

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2020 Том 13 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2020 Vol. 13 No. 4

Главный редактор

**Владимир Владимирович
НЕРОЕВ** — академик
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, Россия



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, Россия



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



Ответственный секретарь

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

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,
Россия

Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук,
зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской
академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза»,
Махачкала, Россия

Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
глазных болезней Курского государственного медицинского университета,
Курск, Россия

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — профессор, д-р мед. наук, директор
Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа,
Россия

Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб
филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова»,
Санкт-Петербург, Россия

Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук,
профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и
орбитальной патологии Российской академии последипломного образова-
ния, Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, про-
фессор 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, Россия

Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глаз-
ной клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия

Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав.
кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней Сам-
ГМУ,
Самара, Россия

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, Россия

Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск,
Россия

Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологиче-
ский институт им. Барракера, Барселона, Испания

Мошетьова Лариса Константиновна — академик РАН, профессор,
д-р мед. наук, президент Российской медицинской академии последи-
пломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО,
Москва, Россия

Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Универси-
тетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия



Реальное Время

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, Россия

Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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, Россия

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

Карл П. Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншүази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

Дамиан Чепита — 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, Россия

Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

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

Российский офтальмологический журнал — ведущее российское периодическое издание для офтальмологов и специалистов по зрению в России и за рубежом. Целью журнала является публикация новых результатов и научно-практических достижений как российского, так и международного офтальмологического сообщества, способствующих решению актуальных проблем офтальмологии. Российский офтальмологический журнал представляет вклад российских специалистов в мировой опыт изучения патогенеза заболеваний глаз, в разработку новых подходов к их диагностике и лечению, а также является открытой трибуной для специалистов других стран, работающих в области офтальмологии. В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем разделам клинической и экспериментальной офтальмологии, клинические случаи, полезные для практикующих врачей.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ N ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2020

Периодичность издания 4 номера в год

Тираж 1000 экз. Свободная цена.

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки в каталоге «Роспечать» по России: 71618. Для оформления подписки юридических лиц

нужно обращаться непосредственно в «Роспечать»

по тел. +7-495-921-25-36, доб. 2761 (в будние дни с 08:30 до 18:00 по московскому времени) или по электронной почте explo@rosp.ru

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

Правила подачи публикаций размещены на странице: <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions>

Учредитель: Нероев Владимир Владимирович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 625-32-56, факс: 8 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

POЖ 2020 Tom 13 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2020 Vol. 13 No. 4

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Academician 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

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

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

Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of 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 — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

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

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

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

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

Victor I. Lazarenko — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Oleg I. Lebedev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, 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), president 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 Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirov 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

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

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

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

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 Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia
Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at 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
Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

Russian Ophthalmological Journal is a major Russian periodical for ophthalmologists and vision professionals in this country and abroad. The journal's objective is to publish new results and scientific and practical achievements of Russian and international ophthalmological community aimed at exchanging ideas, knowledge, and experience, which contribute to the solution of topical ophthalmological issues worldwide. Russian ophthalmological journal focuses on the contribution of Russian researchers and clinicians into the pathogenetic studies of eye diseases and the development of novel approaches to diagnosis and treatment of such diseases. Importantly, the journal is an open forum for ophthalmologist from other countries working in the ophthalmological field. The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, description of clinical cases.

Registration Certificate: SMI PI #FS77-29898, issued on October 12, 2007 by the Russian Federal Surveillance service for Compliance with the Law in Mass Communications and Cultural Heritage protection

Under the auspices of All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists"

© Russian Ophthalmological Journal, 2020

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science. The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI), supported by the Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru).

Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscriptions to Russian Ophthalmological Journal are available in Russia via Rospechat Agency (www.rospechat.ru). Subscription index: 71618. Legal entities should contact Rospechat directly by phone 7-495-921-25-36, ext 2761 (on weekdays from 8.30 am to 6 pm Moscow time) or e-mail explo@rospechat.ru

Reprinting of materials published in the journal is allowed only with the written consent of the publisher

Publication submission rules are to be found at <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

Founder: Vladimir Neroev, Academician of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Editorial Board: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia, phone: +7 (495) 625-32-56,

fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Publisher: Real Time Ltd, 29, Trofimova St., Moscow, 115432, Russia, phone +7 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

- Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина, Г.А. Маркосян, С.В. Милаш, Н.А. Тарасова, Н.В. Ходжабекян.*
Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии..... 7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, Т.Д. Охоцимская, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, В.А. Фадеева, Б.М. Магамадов.*
Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 2. Исследование микроциркуляции макулярной области..... 17
- С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, Е.Б. Мякошина, А.М. Бурденный, В.И. Логинов, М.Р. Хлгатын.*
Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований 24
- Л.Е. Семенова, И.Е. Панова, П.И. Мусаева.*
Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований конъюнктивы в Челябинской области 33

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Т.Н. Киселева, А.В. Чудин, Н.В. Балацкая, А.И. Щипанова, И.П. Хорошилова-Маслова, М.С. Зайцев, А.М. Майбогин, К.В. Луговкина.*
Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии..... 39
- В.В. Нероев, Е.В. Яни, Е.Н. Иомдина, И.П. Хорошилова-Маслова, В.А. Голикова, А.В. Кирюхин.*
Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование)..... 48

- Н.В. Нероева, В.В. Нероев, П.А. Илюхин, А.Г. Кармокова, О.А. Лосанова, М.В. Рябина, А.М. Майбогин.*
Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия..... 58

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- И.Э. Иошин.*
Послеоперационный или артефактный (псевдофактный) макулярный отек 64
- Л.А. Катаргина, Е.Н. Демченко.*
Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных)..... 70
- С.В. Милаш, И.В. Зольникова, В.В. Кадышев.*
Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев)..... 75
- И.Г. Овечкин, В.Е. Юдин, И.С. Гаджиев, А.А. Кожухов, Е.И. Беликова.*
Диагностика и комплексное восстановительное лечение астенической формы аккомодационной астиопии при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза. Клинический случай 83

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.В. Зуева, О.А. Ушеникова, Л.А. Катаргина.*
О возможных механизмах положительного влияния на сетчатку защитных очков с красными светофильтрами у недоношенных новорожденных..... 87
- Е.Б. Мякошина.*
Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 3 91
- В.В. Нероев, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая.*
COVID-19 и проблемы офтальмологии 99
- С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов.*
Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: кистозный макулярный отек. Часть 2..... 105

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, G.A. Markossian, S.V. Milash, N.A. Tarasova, N.V. Khodzhabekeyan.*
A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression..... 7

CLINICAL STUDIES

- V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, T.D. Okhotsinskaya, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, V.A. Fadeeva, B.M. Magamadov.*
Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 2. A study of microcirculation of the macular area 17
- S.V. Saakyan, A.Yu. Tsygankov, E.B. Myakoshina, A.M. Burdennyi, V.I. Loginov, M.R. Khlgatyan.*
Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms 24
- L.E. Semenova, I.E. Panova, P.I. Musaeva.*
Clinical and epidemiological aspect of malignant neoplasm of conjunctiva in the Chelyabinsk region 33

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- T.N. Kiseleva, A.V. Chudin, N.V. Balatskaya, A.I. Shchipanova, I.P. Khoroshilova-Maslova, M.S. Zaytsev, A.M. Maybogin, K.V. Lugovkina.*
An experimental study of resveratrol effect on neurotrophic and structural changes in retinal ischemia 39
- V.V. Neroev, E.V. Yani, E.N. Iomdina, I.P. Khoroshilova-Maslova, V.A. Golikova, A.V. Kiryukhin.*
Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study)..... 48
- N.V. Neroeva, V.V. Neroev, P.A. Ilyukhin, A.G. Karmokova, O.A. Losanova, M.V. Ryabina, A.M. Maybogin*
Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium 58

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- I.E. Ioshin.*
Postoperative, or pseudophakic, macular edema 64
- L.A. Katargina, E.N. Demchenko.*
New opportunities in management of patients with retinopathy prematurity (literature review and analysis of own data) 70
- S.V. Milash, I.V. Zolnikova, V.V. Kadyshchev.*
Multimodal imaging of hereditary retinal dystrophies (a series of clinical cases) 75
- I.G. Ovechkin, V.E. Yudin, I.S. Gadzhiev, A.A. Kozhukhov, E.I. Belikova.*
Diagnostics and comprehensive recovery treatment of an astenic form of accommodative asthenopia in an asteno-neurotic state of psychosomatic genesis. A clinical case 83

REVIEWS

- M.V. Zueva, O.A. Ushnikova, L.A. Katargina.*
On the possible mechanisms of a positive effect on the retina of goggles with red filters in premature infants 87
- E.B. Myakoshina.*
Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics (literature review). Part 3 91
- V.V. Neroev, G.I. Krichevskaya, N.V. Balatskaya.*
COVID-19 and problems of ophthalmology..... 99
- S.G. Toropygin, S.V. Nazarova, H. Dawarah, A.N. Maslov.*
Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: cystoid macular edema. Part 2 105

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>



Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии

Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина✉, Г.А. Маркосян, С.В. Милаш, Н.А. Тарасова, Н.В. Ходжабекян

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

Представлено теоретическое и клиническое обоснование применения оптических средств профилактики миопии. Аккомодация, аберрации волнового фронта, периферическая рефракция и качество ретинального изображения рассматриваются как связанные между собой факторы, влияющие на постнатальный рефрактогенез. Проведен подробный анализ способов коррекции миопии и состояний, предшествующих ее развитию, и их влияния на динамику рефракции и рост глаза. Предложена стратегия оптической коррекции миопии, включающая: 1) для детей группы риска в возрасте 4–7 лет — постоянное ношение дефокусирующих плюсовых очков в бинокулярном формате или (в случае экзотропии) — очков Perifocal-P; 2) при миопии от 0,5 до 2,75 дптр, орто- или эзофории, умеренно сниженных запасах относительной аккомодации (ЗОА), периферической миопии или эметропии — постоянную альтернирующую слабимиопическую дефокусировку, при ЗОА менее 1,0 дптр — прогрессивные очки, в случае сочетания сниженных ЗОА и экзотропии — очки Perifocal-Msa; 3) при миопии любой степени с уже имеющимся гиперметропическим периферическим дефокусом — очки Perifocal-M, при ЗОА менее 1,0 дптр в сочетании с эзофорией — прогрессивные очки, в сочетании с экзотропией — очки Perifocal-Msa; 4) при отказе от очковой коррекции — контактную коррекцию бифокальными мягкими контактными линзами (МКЛ) или ортокератологическими контактными линзами (ОКЛ), при миопии средней и высокой степени предпочтительны ОКЛ; 5) при миопии свыше 8,0 дптр, миопии с астигматизмом — биоптическую коррекцию: сочетание монофокальных МКЛ и очков Perifocal-M для исправления периферического дефокуса и остаточного астигматизма.

Ключевые слова: миопия у детей; контроль миопии; коррекция миопии; прогрессирующая миопия; периферическая рефракция; миопический дефокус

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А., Милаш С.В., Тарасова Н.А., Ходжабекян Н.В. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 7–16. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>

A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression

Elena P. Tarutta, Olga V. Proskurina✉, Gayane A. Markossian, Sergey V. Milash, Natal'ya A. Tarasova, Narine V. Khodzhabekeyan

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

The article presents a theoretical and clinical justification for optical techniques used for the prevention of myopia. Accommodation, wavefront aberrations, peripheral refraction, and retinal image quality are considered as interrelated factors affecting postnatal refractogenesis. A detailed analysis of myopia correction methods, conditions preceding its development and their impact on the dynamics of refraction and eye growth is given. A strategy of optical correction of myopia was proposed, which includes: 1) constant wearing of defocusing binocular positive spectacle lens or Perifocal-P spectacle lens (in case of exophoria) for children at risk aged 4–7 years; 2) constant alternating weak myopic defocusing in case of myopia from 0.5 to 2.75 D, ortho- or esophoria, positive relative accommodation (PRA), peripheral myopia or

emmetropia; progressive addition spectacle lens in case of PRA less than 1.0 D; Perifocal-Msa spectacle lens in the case of a combination of reduced PRA and exophoria; 3) Perifocal-M spectacle lens in case of myopia of any degree with already existing hyperopic peripheral defocus; progressive addition spectacle lens in case of PRA less than 1.0 D in combination with esophoria or Perifocal-Msa spectacle lens in combination with exophoria; 4) contact correction with bifocal soft contact lenses or orthokeratological contact lenses (Ortho-K) in case of refusal from spectacle correction. Ortho-K is preferable with moderate and high myopia; 5) bioptic correction: a combination of monofocal soft contact lenses and Perifocal-M spectacle lens to correct peripheral defocus and residual astigmatism is preferable for myopia over 8.0 D and myopia with astigmatism.

