрительных функций, изменило подход к лечению неоваскулярной ВМД. Таким образом, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, применение антиангиогенных препаратов является стандартом терапии неоваскулярной ВМД [6–8].

Среди анти-VEGF препаратов наиболее широкое применение получили препараты Бевацизумаб (Авастин), Ранибизумаб (Луцентис) и Афлиберцепт (Эйлеа). Бевацизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, специфически связывающееся с VEGF [9]. Следует отметить, что бевацизумаб в России и мире зарегистрирован для терапии онкологических заболеваний и не имеет

официального разрешения для применения в офтальмологии. Применение препаратов, не предназначенных для ИВИ, вызывает опасения с точки зрения развития постоперационных осложнений, таких как эндофтальмиты, что в первую очередь связано с многократным использованием флакона [10]. Вследствие отсутствия у бевацизумаба регистрации для применения в виде ИВИ данный препарат будет рассмотрен в рамках настоящей работы менее подробно.

Препарат Ранибизумаб, напротив, был специально разработан для применения в офтальмологии и представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, в связи с чем данный препарат отличается меньшей молекулярной массой — 48 кДА. Как и бевацизумаб, ранибизумаб также активен в отношении VEGF [9].

В отличие от препаратов, имеющих моноклональную природу, афлиберцепт является гибридным белком, состоящим из VEGF-связывающих внеклеточных доменов рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных Fc-фрагментом IgG1 [9, 11]. Отличительной особенностью данного препарата является способность связывать большее число терапевтических мишеней. В частности, афлиберцепт связывает как VEGF, так и PlGF (placental growth factor, плацентарный фактор роста) [9].

Внедрение и широкое распространение интравитреальной антиангиогенной терапии основано на множестве клинических исследований, спланированных с учетом принципов доказательной медицины. На первом этапе клинические исследования были направлены на установление показателей эффективности антиангиогенных препаратов при

проведении инъекций каждый месяц (рис. 1, А). Исследования MARINA и ANCHOR, результаты которых послужили основанием для регистрации ранибизумаба в 2006 г., впервые показали, что ежемесячное проведение ИВИ ранибизумаба обеспечивает значимое улучшение морфологических и функциональных характеристик у пациентов с неоваскулярной ВМД в течение всего двухлетнего периода наблюдений [12, 13]. Однако, несмотря на высокие показатели клинической эффективности, использование ежемесячного режима в рамках рутинной клинической практики ограничено вследствие повышенной нагрузки как на пациентов, так и на врача. В связи с этим появилась необходимость в поиске оптимального режима дозирования, позволяющего уменьшить кратность необходимых инъекций и мониторинга без потери эффективности лечения.

Существующие режимы дозирования антиангиогенных препаратов. По мере внедрения антиангиогенной терапии в клиническую практику совершенствовались режимы назначения ИВИ. Так, предпринимались попытки модифицировать фиксированный режим дозирования путем увеличения интервала между инъекциями. В клинических исследованиях изучены режимы с проведением инъекций каждые 2 (рис. 1, Б) и 3 мес. Исследования VIEW-1 и VIEW-2 установили сопоставимую клиническую эффективность в отношении улучшения функциональных показателей при использовании афлиберцепта каждые 2 мес (после 3 ежемесячных загрузочных инъекций) и ежемесячного дозирования ранибизумаба [14]. Данные рутинной клинической практики продемонстрировали сопоставимые с рандомизированными исследованиями исходы терапии при выполнении

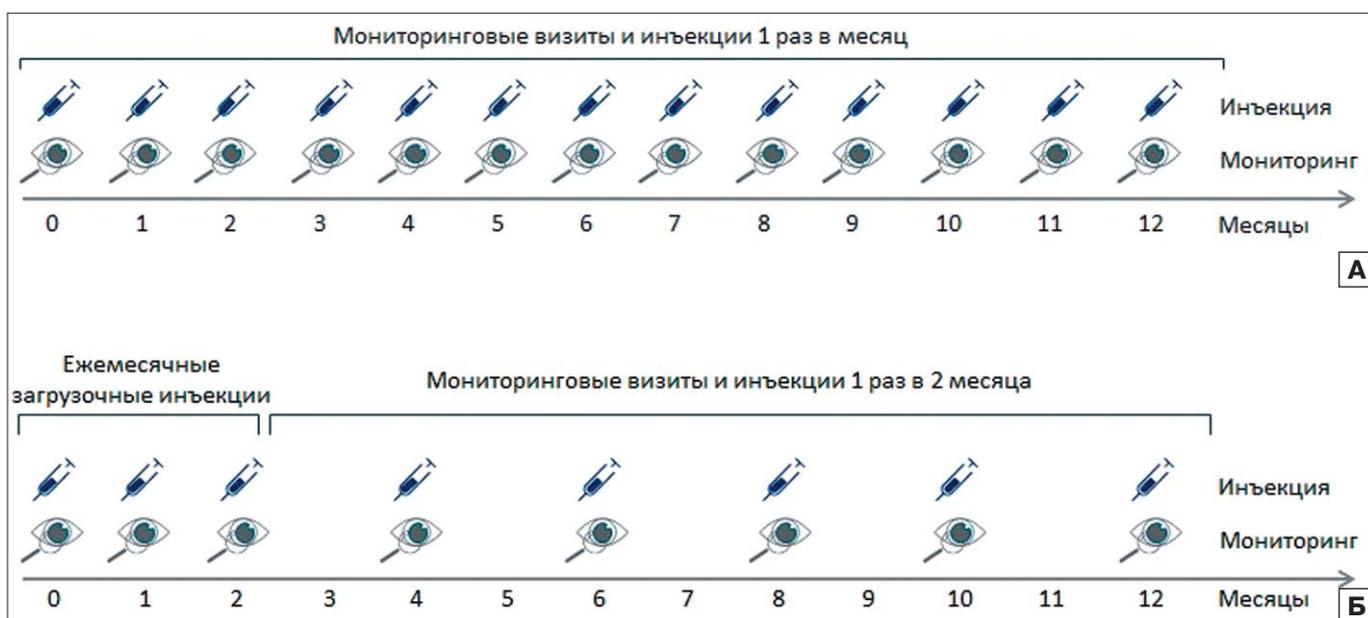


Рис. 1. Схема проведения терапии ингибиторами ангиогенеза в фиксированном режиме с ежемесячным выполнением интравитреальных инъекций (А) и с выполнением инъекций каждые 2 мес (Б)