Keywords: childhood myopia; myopia control; myopia correction; myopia progression; peripheral refraction; myopic defocus

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.

For citation: Tarutta E.P., Proskurina O.V., Markossian G.A., Milash S.V., Tarasova N.A., Khodzhabekeyan N.V. A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 7-16 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>

Близорукость — самое распространенное заболевание глаз и одна из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире [1–4]. Миопия является фактором риска для других глазных патологий, таких как катаракта, глаукома, регматогенная отслойка сетчатки, миопическая макулопатия [1, 5]. Всемирная организация здравоохранения определила близорукость как одну из пяти основных причин предотвратимой слепоты в мире. Снижение темпов прогрессирования миопии даже на 1,0 дптр может снизить риск развития патологической миопии в будущем [6].

Распространенность миопии в мире широко варьирует в зависимости от географического района и этнической группы. В урбанизированных и экономически развитых странах Восточной и Юго-Восточной Азии (Сингапур, Китай, Тайвань, Гонконг, Япония и Южная Корея) распространенность миопии за последние десятилетия резко увеличилась: 80–90 % выпускников школ имеют миопию, из них 10–20 % — миопию высокой степени [2, 7, 8]. Аналогичные, хотя и не столь стремительные, тенденции отмечаются в Северной Америке, Европе, Австралии и развитых странах Латинской Америки. В России близорукостью страдают почти 40 % выпускников общеобразовательных школ и свыше 50 % — лицеев и гимназий [9].

Быстрые темпы распространения миопии в последние десятилетия в различных частях мира нельзя объяснить только с позиции наследственности, генетические изменения происходят слишком медленно, чтобы стать причиной «бума миопии» [10]. Фундаментальные экспериментальные исследования на животных показали важную роль зрительной среды, в частности характера оптической фокусировки изображения относительно сетчатки, в регуляции роста глаза и формировании рефракции [11, 12].

Оптический дефокус различного знака индуцирует биохимические сигнальные каскады, вызывающие изменения в сетчатке, пигментном эпителии, хориоиде и в конечном итоге — в склеральном матриксе [12–15]. Гиперметропический дефокус в фовеа (когда плоскость фокуса находится за сетчаткой) ускоряет рост глаза, а миопический дефокус (когда фокусная плоскость находится перед сетчаткой), напротив, действует как сигнал к замедлению его роста. Кроме того, исследования на животных предоставили убедительные данные, что не только центральный, но и периферический дефокус может влиять на развитие рефракции. Периферия сетчатки в отдельности от фовеа может реагировать на оптические сигналы, изменяя характер роста глаза в зависимости от знака дефокуса, в том числе и на ограниченном участке [16–18].

Обобщая данные экспериментальных исследований, J. Wallman и J. Winawer [13] подчеркивают: зрительно управ-

ляемый рост глаза контролируется каскадом локально вырабатываемых химических веществ — нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, выделяемых сетчаткой и обеспечивающих изменения в склеральном матриксе в зависимости от знака дефокуса, ускоряя или тормозя рост глаза. Локальный характер этой саморегуляции был доказан классическими работами D. Troilo и соавт. (1987) и E. Raviola, T.N. Wiesel (1990), показавшими, что характерные изменения роста глаза наступают даже при перерезке зрительных нервов, исключая участие ядер Вестфала — Эдингера [19, 20]. То есть роль аккомодации в передаче сигналов к росту глаза была, таким образом, отвергнута. Однако следует вспомнить, что роль аккомодации заключается в обеспечении четкого видения разноудаленных объектов. Фокусировка вблизи полностью зависит от работы аккомодации. Слабость последней, не соответствующая аккомодационной задаче (т. е. динамической рефракции, индуцируемой глазом при работе вблизи) величина аккомодационного ответа и является источником гиперметропического дефокуса, запускающего, очевидно, весь каскад сигналов к росту глаза. Таким образом, представление о роли аккомодации, а именно ее слабости в развитии приобретенной миопии остается неизменным [21–26].

По многим данным, нормальные показатели объективного аккомодационного ответа (ОАО) согласуются с наименьшими темпами прогрессирования близорукости, и наоборот, низкие показатели ОАО характерны для пациентов с наибольшими значениями годичного градиента прогрессирования [21, 27].

Хорошо известными расстройствами аккомодации являются ее спазм, привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА), псевдомиопия. Псевдомиопия — один из наиболее достоверных предикторов возникновения приобретенной близорукости. У детей с псевдомиопией истинная близорукость развивается в течение года в 70–80 % случаев [28, 29]. Спазм аккомодации, псевдомиопия, ПИНА приводят к миопизации манифестной рефракции. Однако это состояние в большей мере касается рефракции вдаль. Динамическая рефракция вблизи может оказаться гиперметропической из-за резко сниженной аккомодационной способности и отставания аккомодационного ответа. Э.С. Аветисов [21] подчеркивал, что спазм аккомодации является частным проявлением ее слабости. Как показали недавние исследования, у пациентов со спазмом аккомодации запасы относительной аккомодации (ЗОА) и объем абсолютной аккомодации (ОАА) снижены, а объективные параметры аккомодации значительно варьируют: от резко сниженных, вплоть до нуля, значений до завышенных, превышающих вдвое аккомодационную задачу. При ПИНА и субъективные параметры, и объективный

аккомодационный ответ также снижены, повышен только привычный тонус аккомодации, что вовсе не является благоприятным признаком [30]. J. Gwiazda и соавт. [31] показали, что отставание аккомодации появляется за несколько лет до возникновения миопии и способствует ее развитию посредством индукции гиперметропической расфокусировки изображения на сетчатке во время работы на близком расстоянии. Это коррелирует с работами прошлого века, в которых неоднократно подчеркивалась связь низких ЗОА с развитием и прогрессированием миопии и был предложен прогностический критерий возникновения приобретенной близорукости — сниженный ЗОА [21, 32–35].

Помимо этого, постоянный гипертонус цилиарной мышцы и напряжение аккомодации могут ускорять рост глаза и через изменения волнового фронта. При напряжении аккомодации, а в данном случае имеется постоянное избыточное ее напряжение, хрусталик, как известно, изменяет свою форму, становится более выпуклым, преломляющая сила его центральных отделов усиливается. То есть возникает отрицательная сферическая аберрация (СА), когда центр оптической системы преломляет сильнее, чем периферия. Работы последних лет показали, что отрицательная СА ускоряет рост глаза и миопизацию рефракции, в то время как положительная, напротив, замедляет. Кроме того, известно, что отрицательная СА индуцирует на периферии сетчатки гиперметропический дефокус, также стимулирующий в свою очередь рост глаза и рефрактогенез. Сообщается о высоких значениях аберраций 4-го, 5-го и более высоких порядков у лиц с миопией по сравнению с эметропами [36]. Изменение СА при близорукости связывают с изменением хрусталика во время роста глаза [37, 38]. Более высокий уровень аберраций, снижающих качество ретинального изображения, может играть роль в развитии миопии [39–41]. Согласно полученным нами ранее данным, в естественных условиях при ширине зрачка 3 мм уровень аберраций tilt1, горизонтальный трейлоу и вертикальный кома достоверно выше при миопии, чем при гиперметропии, а их изменения в ответ на циклоплегию существенно ниже или отсутствуют [42]. Нам представляется, что эти особенности можно связать с состоянием связочного аппарата хрусталика и цилиарной мышцы. Повышенный уровень аберраций, связанных с наклоном хрусталика, его смещением, децентрацией оптических элементов глаза, может свидетельствовать о слабом натяжении связок (возможно, связанном с избыточным тонусом цилиарной мышцы) [43].

Нельзя исключить и еще один механизм влияния избыточного напряжения аккомодации на рефрактогенез. Согласно сложившимся в последние годы воззрениям, механическое напряжение цилиарного тела и хрусталика во время аккомодации вызывает натяжение и сдвиг хориоидеи, ограничивает рост глаза в экваториальном направлении и ускоряет его аксиальный рост [44–47]. С этой точки зрения любые оптические средства, снижающие нагрузку на аккомодацию и индуцирующие псевдоаккомодацию, как то: прогрессивные очки, очки с поддержкой аккомодации, мультифокальные контактные линзы (КЛ), КЛ с наведенной положительной СА, повышающей глубину фокусной области, будут устранять это избыточное напряжение и замедлять прогрессирование миопии.

Таким образом, аккомодация, аберрации волнового фронта, периферическая рефракция и качество ретинального изображения тесно связаны между собой и оказывают влияние на постнатальный рефрактогенез. После длительных дискуссий о сравнительной роли центрального или периферического дефокуса в развитии миопии несколькими

авторами была высказана уравнивающая (и, на наш взгляд, справедливая) точка зрения: развитие центральной рефракции отражает интеграцию сигналов из фovea и с периферии, причем вклад ближней периферии превалирует над дальней [18, 48]. И центральный, и периферический гиперметропический дефокус может играть роль в развитии близорукости [49].

G. Hung и K. Ciuffreda [50, 51] предложили теорию ретинального дефокуса как механизма управления ростом глаза у человека. На основе результатов экспериментальных исследований в последние годы разработано множество оптических стратегий, направленных на замедление роста миопии с помощью манипулирования как центральным, так и периферическим дефокусом.

В настоящее время известны следующие основные оптические методы и стратегии профилактики возникновения и прогрессирования миопии:

1. Постоянная слабомиопическая дефокусировка изображения в бинокулярном и монокулярном альтернирующем очковом формате.
2. Поддержка аккомодации для устранения центрального (и отчасти периферического) гиперметропического дефокуса: прогрессивные очки, мультифокальные, мульти-сегментные КЛ.
3. Коррекция периферического дефокуса: перифокальные очки, ортокератологическое воздействие, бифокальные дефокусные мягкие КЛ (МКЛ).
4. Перифокальные очки с поддержкой аккомодации Perifocal-Msa — с аддитацией по вертикали +1,25 дптр и по горизонтали +2,5...+3,0 дптр.
5. Сочетание центральной и периферической дефокусировки изображения — очки Perifocal-P, -Ps (профилактические) со слабoplusовой рефракцией в центре (+0,25...+0,5 дптр) и аддитацией по горизонтали от +2,0 до +3,0 дптр или Perifocal-Psa — еще и с аддитацией вниз в +1,25 дптр.

Постоянная слабомиопическая дефокусировка изображения в бинокулярном очковом формате проводилась детям 4–7 лет с предикторами — псевдомиопией, слабым «запасом» дальнорукости и близорукими родителями. Им назначали постоянное ношение плюсовых очков, индуцирующих в глазу миопию порядка 1,0 дптр. Сила стекол колебалась от +0,5 до +1,5 дптр в зависимости от исходной циклопегической рефракции. В условиях постоянной бинокулярной слабомиопической дефокусировки уже через месяц у всех пациентов происходил сдвиг манифестной рефракции в сторону гиперметропии, устранение псевдомиопии. Ультразвуковая биометрия показала, что этот сдвиг рефракции был обусловлен достоверным увеличением глубины передней камеры (на $0,29 \pm 0,05$ мм) и уплощением хрусталика (на $0,32 \pm 0,05$ мм). Эти изменения сохранялись в течение всего периода наблюдения [52–54]. Очевидно, в этом и заключается механизм отрицательной аккомодации, направленной на ослабление рефракции. В конце наблюдения рефракция оставалась слабoгиперметропической, а острота зрения без коррекции повысилась до 1,0. Ни в одном случае не отмечено возникновения миопии в прослеженный период до 10 лет. За весь период отмечено увеличение аксиальной длины глаза, в среднем на $0,34 \pm 0,04$ мм, и значительное увеличение его поперечного размера, в среднем на $1,20 \pm 0,08$ мм. Таким образом, постоянное ношение слабoположительных сферических линз в бинокулярном формате устраняет псевдомиопию и предотвращает ее переход в истинную близорукость за счет торможения аксиального роста глаза, при этом отмечается активный экваториальный

рост, способствующий уплощению хрусталика и углублению передней камеры. Как показано в работе D. Mutti и соавт. [44], на начальных этапах развития приобретенной миопии у детей эметропизирующие факторы в виде уплощения хрусталика и углубления передней камеры компенсируют какое-то время удлинение передне-задней оси (ПЗО) глаза и сдерживают клиническую манифестацию близорукости. Последняя наступает, очевидно, когда возможности данного эметропизирующего механизма исчерпываются.

Бинокулярная альтернирующая дефокусировка назначалась детям 7–11 лет со слабой миопией. Им подбирали две пары очков для постоянного ношения таким образом, чтобы рефракция с очковой линзой на одном глазу составляла $-0,5$ дптр, а на другом $-1,50$ дптр. Например, при миопии в $1,0$ дптр на обоих глазах на один глаз назначали линзу $(-)$ $0,5$ дптр, на другой $(+)$ $0,5$ дптр. Дети носили очки поочередно: один день — правый глаз в режиме миопической дефокусировки, другой день — левый [52–54].

Длительные (до 10 лет) динамические наблюдения показали, что у $81,8\%$ детей рефракция оставалась стабильной (усилилась не более чем на $0,5$ дптр за весь период наблюдения). Ультразвуковая биометрия показала незначительное увеличение ПЗО — на $0,08 \pm 0,06$ мм и достоверное увеличение поперечного диаметра (ПД) глазного яблока на $0,75 \pm 0,14$ мм. Однако у 2 детей с исходной эзофорией более 10 пр. дптр было отмечено ее усиление и даже появление непостоянной экзодевии, что потребовало отмены альтернирующей анизокоррекции. Авторы указали, что эзофория свыше 10 пр. дптр является противопоказанием к данному оптическому воздействию [52–54].

Для устранения центрального гиперметропического дефокуса при работе вблизи применяют оптические средства, поддерживающие аккомодацию, а точнее говоря, возмещающие ее дефицит. К таким средствам относятся бифокальные, мультифокальные (прогрессивные) очки, мультифокальные, бифокальные (дефокусные) КЛ. Постоянное ношение прогрессивных очков способствует торможению прогрессирования миопии, повышению ЗОА, нормализации соотношения аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А) [55–61]. Аккомодационный ответ у детей, носивших прогрессивные очки, не изменился, ЗОА увеличились на $0,53$ дптр, отмечалось увеличение числа случаев ортофории и тенденция к приближению АК/А к средним нормальным значениям. Однако у двоих детей с исходной эзофорией, носивших прогрессивные очки, отмечено развитие экзотропии. Это наблюдение позволяет считать выраженную эзофорию противопоказанием к назначению прогрессивных очков как оптического средства, увеличивающего диссоциацию между аккомодацией и конвергенцией. Напротив, эзофория, наряду со сниженной аккомодационной способностью, является основным показанием к назначению прогрессивных очков [56, 62].

J. Gwiazda и соавт. [63] обнаружили, что дети с эзофорией имеют большее отставание аккомодационного ответа и, соответственно, больший ретикулярный гиперметропический дефокус, чем в норме, и, возможно, более сильный стимул для прогрессирования миопии. Знаменитое многоцентровое исследование COMET STUDY показало, что именно в группе детей со сниженным аккомодационным ответом и эзофорией для близи увеличение миопии при ношении прогрессивных очков было на $0,64$ дптр меньше по сравнению с монофокальными.

Исследования последних лет показали, что прогрессивные очки не только возмещают дефицит аккомодационного ответа, но и формируют миопический дефокус в вертикаль-

ных меридианах поля зрения [64]. То же следует сказать и о мультифокальных (бифокальных) МКЛ. В отличие от монофокальных очковых и КЛ, сохраняющих или даже усиливающих гиперметропический дефокус практически по всему полю зрения при любом направлении взгляда [57, 64–67], а также формирующих в глазах с миопией отрицательную СА [68], мультифокальные линзы любой конструкции, имеющие положительную аддидацию в парацентральной зоне, должны наводить слабомиопический дефокус на соответствующие проекции средней периферии сетчатки [69].

По нашим данным, в прогрессивных очках при любом направлении взгляда в большинстве зон горизонтальных меридианов сохраняется или усиливается гиперметропический дефокус. Только при взгляде вверх и особенно вниз формируется миопический дефокус (рис. 1, 2) [64]. D. Berntsen и соавт. [57] при исследовании на модельном, а не живом глазу обнаружили, что прогрессивные стекла наводили миопический дефокус в носовой, височной и особенно верхней периферии, а в нижней, напротив, усиливали гиперметропический. Помимо разных условий эксперимента, эти различия могут быть связаны с силой центрального преломления самих стекол. Авторы отмечали, что как монофокальные очки наводили тем больший гиперметропический дефокус, чем сильнее была линза, так и прогрессивные стекла по мере усиления наводили все меньший миопический дефокус по горизонтали [57].

Новое объяснение тормозящего эффекта мультифокальных линз с позиций наведения миопического дефокуса по вертикали применимо и к бифокальным очкам, причем отмечено, что наибольший по площади миопический дефокус наводят так называемые executive бифокалы, или «очки Франклина». Имеются также сообщения о несколько большей их эффективности в контроле миопии по сравнению с ординарными бифокалами [57].

Для целенаправленной коррекции периферического дефокуса разработаны различные виды очковых линз, призванных обеспечить формирование периферического миопического дефокуса за счет особой конструкции со стабильным центральным преломлением и селективным радиальным прогрессивным изменением рефракции в горизонтальном меридиане линзы от центра к периферии [64, 70–72]. В нашей стране они доступны под брендом Perifocal.

Перифокальные очки назначают для постоянного ношения. Коррекцию подбирают, близкую к полной, допустимо на $0,25$ дптр слабее объективной циклоплегической рефракции. Перифокальные очки с нулевой или слабоплюсовой центральной рефракцией могут применяться в группе риска — при псевдомиопии у детей [70–74].

Как показали исследования, очки с перифокальным усилением преломления формируют миопический (или уменьшают гиперметропический) периферический дефокус в глазах с миопией [64, 70, 75].

В перифокальных очках, особенно при взгляде прямо, почти во всех зонах формируется миопический или в 3–4 раза уменьшается гиперметропический дефокус и возникает положительная СА, в то время как монофокальные очки, напротив, формируют гиперметропический дефокус и отрицательную СА (рис. 1) [64, 65, 70]. Аккомодационный ответ у детей, носивших перифокальные очки, незначительно увеличивается, ЗОА увеличиваются достоверно. После ношения очков отмечалось увеличение числа случаев ортофории и приближение значений АК/А к средним нормальным [62].

На фоне постоянного ношения перифокальных очков темп прогрессирования миопии у детей снижается в 1,6 раза (на 60%) по сравнению с контрольной группой

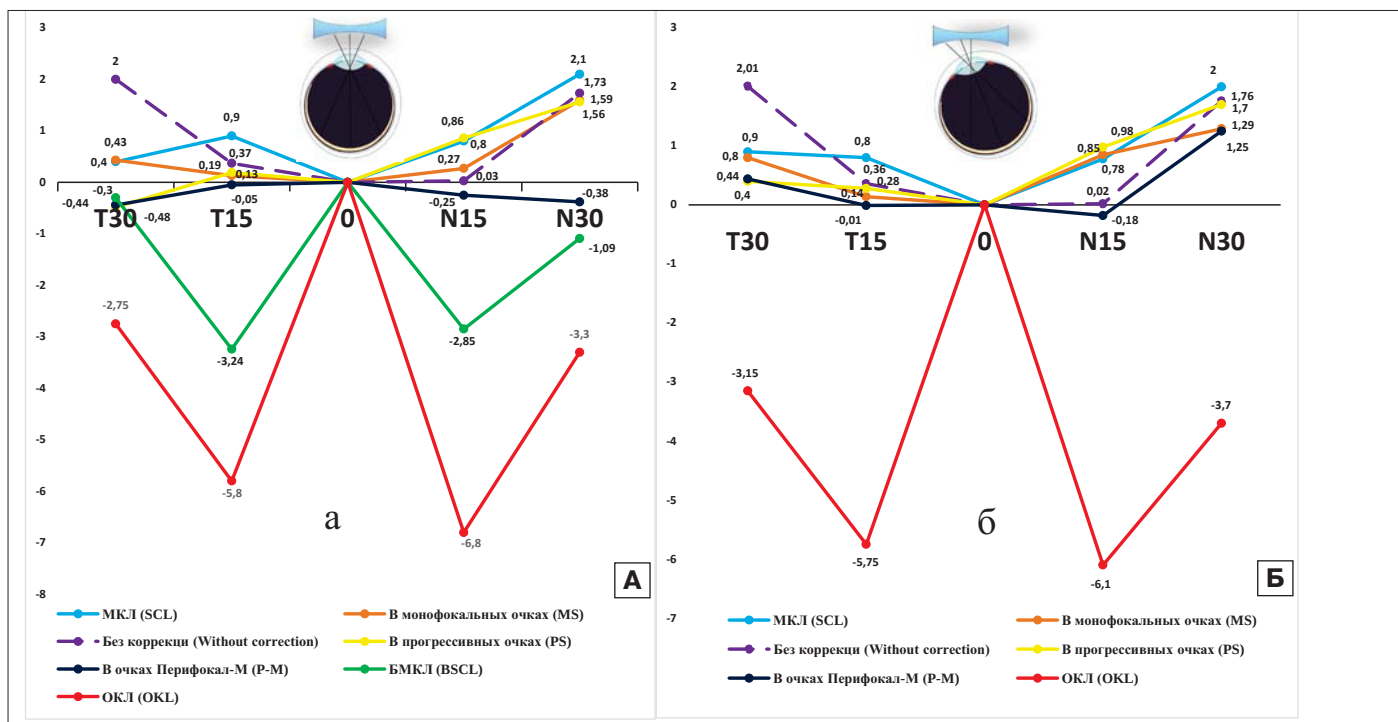


Рис. 1. Профиль относительной периферической рефракции в горизонтальном меридиане в различных средствах коррекции А — при взгляде прямо, Б — при отклонении взгляда. По оси абсцисс — исследуемая зона сетчатки в 15 и 30 градусах к виску (Т) и к носу (N) от центра фовеа. По оси ординат — значения относительной периферической рефракции в диоптриях

Fig. 1. Profile of relative peripheral refraction in the horizontal meridian in various means of correction. А — when looking straight ahead, Б — when looking away. X-axis — shows the studied area of the retina at 15 and 30 degrees to the temple (T) and to the nose (N) from the center of the fovea. Y-axis - values of relative peripheral refraction (D). SCL — soft contact lenses, P-M — perifocal-M spectacles, OKL — orthokeratological contact lenses, MS — monofocal spectacles, PS — progressive spectacles, BSCL — bifocal soft contact lenses