Fig. 1. Fixed anti-VEGF dosing regimen with monthly intravitreal injections (А) and bimonthly injections (Б)

инъекций афлиберцепта 1 раз в 2 мес [15–19]. Режим с проведением инъекций ранибизумаба каждые 3 мес не нашел широкого распространения в связи с недостаточной эффективностью в отношении поддержания устойчивого улучшения зрения, что было показано в исследованиях PIER и EXCITE [20, 21].

Дальнейшие попытки оптимизировать подходы к проведению антиангиогенной терапии были направлены в сторону персонализации режимов назначения ИВИ. Персонализированные режимы, такие как «лечить и увеличивать интервал» («лечить и продлевать», Treat and Extend) и «по необходимости» (Pro re nata, PRN), предполагают назначение инъекций в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов, что позволяет сократить кратность инъекций и мониторинга, а также уменьшить риск избыточного лечения, характерный для фиксированных режимов [2, 22]. Персонализированный подход к терапии находит все большее применение в клинической практике, а режимы «лечить и увеличивать интервал» и «по необходимости» являются одними из самых популярных при назначении антиангиогенной терапии [23].

Кроме того, с учетом особенностей назначения ИВИ все режимы антиангиогенной терапии, существующие на текущий момент, можно разделить на упреждающие — проактивные и фактические — реактивные. Основное отличие заключается в том, что при проактивном подходе лечение направлено на предупреждение возврата активности заболевания, в то время как при реактивном подходе назначают с целью купирования рецидива заболевания. К проактивным режимам относят фиксированный режим и режим «лечить и увеличивать интервал», в то же время такие режимы, как «ждать и продлевать» (wait and extend), «наблюдать и планировать» (observe and plan), а также режим назначения инъекций «по необходимости» являются реактивными [2, 22]. Ниже будут рассмотрены достоинства и недостатки наиболее часто используемых режимов в соответствии с текущей доказательной базой.

Обзор режимов терапии «по необходимости». С учетом очевидных сложностей при проведении фиксированных ежемесячных инъекций, с которыми

сталкиваются врачи и пациенты в условиях рутинной клинической практики, был предложен вариант лечения «по необходимости/потребности», или PRN. В данном режиме вначале проводится загрузочная фаза (3 ежемесячные инъекции), после чего дальнейшие инъекции проводятся только при ухудшении морфофункциональных показателей согласно соответствующим клинико-диагностическим критериям (рис. 2). Таким образом, интервал между поддерживающими инъекциями может быть увеличен, исходя из потребностей пациента. Клинические исследования, в которых препараты применялись в режиме PRN, показали, что в среднем за год требуется от 5 до 7 инъекций, что является более выполнимой задачей в повседневной рутинной практике в сравнении с фиксированными ежемесячными инъекциями [24–28]. По данным внутрисерийского опроса, проведенного в 2014 г., большинство специалистов (86,7 %) при терапии «влажной» ВМД использовали режим PRN после 3 ежемесячных загрузочных инъекций [29]. На текущий момент доступны результаты ряда рандомизированных клинических исследований, а также данные рутинной практики по применению антиангиогенных препаратов в режиме PRN. Следует отметить, что они носят достаточно противоречивый характер.

Эффективность препарата Ранибизумаб 0,5 мг в режиме PRN после 3 ежемесячных инъекций была оценена в небольшом (40 пациентов) проспективном исследовании PrONTO. К концу 1-го года наблюдений острота зрения (ОЗ) в среднем повысилась на 9,3 буквы по шкале ETDRS при выполнении всего 5,6 инъекций [24]. С другой стороны, более крупное исследование — SUSTAIN, включившее 513 пациентов, показало менее выраженную прибавку по ОЗ при назначении инъекций ранибизумаба в режиме PRN. Следует отметить, что вначале все пациенты получали терапию ранибизумабом в дозировке 0,3 мг, и только после регистрации препарата в Европе часть пациентов была переведена на лечение ранибизумабом 0,5 мг. Среднее число инъекций за год в данном исследовании также составило 5,6, в то время как ОЗ повысилась только на +3,6 буквы по шкале ETDRS [25]. Примечательно, что максимальная



Рис. 2. Схема проведения терапии ингибиторами ангиогенеза в режиме «по необходимости»
Fig. 2. Anti-VEGF therapy in Pro Re Nata dosing regimen

прибавка ОЗ наблюдалась после завершения загрузочной фазы, после чего следовало постепенное ее снижение. Следует отметить, что протокол предполагал проведение ежемесячных обследований и назначение повторных инъекций не только исходя из данных визометрии, но и с учетом результатов ОКТ.