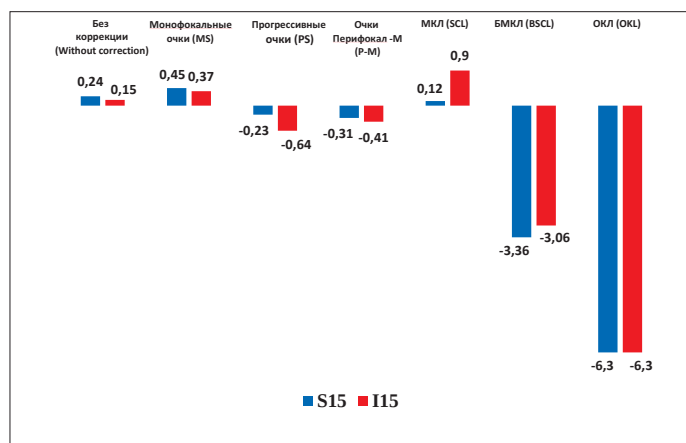


Рис. 2. Относительная периферическая рефракция в вертикальном меридиане в различных средствах коррекции в 15 градусах кверху (S15) и книзу (I15) от центра фовеа. По оси абсцисс — средства коррекции. По оси ординат — значения относительной периферической рефракции (дптр)

Fig. 2. Relative peripheral refraction in the vertical meridian at different correction means 15 degrees superior (S15) and inferior (I15) from the fovea center. X-axis shows the correction means, Y-axis — values of relative peripheral refraction (D). SCL — soft contact lenses, P-M — perifocal-M spectacles, OKL — orthokeratological contact lenses, MS — monofocal spectacles, PS — progressive spectacles, BSCL — bifocal soft contact lenses

и в несколько раз по сравнению с исходным. Полная стабилизация миопии (включая случаи ее ослабления) на фоне ношения перифокальных очков у детей 8–13 лет отмечена в 62,5 % случаев в течение 12–18 мес, в 50 % случаев — в течение 2 лет, в 41,1 % случаев — в течение 4–5 лет. В кон-

трольной группе аналогичные показатели составили 26,9 % случаев в течение 12–18 мес, 7,7 % случаев в течение 2 лет; в отдаленные сроки ни одного случая стабилизации не отмечено [76].

Рекомендуется отдавать предпочтение перифокальным очкам при коррекции прогрессирующей миопии, сопровождающейся эзофорией. При использовании перифокальных очков не формируется декомпенсированной эзофории, которая может возникать при использовании прогрессивных очков [62, 70]. При эзофории и резко сниженных (менее 1,0 дптр) ЗОА предпочтение, как уже было сказано, следует отдавать прогрессивным очкам.

Наибольшую сложность представляет сочетание резко сниженных ЗОА, затрудняющих работу вблизи в условиях свойственной перифокальным очкам полной коррекции вдаль, и эзофории, препятствующей назначению прогрессивных очков. В этих случаях показаны очки Perifocal-Msa, обеспечивающие и наведение миопического периферического дефокуса, и поддержку аккомодации за счет аддидации для близи в +1,25 дптр.

В последние десятилетия все большее распространение не только в коррекции, но и в лечении прогрессирующей близорукости у детей получает ортокератология — способ временного устранения миопической рефракции с помощью жестких газопроницаемых контактных линз так называемой обратной геометрии, изменяющих форму и преломляющую силу передней поверхности роговицы.

Рефракционный эффект ортокератологических КЛ (ОКЛ) связан с изменением толщины роговичного эпителия в центре и на средней периферии, что приводит к изменениям топографии передней поверхности роговицы с уплощением ее центральной части и кольцевидным выпячиванием

(и усилением преломления) парацентральных отделов. Во всех периферических зонах формируется миопический периферический дефокус, максимальные значения которого приходятся на среднюю периферию ($-5,0 \dots -6,0$ дптр), так называемую зону накопления, и уменьшаются к 30° в зоне выравнивания ($-3,0 \dots -3,5$ дптр) (см. рис. 1). Инверсия периферической рефракции происходит уже после первой ноши ОКЛ. Чем больше исходная степень миопии, тем большее изменение претерпевает кривизна роговицы на средней периферии и тем больше индуцируемый миопический периферический дефокус.

Помимо наведения миопического дефокуса на периферию сетчатки, ОКЛ существенно изменяют волновой фронт глаза. Уменьшая дефокус, они в то же время резко увеличивают уровень aberrаций высшего порядка, особенно СА. Формируется положительная СА, оптический центр роговицы преломляет слабее среднепериферической зоны [77, 78].

В некоторых работах последних лет повышению СА и комы после ОК-коррекции отводят самостоятельную роль в тормозящем прогрессировании эффекте данного воздействия [79, 80]. Но прежде всего повышенный уровень aberrаций увеличивает глубину фокусной области, снижая нагрузку на аккомодацию за счет повышения псевдоаккомодации. Последняя определяется как способность четкого видения разноудаленных объектов без изменения динамической рефракции глаза, за счет глубины фокуса [81]. Исследования показали, что после воздействия ОКЛ на фоне резкого повышения aberrаций высших порядков в 2 раза и более повышается глубина фокусной области вдаль и вблизи, в 1,6 раза повышается объем псевдоаккомодации [82]. Одновременно с этим установлено, что использование ОКЛ приводит и к повышению собственно аккомодации: субъективный параметр ЗОА повышается на 85 %, а ОАО — на 58 %, достигая значений нормы: 4,3 и 2,6 дптр соответственно. В результате повышается зрительная работоспособность: скорость чтения — на 19 %, пропускная способность зрительного анализатора — на 38 %, зрительная продуктивность — на 17 % [83].

На данный момент ортокератология считается одной из наиболее эффективных оптических стратегий стабилизации миопии у детей и подростков. В исследованиях разных авторов показано преимущество ОКЛ в профилактике прогрессирования миопии по сравнению с группой контроля в монофокальных очках или КЛ: темп прогрессирования (по ПЗО) снижался на 0,26 мм за 2 года по сравнению с контролем [84]. По нашим данным, годовое удлинение ПЗО за 10-летний период варьировало в диапазоне от 0,01 до 0,2 мм со средним значением 0,076 мм [85]. В 10-летнем исследовании 2018 г. Т. Нигаока и соавт. [86] показали, что прогрессирование близорукости в группе ОК-линз было на 30 % более медленным, чем в группе МКЛ. На сегодняшний день максимальный период наблюдения составляет 12 лет в ретроспективном когортном исследовании Y. Lee и соавт., где средняя скорость прогрессирования в год составила от 0,2 до 0,3 дптр в группе ночных линз против 0,4–0,5 дптр в группе монофокальных очков [87].

В последнее время с целью уменьшения относительно гиперметропического дефокуса на периферии сетчатки или создания миопической расфокусировки, аналогичной ОКЛ, предложено использовать мультифокальные МКЛ, как специально разработанные для торможения (контроля) прогрессирования миопии, например бифокальные дефокусные МКЛ, так и изначально созданные для коррекции пресбиопии (за счет создания положительной СА

и увеличения глубины фокуса). Мультифокальные МКЛ индуцируют более высокий уровень aberrаций высшего порядка, который может влиять на периферическую оптику глаза и аккомодацию [88], а также псевдоаккомодацию. Проведенные исследования показали, по аналогии с ОКЛ, повышение уровня aberrаций высших порядков и СА, в частности псевдоаккомодации и зрительной работоспособности в бифокальных МКЛ (БМКЛ) по сравнению с очковой коррекцией. Меньшая оптическая зона и параметры самой линзы позволяют наводить постоянный, не зависящий от исходной степени миопии у пациента миопический дефокус в зоне 15° от центра фовеа, резко убывающий в зоне 30° . Однако эта близость дефокусирующей аддидации к оптической зоне имеет и отрицательные последствия в виде чрезмерно, в 5000 раз, повышенной СА, создающей зрительные помехи. Это особенно проявляется в условиях пониженной освещенности.

Проведенные нами исследования на приборе Mesotest II (Oculus, Германия) показали, что контрастная чувствительность в БМКЛ в условиях сумеречного зрения резко уменьшалась по сравнению с очковой коррекцией, как без бликов, так и в условиях глэр-эффекта: с $3,80 \pm 0,39$ пройденных тестов в очках до $2,20 \pm 0,57$ в линзах ($p < 0,01$) и с $2,90 \pm 0,99$ до $1,70 \pm 0,65$ ($p < 0,01$) соответственно. Низкий порог контрастной чувствительности (КЧ) на фоне коррекции БМКЛ связан с рассеиванием света периферической концентрической зоной аддидации, которое мешает восприятию объекта наблюдения (колец Ландольта). Снижение КЧ напрямую связано с повышением aberrаций высшего порядка и диаметром оптической зоны. Чем меньше оптическая зона БМКЛ, тем больше ухудшается качество зрения, поскольку индуцированные aberrации располагаются ближе к зрительной линии.

Профиль периферической рефракции в БМКЛ не зависит от рефракции в центре, в отличие от ОКЛ, и при миопии слабой степени, до 2,0 дптр, возможно, индуцированный периферический дефокус будет больше, чем в ОКЛ, однако это требует дальнейшего изучения.

В крупном метаанализе 2017 г. показано, что мультифокальные МКЛ различного дизайна замедляют прогрессирование миопии у детей школьного возраста по сравнению с группой контроля на 30–50 % [89]. Отмечен больший эффект торможения близорукости у линз с бифокальным дизайном. Период наблюдения в работах, включенных в метаанализ, не превышал 1–2 лет. Результаты более длительных исследований влияния мультифокальных и бифокальных МКЛ на течение близорукости в литературе пока единичны.

По результатам экспертного исследования среди 1336 офтальмологов и оптометристов из 13 стран Европы, Азии, Америки и Австралии монофокальные очки, монофокальные КЛ, а также рефракционная хирургия признаны наименее эффективными методами контроля миопии [90].

Описанные выше методы оптической коррекции, создающие условия для стабилизации или замедления прогрессирования миопии, имеют ограничения в использовании при высокой близорукости из-за предельно возможных значений производимой оптики:

- перифокальные очки по сумме сферического и астигматического компонентов не должны превышать $-11,0$ дптр;
- ОКЛ подбираются при миопии не более 8,0 дптр;
- БМКЛ при близорукости — не более 5,0 дптр и без астигматического компонента.

Следовательно, для устранения гиперметропического дефокуса и создания условий для торможения прогрессирования миопии, характеризующейся высокими значениями

сферического (более 11,0 дптр) компонента, а также при ее сочетании с астигматизмом необходим принципиально новый подход, направленный на коррекцию и центрального, и периферического дефокуса.

Существует метод биоптической коррекции для пациентов с врожденной миопией и астигматизмом, который был разработан и внедрен в клиническую практику 10 лет назад. Метод заключался в назначении монофокальных МКЛ с докоррекцией астигматизма монофокальными очками. Применение данной методики позволило повысить остроту зрения с переносимой коррекцией с $0,30 \pm 0,04$ до $0,70 \pm 0,06$ у пациентов с близорукостью выше 10,0–11,0 дптр и значительным миопическим астигматизмом и снизить частоту амблиопии высокой степени на 70 % [91].

Однако исследования последних лет показали, что МКЛ, несомненно, являющиеся предпочтительным видом коррекции высокой миопии, усиливают или сохраняют гиперметропический дефокус на периферии сетчатки [92] (см. рис. 1, 2). Очевидно, этим объясняется недостаточная эффективность МКЛ (так же, как и монофокальных очков) в торможении прогрессирования близорукости [93]. В связи с этим для оптимизации тактики и стратегии коррекции с учетом новых возможностей оптических средств был разработан новый метод биоптической коррекции высокой миопии, который заключается в следующем. Подбирают монофокальные МКЛ, полностью корригирующие сферический компонент рефракции, и на остаточный в линзах астигматизм подбирают дополнительные цилиндрические очки с перифокальным усилением преломления (Perifocal-M), которые исправляют и гиперметропический дефокус на периферии. Это позволяет не только произвести оптимальную коррекцию высокой и сложной погрешности рефракции для развития зрительных функций, профилактики и лечения амблиопии, но и обеспечить контроль прогрессирования миопии за счет наведения периферического миопического дефокуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итогом всего изложенного является предлагаемая нами стратегическая концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии.