Уменьшение числа инъекций в режиме PRN до 5–7 в год тем не менее сопровождается ежемесячным мониторингом пациентов в клинике. Такие частые визиты создают избыточную нагрузку на учреждение не только клинического, но и организационного характера. Попытки уменьшить число необходимых мониторинговых визитов привели к созданию режима «ждать и продлевать». Данный режим также предполагает назначение инъекций в ответ на возобновление активности ХНВ, но с увеличенными интервалами между мониторинговыми визитами [22]. Назначение инъекций ранибизумаба в режиме PRN с более редким наблюдением изучалось в исследовании SAILOR. Всего в данное исследование было включено 4 300 пациентов, которые составили две исследуемые когорты. Целесообразно рассмотреть результаты, полученные в 1-й когорте. В данную когорту пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения инъекций ранибизумаба в дозировках 0,5 или 0,3 мг. Пациенты вначале получили 3 ежемесячные загрузочные инъекции ранибизумаба, после чего дальнейшие инъекции назначали согласно ОКТ-критериям или данным визометрии. Обязательные мониторинговые визиты проходили каждые 3 мес. У пациентов, ранее не получавших лечения, которым был назначен ранибизумаб 0,5 мг, ОЗ в среднем повысилась на +7 букв к концу загрузочной фазы. Затем отмечалось постепенное снижение данного показателя до +2,3 буквы по шкале ETDRS к 12-му месяцу терапии [26]. Аналогичная динамика наблюдалась в группе пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию. Сопоставимые результаты получены в рандомизированном исследовании R. Moji и соавт. [28], в котором применялся афлиберцепт. Пациенты были рандомизированы в две группы для получения инъекций афлиберцепта 2 мг каждые 2 мес и в режиме PRN. Всем пациентам вначале было выполнено по 3 ежемесячные загрузочные инъекции. Пациентам в группе PRN поддерживающие инъекции назначали по заранее определенным критериям ОКТ и офтальмоскопии, но не визометрии. Мониторинг проводился в начале исследования, а также на 3, 6 и 12-м визите. К 12-му месяцу в группе PRN отмечено улучшение зрения на 3,4 буквы, что значительно ниже, чем в группе, где лечение проводилось каждые 2 мес (среднее изменение максимально скорректированной ОЗ (МКОЗ) в данной группе составило +7,1 буквы) [28].

Данные рутинной клинической практики также свидетельствуют о несостоятельности режима PRN для поддержания устойчивого повышения зрения. В ретроспективном исследовании AURA при анализе

результатов лечения в 1-й год (1695 пациентов) и во 2-й год (1184 пациента) показано, что в среднем пациенты не достигают клинически значимого повышения ОЗ вследствие недостаточного числа проведенных инъекций. Так, средняя прибавка ОЗ составила +2,4 и +0,6 буквы по шкале ETDRS при выполнении 5 и 2,2 инъекции ранибизумаба за 1-й и 2-й год соответственно. Анализ результатов по отдельным странам-участницам выявил, что большее число инъекций коррелирует с лучшими функциональными показателями. В частности, в Великобритании пациенты в среднем получили 9 инъекций ранибизумаба за 2 года, при этом прибавка ОЗ составила + 4,1 буквы. В то же время в Италии при 5,2 инъекции пациенты теряли в среднем по -2,9 буквы к концу 2-го года терапии [30].

Важность выполнения достаточного числа инъекций и регулярного дозирования продемонстрирована в проспективном наблюдательном исследовании применения афлиберцепта в условиях рутинной клинической практики в Германии — PERSEUS. Выделено две когорты пациентов: пациенты, получавшие терапию согласно инструкции к препарату Афлиберцепт с допущениями, сделанными для реальной клинической практики, и пациенты, получавшие терапию нерегулярно. Анализ результатов за 1-й год терапии показал, что пациенты, получавшие регулярные инъекции (n = 202), достигли повышения ОЗ в среднем на 6,1 буквы. В то же время пациенты, получавшие нерегулярное лечение (n = 483), прибавили только 1,5 буквы. При этом разница между числом выполненных инъекций была несущественна: 7,5 и 5,2 инъекции соответственно [15].

Возможные причины несостоятельности режима PRN в отношении поддержания устойчивого улучшения функциональных показателей могут быть связаны с тем, что лечение, назначаемое реактивно, т. е. как реакция на ухудшение, может запаздывать с подавлением экспрессии ангиогенного фактора, что хорошо отражает пилообразный/зубчатый профиль графика динамики толщины центральной зоны сетчатки, определенной с помощью ОКТ [24]. Такой пилообразный профиль указывает на неравномерное подавление активности неоваскулярного процесса и, как следствие, на рецидивы отека с более длительным нахождением жидкости в суб- и интратетинальном пространстве. Длительный отек способствует образованию фиброзной ткани, что в свою очередь еще больше препятствует проникновению антиангиогенного агента в зону действия и формирует порочный круг, итогом которого является развитие рубцово-атрофической стадии ВМД.

Особенно заметны последствия такой задержки в подавлении экспрессии VEGF в условиях рутинной клинической практики, где в связи с особенностями организации лечебного процесса нет возможности назначить инъекцию незамедлительно после обнаружения показаний к проведению ИВИ, в отличие

от клинических исследований. Так, Р. Muether и соавт. [31] показали, что в Германии между выявлением показаний к проведению повторной ИВИ и фактическим выполнением инъекции в среднем проходит 23,5 дня. За это время пациенты успевают потерять зрение, которое не восстанавливается в полном объеме после проведенного лечения. Так, в среднем в период задержки ОЗ снижалась на -2,16 буквы, в то время как повышение после терапии составляло только +0,34 буквы [31]. Возможно, опоздания при режиме «по необходимости» со стороны медицинского персонала могут объясняться организационными и финансовыми проблемами, что особенно значимо для отечественного здравоохранения. Кроме того, необходимость сдачи клинических анализов и сбора требуемых документов для госпитализации могут дополнительно увеличивать время задержки со стороны пациента.