1. Для детей группы риска в возрасте 4–7 лет с основными предикторами возникновения приобретенной миопии: близорукие родители, псевдомиопия, эзофория, слабый запас возрастной дальновзоркости — постоянное ношение дефокусирующих плюсовых очков в бинокулярном формате или (в случае эзофории) очков Perifocal-P.

2. При миопии слабой степени — от 0,5 до 2,75 дптр, орто- или эзофории, умеренно сниженных ЗОА (не ниже 1,0 дптр), периферической миопии или эметропии — постоянная альтернирующая слабомиопическая дефокусировка (2 пары анизокорригирующих очков); в случае всего перечисленного и резко сниженных ЗОА (менее 1,0 дптр) — прогрессивные очки. В случае сочетания резко сниженных ЗОА и эзофории — очки Perifocal-Msa.

3. При слабой, средней и высокой миопии с уже имеющимся гиперметропическим периферическим дефокусом — очки Perifocal-M для постоянного ношения. В случае резко сниженных или отсутствующих ЗОА в сочетании с эзофорией — прогрессивные очки. При ЗОА менее 1,0 дптр и эзофории — очки Perifocal-Msa.

4. При отказе или неэффективности очковой коррекции — контактная коррекция дефокусными БМКЛ или ОКЛ. При средней и высокой миопии, а также при активных занятиях спортом, танцами и т. п. преимущество имеют ОКЛ.

5. При высокой, свыше 8,0 дптр, миопии с астигматизмом, как приобретенной, так и врожденной, — биоптическая коррекция сочетанием монофокальных МКЛ и очков Perifocal-M для исправления периферического дефокуса и в случае необходимости — остаточного астигматизма. При отсутствии остаточной аметропии в МКЛ перифокальные очки назначаются с бездиоптрийной центральной рефракцией.

Литература/References

1. Fricke T.R., Jong M., Naidoo K.S., et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102 (7): 855–62. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311266>
2. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016; 123 (5): 1036–42. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
3. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 8–12. [Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130 (6): 8–12 (In Russian)].
4. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mihajlova L.A. State of children's ophthalmological service of the Russian Federation (2012–2013). *Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya.* 2015; 1: 5–10 (In Russian)].
5. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017; 37 (12): 2347–2351. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001489>
6. Bullimore M.A., Brennan N.A. Myopia control: why each diopter matters. *Optom. Vis. Sci.* 2019; 96 (6): 463–5. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001367>
7. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S., et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Progress in retinal and eye research.* 2018; 62: 134–49. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.004>
8. Grzybowski A., Kanclerz P., Tsubota K., et al. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol.* 2020; 20 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1220-0>
9. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Брзхеский В.В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. Офтальмология. 2018; 15 (3): 348–53. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353> [Proskurina O.V., Markova E.Y., Brzheskij V.V., et al. The Prevalence of myopia in schoolchildren in some regions of Russia. *Oftal'mologiya.* 2018; 15 (3): 348–53 (In Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>]
10. Dolgin E. The myopia boom. *Nature.* 2015; 519 (7543): 276–8. <https://doi.org/10.1038/519276a>
11. Schaeffel F., Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clinical and Experimental Optometry.* 2015; 98 (6): 507–7. <https://doi.org/10.1111/cxo.12312>
12. Troilo D., Smith E.L. 3rd, Nickla D.L., et al. IMI — Report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (3): M31–M88. <https://doi.org/10.1167/iiov.18-25967>
13. Wallman J., Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron.* 2004; 43 (4): 447–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.008>
14. Nickla D.L., Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research.* 2010; 29 (2): 144–68. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.12.002>
15. Harper A.R., Summers J.A. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp. Eye Res.* 2015; 133: 100–11. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.07.015>
16. Smith E.L., Huang J., Hung L.-F., et al. Hemi-retinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (11): 5057–69. <http://doi.org/10.1167/iiov.08-3232>
17. Smith E.L., Hung L.-F., Huang J., et al. Effects of optical defocus on refractive development in monkeys: evidence for local, regionally selective mechanisms. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (8): 3864–73. <http://doi.org/10.1167/iiov.09-4969>
18. Smith E.L. 3rd. Prentice award lecture 2010: A case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optom. Vis. Sci.* 2011; 88 (9): 1029–44. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182279cfa>
19. Troilo D., Gottlieb M.D., Wallman J. Visual deprivation causes myopia in chicks with optic nerve section. *Curr. Eye Res.* 1987; 6: 993–9.
20. Raviola E., Wiesel T.N. Neural control of eye growth and experimental myopia in primates. *Ciba Found Symp.* 1990; 155: 22–44.
21. Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 1986, 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 1986, 1999 (In Russian)].
22. Аветисов Э.С. Современное состояние исследований этиологии и патогенеза миопии. Вестник офтальмологии. 1967; 80 (5): 38–45. [Avetisov E.S.

- Current trends in the study of the etiology and pathogenesis of myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 1967; 80 (5): 38–45 (In Russian)].
23. Davies L.N., Mallen E.A. Influence of accommodation and refractive status on the peripheral refractive profile. *The British journal of ophthalmology*. 2009; 93 (9): 1186–90. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.159053>
 24. Lundström L., Mira-Agudelo A., Artal P. Peripheral optical errors and their change with accommodation differ between emmetropic and myopic eyes. *Journal of vision*. 2009; 9 (6): 1–11. <https://doi.org/10.1167/9.6.17>
 25. Whatham A., Zimmermann F., Martinez A., et al. Influence of accommodation on off-axis refractive errors in myopic eyes. *Journal of Vision*. 2009; 9 (3): 14, 1–13. <https://doi.org/10.1167/9.3.14>
 26. Charman W.N., Radhakrishnan H. Peripheral refraction and the development of refractive error: a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2010; 30 (4): 321–38. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2010.00746.x>
 27. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Комплексное исследование аккомодации при ее недостаточности. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 2: 38–40. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Comprehensive study of accommodation in its insufficiency. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2013; 2: 38–40 (In Russian)].
 28. Дашевский А.И. Ложная близорукость. Москва: Медицина; 1973. [Dashevskij A.I. Pseudomyopia. Moscow: Meditsina; 1973 (In Russian)].
 29. Онуфрийчук О.Н., Розенблюм Ю.З. Закономерности рефрактогенеза и критерии прогнозирования школьной миопии. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (1): 22–4. [Onufriyчук O.N., Rozenblum Yu.Z. Regularities of the refractogenesis of school myopia and criteria for its prediction. Vestnik Oftal'mologii. 2007; 123 (1): 22–4 (In Russian)].
 30. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Дифференциально-диагностические критерии различных расстройств аккомодации: аккомодационной недостаточности, привычно-избыточного напряжения и спазма аккомодации. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (6): 28–33. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Differential diagnostic criteria of accommodative disorders. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (6): 28–32 (In Russian)].
 31. Gwiazda J., Thorn F., Held R. Accommodation, accommodative convergence, and response AC/A ratios before and at the onset of myopia in children. *Optom. Vis. Sci.* 2005; 82 (4): 273–8. doi:10.1097/01.OPX.0000159363.07082.7D
 32. Grosvenor T.P. Primary care optometry: a clinical manual. Chicago: The Professional Press, Inc; 1982.
 33. Goss D.A. Clinical accommodation and heterophoria findings preceding juvenile onset of myopia. *Optom. Vis. Sci.* 1991; 68 (2): 110–6. <https://doi.org/10.1097/00006324-199102000-00005>
 34. Медвецкая Г.А. Профилактика близорукости и ее прогрессирования с помощью воздействия на аккомодационный аппарат глаза. Вестник офтальмологии. 1981; 5: 47–9. [Medvetskaya G.A. Prevention of myopia and its progression by affecting the eye's accommodation apparatus. Vestnik oftal'mologii. 1981; 5: 47–9 (In Russian)].
 35. Югай Л.В. Влияние тренировочных упражнений по Э.С. Аветисову, К.А. Матз на рефрактогенез у школьников группы риска по миопии. Вестник офтальмологии. 1983; 5: 58–60. [Yugaj L.V. The influence of training exercises by E.S. Avetisov and K.A. Matz on refractogenesis of pupils who are at risk of myopia. Vestnik oftal'mologii. 1983; 5: 58–60 (In Russian)].
 36. Collins M.J., Wildsoet C.F. Optical treatment method. Australia: Queensland University of technology. Brisbane (Australia); 2000.
 37. Kirwan C., O'Keffe M., Soeldner H. Higher-order aberrations in children. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141 (1): 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.031>
 38. Philip K., Sankaridurg P., Holden B., et al. Influence of higher-order aberrations and retinal image quality in myopization of emmetropic eyes. *Vision Research*. 2014; 105: 233–43. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.10.003>
 39. Zhang N., Yang X., Zhang W., et al. Relationship between higher-order aberrations and myopia progression in schoolchildren. A retrospective study. *Int. J. Ophthalmol.* 2013 18; 6 (3): 295–9. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.07>
 40. Hartwig A., Atchison D.A., Radhakrishnan H. Higher-order aberrations and anisometropia. *Curr. Eye Res.* 2013; 38 (1): 215–29. <https://doi.org/10.3341/kjo.2014.28.1.66>
 41. Paquin M.P., Hamam H., Simonet P. Objective measurement of optical aberrations in myopic eyes. *Optom. Vis. Sci.* 2002; 79 (5): 285–91. <https://doi.org/10.1097/00006324-200205000-00007>
 42. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г. и др. Параметры волнового фронта и аккомодации в разных условиях коррекции при миопии и гиперметропии. Вестник офтальмологии. 2018; 134 (5): 15–20. <http://dx.doi.org/10.17116/oftalma201813405115> [Neroev V.V., Tarutta E.P., Arutyunyan S.G., et al. Wavefront and accommodation parameters under different conditions of correction in myopia and hyperopia. Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (5): 15–20 (In Russian). <http://dx.doi.org/10.17116/oftalma201813405115>]
 43. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. и др. Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 49–58. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58> [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markossian G.A., et al. The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 49–58 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58>]
 44. Mutti D.O., Zadnik K., Fusaro R.E., et al. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39 (1): 120–33.
 45. Drexler W., Findl O., Schmetterer L., Hitzinger C.K., Fercher A.F. Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39 (11): 2140–7.
 46. Croft M.A., Nork T.M., McDonald J.P., et al. Accommodative movements of the vitreous membrane, choroid, and sclera in young and presbyopic human and nonhuman primate eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (7): 5049–68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726242/>
 47. Berntsen D.A., Mutti D.O., Zadnik K. Study of theories about myopia progression (STAMP) design and baseline data. *Optom. Vis. Sci.* 2010; 87 (11): 823–32. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181f6f776>
 48. Smith E.L. 3rd. Optical treatment strategies to slow myopia progression: effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Exp. Eye Res.* 2013; 114: 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.11.019>
 49. He J.C. A Model of the effect of lens development on refraction in schoolchildren. *Optom. Vis. Sci.* 2017; 94 (12): 1129–37. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001146>
 50. Hung G.K., Ciuffreda K.J. Model of human refractive error development. *Curr. Eye Res.* 1999; 19 (1): 41–52. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.1.41.5343>
 51. Hung G.K., Ciuffreda K.J. A unifying theory of refractive error development. *Bull. Math. Biol.* 2000; 62 (6): 1087–108. <https://doi.org/10.1006/bulm.2000.0199>
 52. Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В., Филинова О.Б., Кружкова Г.В. Влияние постоянной дозированной слабомиопической дефокусировки на постнатальный рефрактогенез. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (6): 21–4. [Tarutta E.P., Khodzhabekyan N.V., Filinova O.B., Kruzhkova G.V. Impact of continuous graduated slight myopic defocusing on postnatal refractogenesis. Vestnik oftal'mologii. 2008; 124 (6): 21–4 (In Russian)].
 53. Tarutta E., Khodzhabekyan N., Filinova O., Milash S., Kruzhkova G. Long-term effects of optical defocus on eye growth and refractogenesis. *Pomeranian J. Life Sci.* 2016; 62 (1): 25–30.
 54. Ходжабекян Н.В., Тарутта Е.П., Филинова О.Б., Тарасова Н.А. Бинокулярные функции, соотношение сенсорного и моторного глазного доминирования, объективный аккомодационный ответ у пациентов с приобретенной, врожденной и индуцированной анизометропической миопией. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (1): 80–2. [Khodzhabekyan N.V., Tarutta E.P., Filinova O.B., Tarasova N.A. Binocular functions, sensory and motor eye dominance ratio, and objective accommodation response in patients with acquired, congenital and induced anisometropic myopia. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (1): 80–2 (In Russian)].
 55. Gwiazda J., Hyman L., Hussein M., et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (4): 1492–500. <https://doi.org/10.1167/iavs.02-0816>
 56. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности субъективного и объективного способа подбора адидации при назначении прогрессивных очков детям. Современная оптометрия. 2011; 49 (9): 40–4. [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Comparative efficiency evaluation of subjective and objective methods of ADD power selection in prescribing progressive lenses to children. Sovremennaya optometriya. 2011; 49 (9): 40–4 (In Russian)].
 57. Berntsen D.A., Barr C.D., Mutti D.O., Zadnik K. Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (8): 5761–70. <https://doi.org/10.1167/iavs.13-11904>
 58. Correction of Myopia Evaluation Trial 2 Study Group for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. Progressive-addition lenses versus single-vision lenses for slowing progression of myopia in children with high accommodative lag and near esophoria. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (5): 2749–57. <https://doi.org/10.1167/iavs.10-6631>
 59. Hasebe S., Ohtsuki H., Nonaka T., et al. Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (7): 2781–9. <https://doi.org/10.1167/iavs.07-0385>
 60. Yang Z., Lan W., Ge J., et al. The effectiveness of progressive addition lenses on the progression of myopia in Chinese children. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2009; 29 (1): 41–8. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2008.00608.x>
 61. Berntsen D.A., Sinnott L.T., Mutti D.O., Zadnik K. A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (2): 640–9. <https://doi.org/10.1167/iavs.11-7769>
 62. Проскурина О.В., Тарасова Н.А. Влияние прогрессивных и перифокальных очков на рефракцию, аккомодацию и мышечный баланс у детей с про-

- грессирующей миопией. Современная оптометрия. 2019; 122 (2): 41–8. [Proskurina O.V., Tarasova N.A. Influence of progressive and perifocal glasses on refraction, accommodation and muscle balance in children with progressive myopia. Sovremennaya optometriya. 2019; 122 (2): 41–8 (In Russian)].
63. Gwiazda J., Hyman L., Norton T.T., et al. Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (7): 2143–51. <https://doi.org/10.1167/iov.03-1306>
 64. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Милаш С.В., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. Влияние различных средств коррекции миопии на периферическую рефракцию в зависимости от направления взгляда. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (4): 60–9. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913504160> [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Milash S.V., Proskurina O.V., Markosyan G.A. The influence of different means of myopia correction on peripheral refraction depending on the direction of gaze. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (4): 60–9 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913504160>]
 65. Lin Z., Martinez A., Chen X., et al. Peripheral defocus with single-vision spectacle lenses in myopic children. Optom. Vis. Sci. 2010; 87 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181c078f1>
 66. Backhouse S., Fox S., Ibrahim B., Phillips J.R. Peripheral refraction in myopia corrected with spectacles versus contact lenses. Ophthalmic Physiol. Opt. 2012; 32 (4): 294–303. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2012.00912.x>
 67. Tabernero J., Vazquez D., Seidemann A., Uttenweiler D., Schaeffel F. Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. Vision Res. 2009; 49 (17): 2176–86. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.06.008>
 68. Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Милаш С.В. Коррекция волнового фронта глаза с помощью контактных линз и их влияние на аккомодационный ответ. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 102–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-102-107> [Tarutta E.P., Arutyunyan S.G., Milash S.V. The Correction of eye wavefront using contact lenses and their impact on the accommodative response. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (2): 102–7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-102-107>]
 69. Fedtke C., Ehrmann K., Bakaraju R.C. Peripheral refraction and spherical aberration profiles with single vision, bifocal and multifocal soft contact lenses. J. Optom. 2020; 13 (1): 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2018.11.002>
 70. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Милаш С.В. и др. Индуцированный очками Perifocal-M периферический дефокус и прогрессирование миопии у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 10 (2): 33–7. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Milash S.V., et al. Peripheral defocus induced by Perifocal-M spectacles and myopia progression in children. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2015; 10 (2): 33–7 (In Russian)].
 71. Ибатуллин Р.А., Проскурина О.В., Тарутта Е.П. Многофакторные механизмы терапевтического воздействия перифокальных очков (Perifocal-M) на прогрессирование миопии у детей. Офтальмология. 2018; 15 (4): 433–8. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-433-438> [Ibatulin R.A., Proskurina O.V., Tarutta E.P. Multi-factoral mechanisms of therapeutic effect of perifocal spectacles (Perifocal-M) on progressive myopia in children. Oftal'mologiya. 2018; 15 (4): 433–8 (In Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-433-438>]
 72. Proskurina O.V., Tarutta E.P., Ibatulin R.A. Mechanism of Perifocal – M therapeutic impact and long-term data in children with progressive myopia. EC Ophthalmology. 2019; 10 (12): 63–9.
 73. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Ибатуллин Р.А., Ковычев А.С. Предикторы миопии как отправная точка для начала активных мер по предупреждению ее развития. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 107–12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112> [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Ibatulin R.A., Kovychev A.S. Myopia predictors as a starting point for active prevention of myopia development. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 107–12 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112>]
 74. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте. Анализ риска здоровью. 2019; 3: 26–31. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.3.03.eng> [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markosyan G.A. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. Health Risk Analysis. 2019; 3: 26–33 (In Russian). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.3.03.eng>]
 75. Atchison D.A., Mathur A., Varnas S.R. Visual performance with lenses correcting peripheral refractive errors. Optom. Vis. Sci. 2013; 90 (11): 1304–11. <https://doi.org/10.1097/OPX.000000000000033>
 76. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Милаш С.В., Маркосян Г.А. Отдаленные результаты очковой коррекции с перифокальным дефокусом у детей с прогрессирующей миопией. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (5): 46–53. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Milash S.V., Markosyan G.A. Long-term results of perifocal defocus spectacle lens correction in children with progressive myopia. Vestnik Oftal'mologii. 2019; 135 (5): 46–53 (In Russian). <http://dx.doi.org/10.17116/oftalma201913505146>]
 77. Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г. Влияние ортокератологических линз на сферическую абберацию оптической системы глаза. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 17–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-17-21> [Tarutta E.P., Arutyunyan S.G. The impact of orthokeratology contact lenses on spherical aberration of the optical system of the eye. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 17–21 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-17-21>]
 78. Hiraoka T., Matsumoto Y., Okamoto F., et al. Corneal higher-order aberrations induced by overnight orthokeratology. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139 (3): 429–36. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.10.006>
 79. Lau J.K., Vincent S.J., Cheung S.W., Cho P. Higher-order aberrations and axial elongation in myopic children treated with orthokeratology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020; 61 (2): 22. <https://doi.org/10.1167/iov.61.2.22>
 80. Yoo Y.S., Kim D.Y., Byun Y.S., et al. Impact of peripheral optical properties induced by orthokeratology lens use on myopia progression. Heliyon. 2020; 6 (4): e03642. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03642>
 81. Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012. [Katargina L.A., ed. Accommodation: doctor's guide. Moscow: April; 2012 (In Russian)].
 82. Тарутта Е.П., Аляева О.О., Егорова Т.С. Способ оценки объема псевдоаккомодации до и после ортокератологической коррекции миопии. Патент РФ № 2500339; 2013. [Tarutta E.P., Alyaeva O.O., Egorova T.S. Method for estimating the volume of pseudo-accommodation before and after orthokeratological myopia correction. Patent RF №2500339; 2013 (in Russian)].
 83. Тарутта Е.П., Аляева О.О., Егорова Т.С. Оценка аккомодации и псевдоаккомодации на фоне ортокератологической коррекции миопии. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7 (2): 68–71. [Tarutta E.P., Alyaeva O.O., Egorova T.S. Assessment of accommodation and pseudo accommodation of myopic patients in orthokeratology. Russian ophthalmological journal. 2014; 7 (2): 68–71 (In Russian)].
 84. Si J.K., Tang K., Bi H.S., Guo D.D., Guo J.G., Wang X.R. Orthokeratology for myopia control: a meta-analysis. Optom. Vis. Sci. 2015; 92 (3): 252–7. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000505>
 85. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего динамического наблюдения). Вестник офтальмологии. 2017; 133 (1): 49–54. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow-up results). Vestnik Oftal'mologii. 2017; 133 (1): 49–54 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133149-54>]
 86. Hiraoka T., Sekine Y., Okamoto F., Mihashi T., Oshika T. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. Ophthalmic Physiol. Opt. 2018; 38 (3): 281–9. <https://doi.org/10.1111/opo.12460>
 87. Lee Y., Wang, J., Chiu C. Effect of orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. BMC Ophthalmol. 2017; 17 (1): 243. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0639-4>
 88. Ruiz-Alcocer J., Madrid-Costa D., Radhakrishnan H., et al. Changes in accommodation and ocular aberration with simultaneous vision multifocal contact lenses. Eye Contact. Lens. 2012; 38 (5): 288–94. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e3182654994>
 89. Li S.M., Kang M.T., Wu S.S., et al. Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school-aged children: a meta-analysis. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2017; 37 (1): 51–9. <https://doi.org/10.1111/opo.12332>
 90. Wolffsohn J.S., Calossi A., Cho P., et al. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice — 2019 Update. Cont. Lens. Anterior Eye. 2020; 43 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2019.11.002>
 91. Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н. и др. Клинико-функциональные и биомеханические аспекты патогенеза, диагностики и лечения врожденной миопии: обзор литературы и анализ собственных данных. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 3: 149–57. [Markosyan G.A., Tarutta E.P., Iomdina E.N., et al. The clinico-functional and biomechanical aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment of congenital myopia: the review of the literature and the analysis of the native data. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2016; 3: 149–57 (In Russian)].
 92. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Проскурина О.В. и др. Периферический дефокус миопических глаз при коррекции перифокальными, монофокальными очками и мягкими контактными линзами. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 36–42. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-36-41> [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Proskurina O.V., et al. Peripheral defocus of myopic eyes corrected with Perifocal-M glasses, monofocal glasses, and soft contact lenses. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (4): 36–42 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-36-41>]
 93. Ситка М.М., Бодрова С.Г., Поздеева Н.А. Эффективность различных способов оптической коррекции прогрессирующей миопии у детей

и подростков на основе сравнительной оценки исследования аккомодации и длины глаза. Офтальмология. 2018; 15 (2S): 65–72. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72> [Sitka M.M., Bodrova S.G., Pozdeyeva N.A. The effectiveness of different optical correction methods in

children and adolescents with progressive myopia based on a comparative evaluation of the accommodation and axial length of eyes. Oftal'mologiya. 2018; 15 (2S): 65–72 (In Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72>

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; О.В. Проскурина — сбор данных, подготовка статьи к публикации; Г.А. Маркосян — сбор данных; С.В. Милаш — сбор данных, подготовка статьи к публикации; Н.А. Тарасова — сбор данных, подготовка статьи к публикации; Н.В. Ходжабекян — сбор данных.

Authors' contribution: E.P. Tarutta — development of research concept and design, analysis and data interpretation, critical revision in terms of meaningful intellectual content, final approval of the version of the article for publication; O.V. Proskurina — data collection, preparation of the article for publication; G.A. Markossian — data collection; S.V. Milash — data collection, preparation of the article for publication; N.A. Tarasova — data collection, preparation of the article for publication; N.V. Khodzhabekyan — data collection.