Показательно, что в настоящее время нарастающей проблемой становится не сама ИВИ, а организация процесса достаточного количества ИВИ согласно различным протоколам лечения. Анализ факторов, связанных с эффективностью анти-VEGF терапии, показал, что задержка в лечении или оценке результатов лечения признана основной причиной неудовлетворительной терапии [31, 32]. На практике идеальный режим ведения пациентов, получающих инъекции анти-VEGF препаратов, заключается в том, чтобы проводить обследование и выполнять инъекции таким пациентам на регулярной, идеально — одноэтапной основе, в день принятия решения о лечении. Здесь важно отметить, что при использовании режима PRN тактика одноэтапного лечения трансформируется в двухэтапное. Имеется в виду, что, например, в фиксированном режиме пациент приходит одновременно как на диагностику, так и на лечение (инъекция) — одноэтапное лечение. При режиме PRN сохраняется необходимость ежемесячных посещений для диагностики, по результатам которой принимается решение о лечении (инъекции). В таком случае лечение становится двухэтапным, поскольку оно осуществляется в следующий, можно сказать, внеплановый визит. Таким образом, как медик, так и пациент точно не знают о сроках

следующей инъекции и не всегда ориентируются в прогнозе лечения. Пациенты разграничивают такие визиты на диагностические и лечебные. Отношение к первому не всегда адекватное, по словам самих пациентов: «Пришел, посмотрели, ничего не сделали, назначили следующую встречу опять через месяц, не знаю, так ли нужно приходить». Таким образом, особенность организации терапии при использовании режима PRN может способствовать несоблюдению данного режима пациентами вследствие неудобного, т. е. частого графика посещений, недопонимания важности регулярных визитов, разного по значимости отношения к диагностическому и лечебному визитам.

Обзор проактивного режима терапии «лечить и увеличивать интервал». В противоположность режиму PRN, в проактивных режимах лечение направлено на профилактику рецидива заболевания [2, 22]. Наиболее популярным в настоящее время является проактивный режим «лечить и увеличивать интервал». Так, согласно опросу витреоретинальных специалистов США, проведенному в 2015 г., более 60 % врачей назначали ИВИ антиангиогенных препаратов именно в этом режиме [23]. В данном режиме лечение также начинают с выполнения ежемесячных загрузочных инъекций. Затем при отсутствии признаков активности заболевания на основании динамики морфофункциональных показателей пациента интервал между инъекциями последовательно увеличивают, как правило, с шагом в 2 нед (рис. 3). В случае возобновления активности заболевания интервал между инъекциями, соответственно, сокращают. Следует отметить, что, в отличие от терапии по «необходимости», ИВИ в режиме «лечить и увеличивать интервал» проводят на каждом запланированном визите пациента в клинику. Основным преимуществом назначения инъекций в данном режиме является то, что лечение направлено на предупреждение возврата активности заболевания, что уменьшает задержку в терапии и не требует проведения дополнительного мониторинга [2, 22].

Кроме того, режим «лечить и увеличивать интервал» наиболее соответствует четырем фундаментальным принципам назначения антиангиоген-

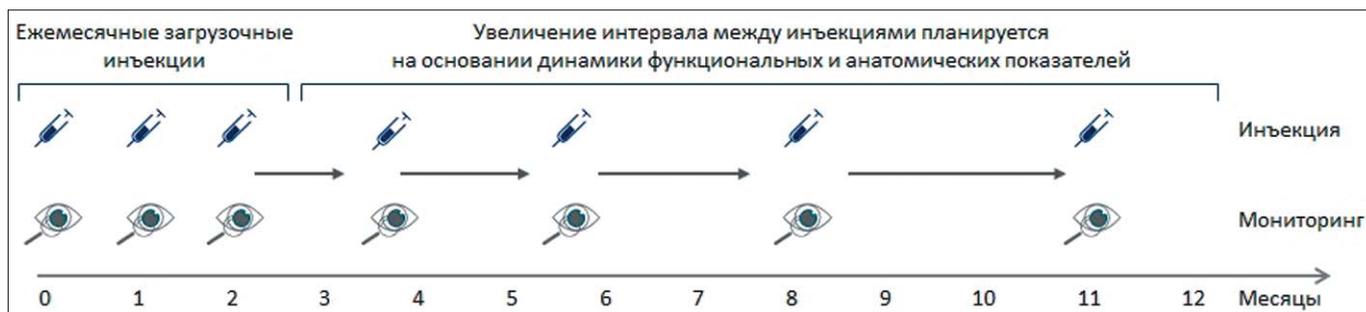


Рис. 3. Схема проведения терапии ингибиторами ангиогенеза в режиме «лечить и увеличивать интервал»
Fig. 3. Anti-VEGF therapy in “Treat and Extend” dosing regimen

ных препаратов, сформулированным сообществом «Академия зрения» (Vision Academy). «Академия зрения» — это международное объединение ведущих витреоретинальных специалистов, созданное с целью обсуждения и поиска ответа на нерешенные вопросы в области патологии органа зрения. «Академия зрения» организована при поддержке компании «Байер» [32]. Согласно данным принципам, лечение в первую очередь должно быть направлено на достижение и поддержание максимально возможного повышения ОЗ у всех пациентов, а не только у тех, кто хорошо отвечает на терапию. Для реализации данного принципа ключевое значение имеет раннее начало терапии и проведение достаточного числа инъекции [32].

Второй принцип состоит в том, что решение должно касаться сроков выполнения следующей инъекции, а не того, лечить или не лечить сейчас. Планирование даты следующей ИВИ способствует уменьшению задержек лечения, а также создает резерв времени на тот случай, если необходимо получить разрешение на выполнение ИВИ и собрать необходимые документы [32].