Поступила: 24.04.2020

Переработана: 29.04.2020

Принята к печати: 12.05.2020

Originally received: 24.04.2020

Final revision: 29.04.2020

Accepted: 12.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Ольга Владимировна Проскурина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Гаяне Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Сергей Викторович Милаш — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Наталья Алексеевна Тарасова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Нарине Володяевна Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Для контактов: Ольга Владимировна Проскурина, proskourina@mail.ru

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Olga V. Proskurina — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Gayane A. Markossian — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sergey V. Milash — researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Natal'ya A. Tarasova — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Narine V. Khodzhabekyan — Cand. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Contact information: Olga V. Proskurina, proskourina@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-17-23>

Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 2. Исследование микроциркуляции макулярной области

В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова[✉], Т.Д. Охоцимская, М.В. Зуева[✉], И.В. Цапенко, В.А. Фадеева, Б.М. Магамадов

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

Цель работы — оценка влияния неадекватно проведенной лазеркоагуляции (ЛК) при периферических витреохориоретинальных дистрофиях (ПВХРД) на микроциркуляцию макулярной области у пациентов с миопией. **Материал и методы.** Состояние микрососудистого русла исследовали методом ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), режим *Angio Retina*, площадь сканирования 6 × 6 мм. Плотность поверхностного сосудистого сплетения оценивали по протоколу 9 квадрантов и по сетке ETDRS. Определяли параметры фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ). ОКТ-А сетчатки выполнили у 18 больных с ПВХРД, у которых были задокументированы признаки неадекватно проведенной ЛК сетчатки, такие как гиперкоагуляция, избыточное количество коагулятов при минимальных изменениях в сетчатке или массивная ЛК при нормальном глазном дне. Результаты исследований сравнивали с данными ОКТ-А, полученными у 10 пациентов с миопией без признаков ПВХРД (группа контроля 1) и у 75 здоровых лиц (группа контроля 2). **Результаты.** У всех пациентов с миопией (в основной группе и в группе контроля 1) показатели плотности кровотока были соответственно на 10–20 и 2–14 % ниже показателей группы контроль-2 ($p < 0,05$). Максимальное снижение плотности кровотока отмечено в зоне фовеа в глазах с гиперлазеркоагуляцией сетчатки ($p < 0,05$). В глазах с избыточной ЛК выявлено достоверное расширение ФАЗ и истончение сетчатки. **Заключение.** Результаты ОКТ-А свидетельствуют о негативном влиянии гиперлазеркоагуляции ПВХРД на состояние микроциркуляторного русла сетчатки в центральной зоне. Полученные данные коррелируют с представленными ранее результатами электрофизиологических исследований, свидетельствующими о функциональных изменениях в зоне фовеа после проведения неадекватной ЛК сетчатки.

Ключевые слова: периферические витреохориоретинальные дистрофии; лазеркоагуляция сетчатки; микроциркуляция; макулярная область; ОКТ-ангиография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Захарова Г.Ю., Охоцимская Т.Д., Зуева М.В., Цапенко И.В., Фадеева В.А., Магамадов Б.М. Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 2. Исследование микроциркуляции макулярной области. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 17–23. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-17-23>

Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 2. A study of microcirculation of the macular area

Vladimir V. Neroev, Galina Yu. Zakharova✉, Tatiana D. Okhotsimskaya, Marina V. Zueva✉, Irina V. Tsapenko, Viktoriya A. Fadeeva, Biluhagh M. Magamadov

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

Purpose: to evaluate the effect of inadequately performed laser coagulation (LC) of peripheral vitreochorioretinal dystrophies (PVCRD) on the microcirculation of the macular region in patients with myopia. **Material and methods.** The state of the microvascular bed was investigated by OCT angiography (OCT-A), Angio Retina mode, scanning area 6×6 mm. The density of the surface vascular plexus was evaluated using a 9-quadrant protocol and an ETDRS grid. The parameters of the foveolar avascular zone (FAS) were determined. OCT-A of the retina was performed in 18 patients with PVCRD who had signs of inadequate retinal LC, such as hypercoagulation, an excessive number of coagulates with minimal changes in the retina, or massive LC in normal fundus eyes documented in their case histories. The research results were compared with the data of OCT-A obtained in 10 patients with myopia without signs of PVCRD (controls 1) and in 75 healthy individuals (controls 2). **Results.** In all patients with myopia (in the main group and controls 1), blood flow density indices were, respectively, 10–20 and 2–14 % lower than those in controls 2. The maximal decrease in blood flow density was found in the foveal zone in cases of hyper LC ($p < 0.05$). Also, in the eyes with excessive LC a significant expansion of the FAS and thinning of the retina were revealed. **Conclusion.** The results of the OCT-A study point to a negative effect of hyper LC of the PVCRD on the state of the microvasculature of the retina in the central zone. The obtained data correlate with our results of electrophysiological studies presented in the first part of this paper [ROJ, 2020; 13 (2): 45–52], which indicate functional changes in the fovea zone after inadequate laser coagulation in the peripheral areas of the retina.

Keywords: peripheral vitreochorioretinal dystrophy; retinal laser coagulation; microcirculation; macular area; OCT-A; optical coherence tomography angiography; OCT-angiography

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.

For citation: Neroev V.V., Zakharova G.Yu., Okhotsimskaya T.D., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Fadeeva V.A., Magamadov B.M. Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 2. A study of microcirculation of the macular area. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 17–23 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-17-23>

Широкое внедрение в практику метода лазеркоагуляции (ЛК) периферических витреохориореетинальных дистрофий (ПВХРД) позволило значительно снизить частоту развития регматогенной отслойки сетчатки (РОС). При этом надо отметить, что положительный результат ЛК ПВХРД связан не только с компетентной диагностикой, но и с правильной методикой ее выполнения и адекватным объемом вмешательства. Необоснованное проведение ЛК при благоприятно протекающих видах ПВХРД или тем более при нормальном глазном дне может привести к развитию осложнений, как в ранние, так и отдаленные сроки, что снижает эффективность этого метода лечения. Нами было показано, что даже адекватно выполненная ЛК опасных видов ПВХРД может приводить к угнетению функции сетчатки, причем не только в периферических отделах, но и в макулярной области [1]. Неадекватно проведенная ЛК сетчатки у пациентов с ПВХРД приводит к существенному изменению функциональной активности фоторецепторов и нейронов внутреннего ядерного слоя не только в зонах ее проведения, но и в макулярной области, приводя к развитию макулярных осложнений в более поздние сроки. По данным электрофизиологических исследований, наиболее выраженные изменения характерны

для ЛК сетчатки с гиперэффектом и с очень большим количеством коагулятов [2].

Особенности микроциркуляции в периферических отделах сетчатки и хориоидеи у лиц с миопией и ПВХРД методом лазерной доплеровской флоуметрии исследовали Л.В. Алишунин и О.В. Данилов [3]. Авторами выделены две группы больных с миопией — без ПВХРД и с «опасными» видами ПВХРД, а также контрольная группа с эметропией без патологических изменений на глазном дне. Миопическая рефракция колебалась от $-1,12$ до $-12,5$ дптр, составляя в среднем $-5,4$ дптр. Данное исследование выявило у пациентов с миопией статистически значимое повышение (по сравнению с контрольной группой) миогенного тонуса, который характеризует мышечный тонус прекапиллярных сфинктеров, регулирующих поступление крови в капиллярный сегмент сосудистого русла, и повышение значений сердечных ритмов, влияющих на линейную скорость капиллярного кровотока. Эти данные свидетельствуют о снижении количества функционирующих капилляров, замедлении линейной скорости капиллярного кровотока и, как следствие, ишемии тканей периферических отделов сетчатки и хориоидеи. У пациентов с миопией выявлено также значительное

снижение насыщения кислородом крови микроциркуляторного русла на фоне повышенного содержания гемоглобина в исследуемых тканях, что является проявлением их гипоксии. Эти нарушения наиболее выражены у больных с миопией, осложненной ПВХРД.

Исследование микроциркуляции в макулярной зоне стало возможным благодаря появлению новой методики — оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией ангиографии (ОКТ-А), которая позволяет неинвазивно получать изображение микрососудистого русла тканей глаза. Особый интерес представляет обеспечиваемая методом возможность количественной оценки микрокапиллярного кровотока [4]. Метод ОКТ-А уже внедрен в клиническую практику для исследования пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [5], диабетической ретинопатией [6], окклюзией артерий и вен сетчатки [7], при воспалительных заболеваниях сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) [8], глаукоме [9] для улучшения скрининга, диагностики и мониторинга течения заболевания.

Однако вопрос об изменениях микроциркуляторного русла в макулярной зоне у больных с миопией и ПВХРД остается малоизученным. В единичных работах с применением ОКТ-А установлено, что в глазах с миопией уменьшается плотность капилляров сетчатки, а дефицит кровотока в хориокапиллярах увеличивается [10–13]. Так, у больных с миопией высокой степени (от -6,0 до -16,0 дптр; в среднем -8,2 дптр), передне-задней осью глаза от 26,5 мм и более и при отсутствии дистрофических изменений на периферии и в центре сетчатки по сравнению с пациентами без миопии выявлялось статистически значимое уменьшение толщины субфовеолярной хориоидеи и плотности капилляров [10]. С помощью методики спекл-флоуграфии у больных диабетической ретинопатией показано, что ЛК сетчатки снижает ретинальный и хориоидальный кровоток, уменьшает субфовеальную толщину хориоидеи и изменяет ее морфологию [14, 15].

Поскольку даже адекватно выполненная ЛК при ПВХРД может негативно влиять на функциональную активность макулярной области [1] и это влияние усугубляется при избыточной ЛК сетчатки с гиперэффектом [2], **ЦЕЛЬЮ** данной работы было изучение особенностей микроциркуляции макулярной области у пациентов с ПВХРД и миопией после неадекватно проведенной ЛК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основную группу исследования вошли 18 больных (32 глаза) в возрасте от 20 до 62 лет (в среднем 35,5 года), из них 2 мужчин и 16 женщин. У пациентов выявлена миопическая рефракция: слабой (4 человека), средней (7 человек) или высокой степени (7 человек). Всем больным ранее была проведена ЛК сетчатки по месту жительства или в других медицинских учреждениях. У 7 пациентов после гиперлазеркоагуляции прошел год, у 7 — от 1 до 4 лет и у 4 пациентов — свыше 4 лет. При осмотре глазного дна выявлены и задокументированы признаки неадекватно проведенной ЛК сетчатки, которые включали гиперкоагуляцию, избыточное количество коагулятов при минимальных изменениях в сетчатке (рис. 1, А, Б) или даже массивную ЛК при нормальном глазном дне.

Группу сравнения (группа контроля 1) составили 10 пациентов (20 глаз) в возрасте от 26 до 63 лет (в среднем 38,6 года), из них 4 мужчин и 6 женщин. У пациентов выявлена миопическая рефракция: слабой (4 человека), средней (4 человека) и высокой (2 человека) степени без дистрофических изменений на глазном дне. Учитывая, что микроцирку-

ляция в центральной зоне глазного дна у больных с миопией может отличаться от глаз с нормальной рефракцией, данная контрольная группа была необходима, чтобы выявить собственно последствия периферической гиперлазеркоагуляции на макулярную зону, т. е. исключить влияние самой миопии на результаты исследования.

Кроме того, полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы 2, в которую вошли данные, полученные ранее у 75 практически здоровых лиц (150 глаз) без значимой офтальмопатологии, не страдающих сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации [6]. Допускалось наличие аномалий рефракции слабой степени и начальной катаракты, не влияющей на качество изображения при ОКТ-А.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ-А, которую выполняли на приборе RTVue XR Avanti (Optovue Inc, США) в режиме Angio Retina с площадью сканирования 6 × 6 мм. Плотность капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения макулярной зоны оценивали по двум протоколам: анализировали сначала всю зону сканирования с разбивкой на 9 квадрантов, а затем область, соответствующую размерной сетке исследования ETDRS с разбивкой на зоны фовеа, перифовеа и парафовеа (рис. 1, Г). Зона анализа определялась прибором автоматически. Оценивали также параметры фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ): площадь, периметр, плотность капиллярного рисунка перифовеолярного кольца и толщину сетчатки в центральной зоне (см. рис. 1, В).