Согласно третьему принципу, назначение терапии должно проводиться в соответствии с индивидуальными потребностями пациента [32]. Установлено, что у пациентов с неоваскулярной ВМД наблюдаются закономерные периоды, после которых возвращается активность ХНВ. При этом продолжительность данных периодов различается между пациентами, но характеризуется низкой вариабельностью у каждого отдельного пациента [33]. Исследования продолжительности супрессии VEGF в водянистой влаге после инъекции антиангиогенных препаратов также свидетельствуют в пользу персонализированного подхода к терапии неоваскулярной ВМД. Продолжительность супрессии VEGF также индивидуальна для каждого пациента [34]. При этом средние продолжительности супрессии внутриглазного VEGF зависят от выбранного препарата и могут существенно отличаться. Так, продолжительность супрессии после ИВИ ранибизумаба в среднем составляет 34–36 дней, в то время как для афлиберцепта данный показатель составляет 67–71 день [34–36]. Адаптация интервала между инъекциями к индивидуальным особенностям пациента позволяет снизить риск как недостаточного, так и избыточного лечения, а также уменьшить необходимость промежуточного мониторинга.

И наконец, лечение должно осуществляться на каждом запланированном визите [32]. Следование данному принципу позволит назначать терапию в одноэтапном режиме, что в свою очередь способствует уменьшению количества посещений одного пациента и помогает оптимизировать пропускную способность клиники, а также снизить нагрузку на пациента. Считается, что следование данным принципам позволит подобрать предсказуемую и выполнимую схему лечения, учитывающую инди-

видуальные потребности пациента и устраняющую задержки в лечении.

На сегодняшний день доступны результаты нескольких клинических исследований, направленных на оценку эффективности ИВИ антиангиогенных препаратов в режиме «лечить и увеличивать интервал» при терапии пациентов с неоваскулярной ВМД. Одно из наиболее ранних — рандомизированное исследование LUCAS, включавшее 441 пациента, показало, что, применяя антиангиогенные препараты в режиме «лечить и увеличивать интервал», можно добиться устойчивого повышения ОЗ при уменьшении числа необходимых инъекций. Так, к концу 1-го года терапии ранибизумабом 0,5 мг пациенты в среднем прибавили +8,2 буквы по шкале ETDRS при проведении 8 инъекций в год. Следует учитывать, что при персонализированных режимах, таких как «лечить и увеличивать интервал», показатель — среднее число инъекций в год — не отражает в полной мере потребность пациентов в терапии. Более наглядной будет доля пациентов, достигших того или иного интервала между инъекциями. Несмотря на то, что часть пациентов смогла увеличить интервал, 32,9 % пациентов продолжали нуждаться в проведении инъекций ранибизумаба каждый месяц [37].

Полученные результаты согласуются с данными исследования TREX, в котором показатели эффективности ранибизумаба 0,5 мг в режиме «лечить и увеличивать интервал» сравнивали с показателями данного препарата в фиксированном ежемесячном режиме. К концу 1-го года лечения среднее улучшение составило +10,5 и +9,2 буквы по шкале ETDRS при проведении 10,1 и 13,0 инъекции соответственно [38]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях TREND и CANTREAT. Применение ранибизумаба в режиме «лечить и увеличивать интервал» показало среднее улучшение зрения на +6,2 и +8,4 буквы к концу 1-го года терапии при проведении 8,7 и 9,4 инъекций в данных исследованиях соответственно [39, 40].

Показатели эффективности афлиберцепта при применении в режиме «лечить и увеличивать интервал» оценивались в рандомизированном клиническом исследовании ALTAIR. Особенностью данного исследования стало то, что оно было направлено на изучение различных подходов к режиму «лечить и увеличивать интервал». Так, после получения 3 ежемесячных загрузочных инъекций афлиберцепта и однократной инъекции через 8 нед пациенты были рандомизированы в две группы терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» с различным изменением интервала: на 2 и на 4 нед. Примечательно, что максимально возможный интервал между инъекциями в данном исследовании составлял 16 нед. Полученные результаты были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, к концу 1-го года терапии у пациентов в группе с изменением интервала на 2 нед ОЗ в среднем повысилась на +9 букв, в то время как в

группе с изменением интервала на 4 нед среднее повышение МКОЗ составило +8,4 буквы при среднем количестве инъекций 7,2 и 6,9 соответственно. При этом 42,3 и 49,6 % пациентов достигли интервала между инъекциями 12 нед и более. В группе с увеличением интервала на 4 нед 40,7 % пациентов достигли интервала в 16 нед уже к концу 1-го года терапии [41].

Одним из первых исследований, посвященных прямому сравнению результатов лечения неоваскулярной ВМД в режиме «лечить и увеличивать интервал» двух антиангиогенных препаратов (ранимизумаб и афлиберцепт), стало рандомизированное исследование RIVAL. В данном исследовании средняя прибавка ОЗ к 12-му месяцу терапии составила +7,2 и +4,9 буквы в группах ранимизумаба и афлиберцепта при проведении 9,7 инъекции за 1-й год [42]. Обращает на себя внимание динамика средней ОЗ в данном исследовании. В частности, спустя месяц после выполнения первой ИВИ отмечалась некоторая задержка в ответе пациентов из группы афлиберцепта. Так, спустя 4 нед после 1-й инъекции у пациентов в группе ранимизумаба ОЗ в среднем повысилась на 2,5 буквы, в то время как в группе афлиберцепта всего на 0,2 [42]. Подобная задержка в ответе на афлиберцепт могла повлиять на число необходимых инъекций препарата. Кроме того, подобная динамика ОЗ в период проведения загрузочных инъекций противоречит результатам других клинических исследований, в том числе рассмотренному выше исследованию ALTAIR, в котором после 1-й инъекции афлиберцепта зрение в среднем повышалось на 4,3–5,0 буквы по шкале ETDRS [41]. Кроме того, в близнецовых клинических исследованиях VIEW-1 и VIEW-2, включивших более 2400 пациентов, не отмечено различий в динамике ОЗ во время проведения ежемесячных загрузочных инъекций в группах афлиберцепта и ранимизумаба [14]. Таким образом, исследование RIVAL, безусловно, представляет научный интерес, но должно рассматриваться в контексте уже существующей доказательной базы по обоим препаратам.

На основании рассмотренных выше данных можно заключить, что режим «лечить и увеличивать интервал» позволяет добиться устойчивого улучшения зрения при снижении числа необходимых инъекций. Ключевым преимуществом режима является то, что проактивное назначение терапии позволяет минимизировать появление рецидивов заболевания и уменьшить риск недостаточного лечения. Отсутствие необходимости в проведении дополнительного мониторинга облегчает организацию терапии в данном режиме. Однако переменный график лечения может вызывать некоторые сложности при планировании, особенно у пациентов с билатеральным течением заболевания.

Сроки назначения антиангиогенной терапии. Важным и часто обсуждаемым аспектом антиангиогенной терапии считается вопрос исходной ОЗ на

момент старта. Известно, что начало терапии при более низкой исходной ОЗ сопровождается более выраженным улучшением функций. В субанализе исследования САТТ было показано, что пациенты с исходной ОЗ менее 52 букв (приблизительно соответствует 0,2 по десятичной шкале) в среднем прибавляли +7,9–11,9 буквы, в то время как пациенты с исходной ОЗ 68–82 буквы (приблизительно 0,5–0,8) в среднем прибавили только +3,3 буквы [43]. Аналогичная ситуация наблюдается в рутинной практике. Так, согласно наблюдениям в клинике Мурфилдс (Великобритания), при ОЗ менее 58 букв (приблизительно 0,29) пациенты прибавили до 10,5 буквы (+15 %), в то время как пациенты с исходной ОЗ более 58 букв улучшили зрение за 2 года на 2,5 буквы (+4 %) [16]. Однако необходимо заметить, что начало терапии при более высокой ОЗ позволило сохранить функциональные показатели на этом же, более высоком уровне в течение всего 2-летнего периода наблюдения. И несмотря на то, что при более низкой исходной ОЗ она на фоне лечения повышалась более значительно, все же не достигала уровня первой группы [16].

Интересные данные касательно важности раннего начала анти-VEGF терапии при неоваскулярной ВМД получены в исследовании, проведенном J. Lim и соавт. [44]. Установлено, что вероятность улучшения зрительных функций зависит от длительности задержки между выявлением симптомов ХНВ и назначением анти-VEGF терапии. Так, задержка более 21 дня между постановкой диагноза и началом терапии ассоциирована с негативным прогнозом по изменению ОЗ. Кроме того, только у 20 % пациентов отмечалось повышение ОЗ на 2 строки и более при задержке более 21 дня. В то же время у пациентов с задержкой менее 7 дней ОЗ повышалась на 2 строки и более в 38 % случаев [44]. Таким образом, результаты доступных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о необходимости как можно более раннего начала антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД.

Учитывая хронический характер течения неоваскулярной ВМД, другим немаловажным вопросом является стратегия ведения пациентов на 2-м и последующих годах терапии. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения проактивной антиангиогенной терапии неоваскулярной ВМД. Это связано с тем, что перевод пациента на реактивные режимы терапии даже после длительного курса ежемесячных инъекций не позволяет удерживать достигнутые показатели зрения и морфологии сетчатки. В исследовании HORIZON пациенты, изначально включенные в исследования MARINA и ANCHOR и в течение первых 2 лет получавшие инъекции ранимизумаба 1 раз в месяц, были переведены на терапию ранимизумабом 0,5 мг в режиме PRN. После перехода на режим «по необходимости» отмечалось постепенное снижение зрения с +9 букв

до исходного уровня к концу 3-го года лечения с момента смены режима дозирования [45].

Тем не менее существует возможность поддержания клинически значимого улучшения ОЗ в долгосрочной перспективе. В исследовании VIEW-1 пациенты, изначально получавшие терапию афлиберцептом и ранибизумабом, были переведены на терапию афлиберцептом в модифицированном ежеквартальном режиме с возможностью получения дополнительных инъекций по необходимости (другое название данного режима — ограниченный PRN). Следует отметить, что после регистрации препарата в Европе пациенты были переведены на фиксированный режим с проведением инъекций каждые 2 мес. Несмотря на то, что в данном исследовании также отмечалось постепенное снижение зрения начиная со 2-го года терапии, прибавка ОЗ к 212-й неделе (около 4 лет) от начала терапии оставалась клинически значимой и составила +7,1 буквы [46].

Результаты 2-го года лечения свидетельствуют о том, что проведение ИВИ в режиме «лечить и увеличивать интервал» может способствовать сохранению достигнутых результатов терапии в долгосрочной перспективе. В частности, в исследовании LUCAS при терапии ранибизумабом среднее изменение МКОЗ на 2-м году терапии было сопоставимо с результатами 1-го года: +6,6 и +8,2 буквы соответственно. Число инъекций не изменилось и составило 8 на 2-м году терапии, а в сумме — 16 инъекций за 2 года [47]. Сопоставимые результаты демонстрирует исследование TREX. Среднее повышение ОЗ на 10,5 буквы, достигнутое на первом году, поддерживалось в течение 2-го года (+8,7 буквы к концу 2-го года) при проведении около 8,5 инъекции [48]. Результаты ALTAIR также свидетельствуют о сохранении достигнутых результатов при применении афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» на 2-м году терапии при уменьшении числа необходимых инъекций. Так, среднее повышение ОЗ к концу 2-го года составило +6,1–7,6 буквы при проведении 3,7 и 3,6 инъекции за 2-й год, в то время как на первом году показатели были: +8,4–9,0 буквы при проведении 6,9–7,2 инъекции [49].

Показательным исследованием рутинной клинической практики, свидетельствующим о важности продолжения терапии в проактивных режимах, является наблюдательное исследование, проведенное в Словении Р. Mekjavić и соавт. [50]. Пациенты получали терапию препаратом Афлиберцепт в режиме «лечить и увеличивать интервал» после окончания загрузочной фазы. Начиная со 2-го года терапии, часть пациентов была переведена на терапию «по необходимости», а часть пациентов осталась на лечении в режиме «лечить и увеличивать интервал». К концу 12-го месяца результаты в двух группах были сопоставимы. Прибавка по ОЗ составила +6,9 и 6,5 буквы при проведении 7,8 и 8,4 инъекции со-

ответственно. Однако на 24-м месяце терапии выраженное улучшение зрения сохранялось только в группе, где инъекции продолжили в режиме «лечить и увеличивать интервал» (+7 букв по шкале ETDRS). Изменение ОЗ в группе пациентов, переключенных на режим PRN, статистически не отличалось от исходного уровня и составило +1,2 буквы. Примечательно, что число инъекций на 2-м году терапии составило 6,1 для группы пациентов, продолживших терапию в режиме «лечить и увеличивать интервал», и 2,5 инъекции для группы пациентов, получавших лечение в режиме PRN, в то время как число мониторинговых визитов было почти одинаковым: 6,4 и 6,2 соответственно [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными факторами при назначении анти-VEGF терапии являются выбор сроков начала лечения, а также подбор оптимального режима дозирования, позволяющего достигнуть клинически значимого улучшения зрения и поддержать его в течение длительного времени при уменьшении необходимого числа инъекций и мониторинговых осмотров. Постоянный поиск оптимального режима дозирования привел к появлению различных стратегий назначения анти-VEGF препаратов. Одним из наиболее ранних режимов стал фиксированный режим с назначением инъекций каждый месяц. Несмотря на значительную эффективность в отношении морфофункциональных результатов, данный режим оказался малоприменим в условиях рутинной практики вследствие высокой нагрузки на пациента и врача. Предпринятые попытки оптимизации режима назначения антиангиогенной терапии привели к созданию фиксированного режима с более длительными периодами между инъекциями. Дальнейшая модификация режимов терапии пошла по пути персонализации лечения с появлением режимов «по необходимости» и «лечить и увеличивать интервал». Режим с проведением инъекций «по необходимости» долгое время оставался одним из самых популярных, так как позволял уменьшить число необходимых инъекций до 5–7 в год. Однако клинические и наблюдательные исследования показали несостоятельность данного режима для достижения устойчивого улучшения зрительных функций в течение длительного времени, что, скорее всего, связано с тем, что терапия в данном режиме проводится в ответ на клиническое ухудшение течения заболевания. Кроме того, режим PRN подразумевает проведение ежемесячного мониторинга, что сохраняет высокую нагрузку на пациента и создает дополнительные трудности при организации лечебно-диагностического процесса в клинике. В настоящее время наблюдается сдвиг парадигмы назначения антиангиогенных препаратов в сторону проактивных подходов. Согласно данным клинических и наблюдательных исследований, проактивные режимы, такие как фиксированный и режим «лечить

и увеличивать интервал», позволяют в большей степени улучшить и поддерживать достигнутое повышение функциональных показателей, чем при реактивном подходе. Режим «лечить и увеличивать интервал» в настоящее время набирает все большую популярность. Принцип персонализации терапии, заложенный в данном режиме, позволяет подходить к лечению, исходя из потребностей каждого пациента, уменьшая тем самым риск как недостаточного, так и избыточного лечения. С другой стороны, проактивное лечение, направленное на предупреждение возврата активности ХНВ, позволяет не только достичь выраженного повышения зрения, но и удержать данные показатели в течение длительного времени при уменьшении числа необходимых визитов.

Литература/References

1. *Аветисов С.Е., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред.* Офтальмология: национальное руководство. 2-е изд. Москва: GEOTAR-Media; 2018. *Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neoev V.V., Takhchidi Kh.P., eds.* Ophthalmology: national guidelines. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
2. *Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S., et al.* Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2018 Feb; 24(2-a Suppl): S3-S15. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
3. *Wong W.L., Su X., Li X., et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2014 Feb; 2 (2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
4. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat. Med.* 2010 Oct; 16(10): 1107-11. doi: 10.1038/nm1010-1107
5. *Ferrara N., Gerber H.P., Le Coutier J.* The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003 Jun; 9 (6): 669-76. doi: 10.1038/nm0603-669
6. American Academy of Ophthalmology. Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. Updated 2015. Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>
7. *Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., et al.* Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br. J. Ophthalmol.* 2014 Sep; 98 (9): 1144-67. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702
8. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации; 2017. Доступно на <http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> Age related Macular Degeneration. Clinical guidelines (in Russian). Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/approved/item/261-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
9. *Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 Jun; 15 (2): 171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6
10. *Иошин И.Э.* Безопасность интравитреальных инъекций. Офтальмохирургия. 2017; 3: 71-9. *Ioshin I.E.* Safety of intravitreal injections. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2017; 3:71-9. (In Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-71-79>
11. *Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the USA. 2002; 99 (17): 11393-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.172398299>
12. *Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M., et al.* Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2006; 355: 1432-44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062655>
13. *Rosenfeld P.J., Brown D.M., Jeffrey S.H., et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 2006; 355: 1419-31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054481>
14. *Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2537-48. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>
15. *Framme C., Eter N., Hamacher T., et al.* Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany: twelve-month outcomes of PERSEUS. *Ophthalmology Retina.* 2018; 2: 539-49. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>
16. *Eleftheriadou M., Vazquez-Alfageme C., Citu C.M., et al.* Long-term outcomes of Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting. *American Journal of Ophthalmology.* 2017; 174: 160-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.038>
17. *Epstein D., Amren U.* Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Retina.* 2016; 36 (9): 1773-7. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000978>
18. *Talks J.S., Lotery A.J., Ghanchi F., et al.* First-year visual acuity outcomes in the United Kingdom of providing aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2016 Feb; 123 (2): 337-43. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.039
19. *Almuhatab H., Kanavati S., Rufai S.R., Lotery A.J.* One-year real-world outcomes in patients receiving fixed dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond). Eye (Lond).* 2017 Jun; 31 (6): 878-83. doi: 10.1038/eye.2017.6
20. *Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 145: 239-48. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.004>
21. *Schmidt-Erfurth U., Eldem B., Guymer R., et al.* Efficacy and safety of monthly versus quarterly Ranibizumab treatment in neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 831-9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.004>
22. *Garcia-Layana A., Figueroa M.S., Araiz J., et al.* Treatment of exudative age-related macular degeneration: focus on Aflibercept. *Drugs Aging.* 2015; 32: 797-807. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0300-y>
23. *Rezaei K.A., Stone T.W., eds.* Global trends in retina survey. Chicago: American Society of Retina Specialists; 2015.
24. *Fung A.E., Lalwani G.A., Rosenfeld P.J.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2007 Apr; 143 (4): 566-83. doi: 10.1016/j.ajo.2007.01.028
25. *Holz F.G., Amoaku W., Donate J., et al.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011; 118 (4): 663-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.019
26. *Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M., et al.* A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009; 116 (9): 1731-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.024
27. CATT Research Group. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine.* 364 (20): 1897-908.
28. *Mori R., Tanaka K., Haruyama M., et al.* Comparison of pro re nata versus Bimonthly Injection of Intravitreal Aflibercept for Typical Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2017; 238 (1-2): 17-22.
29. *Братко Г.В., Смирнов Е.В., Трунов А.Н., Черных В.В.* Практика применения анти-VEGF терапии в России: результаты онлайн-опроса. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 1: 39. Доступно на: <https://eyepress.ru/article.aspx?16351>

- Bratko G.V., Smirnov E.V., Trunov A.N., Chernykh V.V.* Practice of anti-VEGF treatment using in Russia: online survey results. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015; 1: 39. Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?16351>
30. *Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
 31. *Muether P.S., Hoerster R., Hermann M.M., et al.* Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251 (2): 453–8. doi: 10.1007/s00417-012-2038-0
 32. *Lanzetta P., Loewenstein A.* Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017 Jul; 255 (7): 1259–73. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
 33. *Mantel I., Deli A., Iglesias K., Ambresin A.* Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013 Mar; 251 (3): 697–704. doi: 10.1007/s00417-012-2090-9
 34. *Muether P.S., Hermann M.M., Dröge K., et al.* Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2013 Nov; 156 (5): 989–93.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.020
 35. *Fauser S., Schwabecker V., Muether P.S.* Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2014 Sep; 158 (3): 532–6. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.025
 36. *Fauser S., Muether P.S.* Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br. J. Ophthalmol.* 2016 Nov; 100 (11): 1494–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308264
 37. *Berg K., Pedersen T.R., Sandvik L., Bragadottir R.* Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology.* 2015; 122 (1): 146–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.041
 38. *Wyckoff C.C., Croft D.E., Brown D.M., et al.* Prospective trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12): 2514–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.009
 39. *Silva R., Berta A., Larsen M., et al.* Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology.* 2018 Jan; 125 (1): 57–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.014
 40. *Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., et al.* Canadian Treat-and-Extend analysis trial with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease: one-year results of the randomized Canadian Treat-and-Extend analysis trial with ranibizumab study. *Ophthalmology.* 2019 Jun; 126 (6): 841–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.01.013
 41. *Okada A.A., Takahashi K.* Use of intravitreal Aflibercept Treat and-Extend dosing for wet age-related macular degeneration: 52-week ALTAIR results. In: *Proc. of the American Academy of Ophthalmology (AAO) Congress; 2017 Nov 11–14; New Orleans, LA, USA.* Доступно по: <https://aao.scientificposters.com/epsAbstractAAO.cfm?id=1>
 42. *Gillies M.C., Hunyor A.P., Arnold J., et al.* Effect of Ranibizumab and Aflibercept on best-corrected visual acuity in Treat-and-Extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology.* 2019 Jan; 24: 372–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6776>
 43. *Ying G.S., Huang J., Maguire M. G., et al.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013 Jan; 120 (1): 122–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
 44. *Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J., et al.* Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2012 Apr; 153 (4): 678–86. doi: 10.1016/j.ajo.2011.09.013
 45. *Singer M.A., Awh C.C., Sarda S., et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012 Jun; 119 (6): 1175–83. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.016
 46. *Kaiser P.K., Singer M., Tolentino M., et al.* Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. VIEW 1 extension study. *Ophthalmology.* 2017 Aug; 128 (8): 1090–5. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.01.004>
 47. *Berg K., Hadzalic E., Gjertsen I., et al.* Ranibizumab or Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study Treat-and-Extend protocol: two-year results. *Ophthalmology.* 2016 Jan; 123 (1): 51–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.018
 48. *Wyckoff C.C., Ou W.C., Brown D.M.* Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the TREX-AMD study. *Ophthalmology Retina.* 2017 July-August; 1 (4): 314–21. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.004>
 49. *Ohji M., Ayame A., Takahashi K.* Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Presented at 18th EURETINA congress, Vienna, 09.2018 Доступно по: <http://abstracts.euretina.org/>
 50. *Mekjavič P. J., Gregorčič B., Oberč C., Podgoršek S.* Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 20; 18 (1): 333. doi: 10.1186/s12886-018-1005-x

Поступила: 03.07.2019

Принята к печати: 10.07.2019

Для контактов: Игорь Эдуардович Иошин
E-mail: igor.ioshin@gmail.com