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Для сравнения исследуемых выборок использовали t -критерий Стьюдента и непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице.

При анализе данных по 9 квадрантам выявлено, что в группе пациентов с гиперкоагуляцией (рис. 1) плотность сосудистого рисунка в среднем на 5 % ниже, чем в группе контроля 1.

Разница между группами не была статистически достоверной, однако данная тенденция была устойчивой и проявлялась во всех квадрантах. Снижение составляло от 1,5 до 7 % по разным квадрантам. Наиболее выраженное снижение плотности кровотока отмечалось в центральном квадранте (рис. 1, Г, 2, А).

Сравнение данных ОКТ-А, полученных у пациентов с миопией с ПВХРД и без ПВХРД, т. е. в основной группе и группе контроля 1, с результатами ранее проведенного исследования у здоровых лиц, используемых здесь как контрольная группа 2 [6], показало существенное снижение показателей кровотока в глазах с миопией (рис. 3, А). В основной группе показатели кровотока в разных зонах были снижены в среднем на 10 % (до 20 %) по сравнению с данными контрольной группы 2, а в группе контроля 1 — на 7 % (от 2 до 14 %). Это означает, что у пациентов с историей неадекватной ЛК ПВХРД изменения были более выраженными, чем в случаях миопии без ПВХРД. Максимальное снижение показателей отмечено в зоне фовеа. Различия между группами были статистически достоверными ($p < 0,05$).

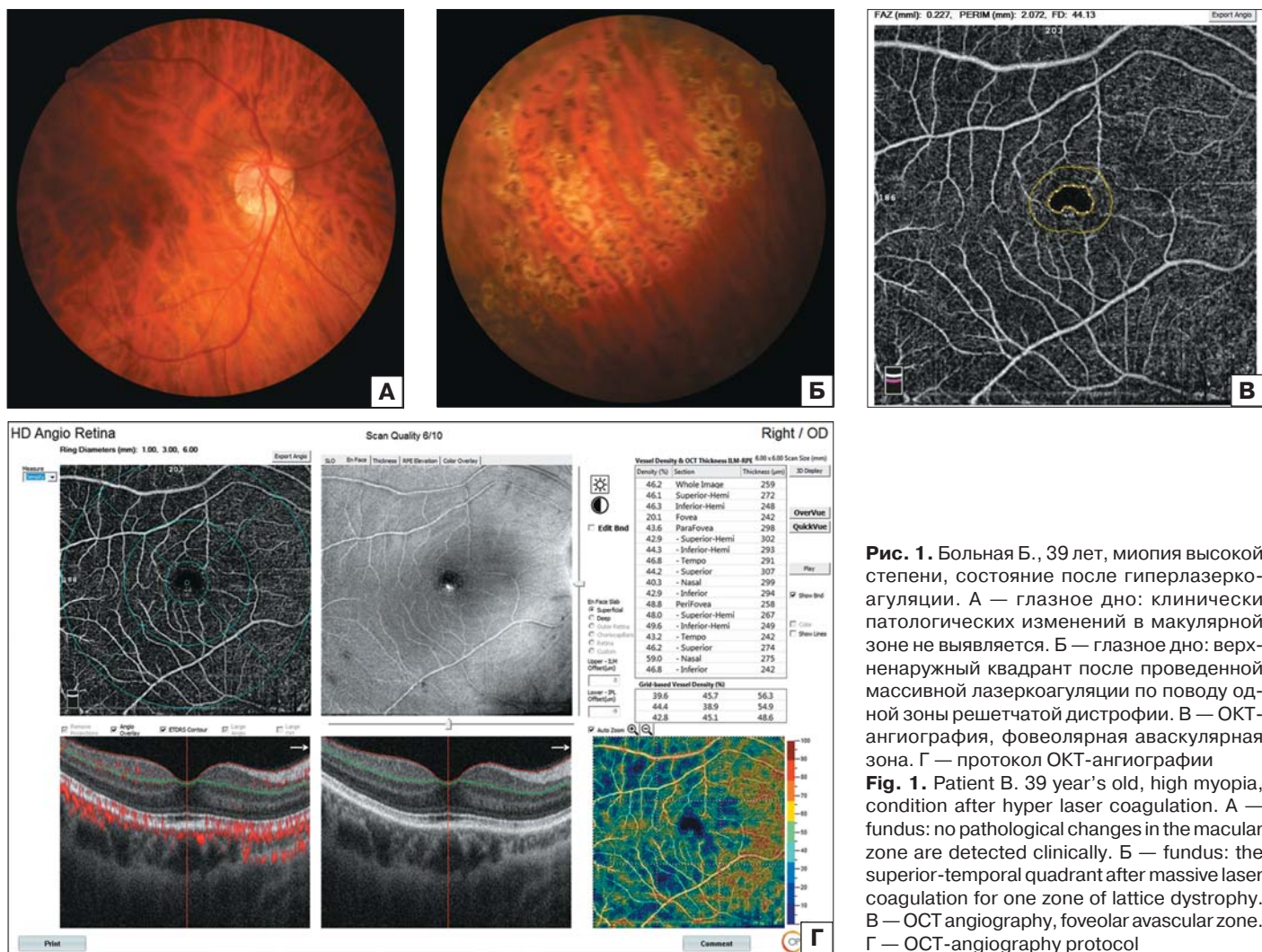


Рис. 1. Больная Б., 39 лет, миопия высокой степени, состояние после гиперлазеркоагуляции. А — глазное дно: клинически патологических изменений в макулярной зоне не выявляется. Б — глазное дно: верхненаружный квадрант после проведенной массивной лазеркоагуляции по поводу одной зоны решетчатой дистрофии. В — ОКТ-ангиография, фовеолярная аваскулярная зона. Г — протокол ОКТ-ангиографии

Fig. 1. Patient B. 39 year's old, high myopia, condition after hyper laser coagulation. A — fundus: no pathological changes in the macular zone are detected clinically. B — fundus: the superior-temporal quadrant after massive laser coagulation for one zone of lattice dystrophy. В — OCT angiography, foveolar avascular zone. Г — OCT-angiography protocol

Таблица. Плотность микрососудистого русла у пациентов в разных группах
Table. Density of the microvascular bed in patients in different groups

Зоны исследования Zones of examination	Основная группа (глаза с миопией, ПВХРД и гиперлазеркоагуляцией) The main group (eyes with myopia, PVCARD and hyper laser coagulation)	Группа контроля 1 (больные с миопией без ПВХРД) Control group 1 (patients with myopia without PVCARD)	Группа контроля 2* (здоровые люди) Control group 2 (healthy people)
1	2	3	4
Сканирование зоны 6 × 6 мм с разбивкой на 9 квадрантов Scanning an area of 6 × 6 mm with a breakdown into 9 quadrants			
Superior-temporal	42,41 ± 1,08**	43,50 ± 1,10**	47,73 ± 0,64
Superior	48,14 ± 1,42**	50,00 ± 0,95**	52,78 ± 0,64
Superior-nasal	55,25 ± 0,82	54,20 ± 0,62	55,11 ± 0,42
Nasal	52,58 ± 1,02**	54,03 ± 0,64**	56,18 ± 0,61
Central	44,27 ± 1,47**	47,32 ± 1,34**	52,71 ± 0,45
Temporal	43,66 ± 1,27**	46,92 ± 0,91**	54,26 ± 0,52
Inferior-temporal	43,68 ± 0,90**	44,30 ± 0,80**	50,14 ± 0,66
Inferior	47,21 ± 1,42**	50,35 ± 0,89**	53,05 ± 0,56
Inferior-nasal	51,83 ± 1,32**	53,37 ± 0,83	55,21 ± 0,43
Сканирование по размерной сетке ETDRS Scanning on the ETDRS grid			
Whole Image	47,67 ± 0,95	49,22 ± 0,64	
Fovea	21,78 ± 2,18**	24,90 ± 1,50**	34,65 ± 1,28
Parafovea	48,39 ± 1,48**	51,75 ± 0,92**	56,26 ± 0,41
Superior-hemi	48,10 ± 1,67	51,51 ± 0,88	
Inferior-hemi	48,68 ± 1,37	51,99 ± 1,04	

1	2	3	4
Tempo	47,09 ± 1,72	50,50 ± 1,36	
Superior	47,79 ± 1,61	52,32 ± 0,90	
Nasal	49,92 ± 1,97	51,22 ± 1,27	
Inferior	48,89 ± 1,76	52,97 ± 1,15	
Фовеолярная аваскулярная зона (ФАЗ) Foveolar avascular zone (FAZ)			
FAZ area, mm ²	0,27 ± 0,02	0,16 ± 0,01	
FAZ perimeter, mm ²	2,02 ± 0,06	1,59 ± 0,07	
Vascular density in the area of the perifoveolar ring	52,26 ± 2,94	49,95 ± 1,33	
Толщина нейрорепителия в центральной зоне, мкм The thickness of the neuroepithelium in the central zone, microns			
Whole Image	277,30 ± 7,00	286,50 ± 3,39	
Fovea	244,85 ± 9,10	274,00 ± 5,92	
Parafovea	311,00 ± 7,68	328,10 ± 3,09	
Perifovea	277,80 ± 6,05	280,20 ± 3,52	

Примечание. * — в данном столбце приведены данные со ссылкой на работу [6], ** — $p < 0,05$, разница статистически достоверна по сравнению с группой контроля 2.

Note. * — this column contains data with reference to work [6], ** — $p < 0.05$, the difference is statistically significant compared to the control group 2.

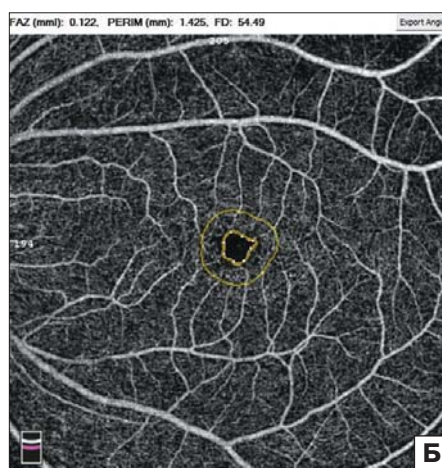
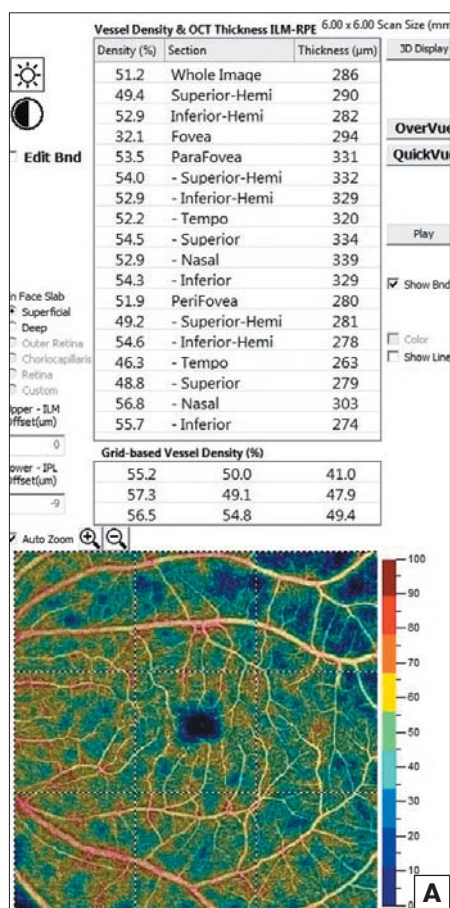


Рис. 2. ОКТ-ангиография пациента 3., 38 лет, миопия высокой степени. На глазном дне зон ПВХРД не выявлено. А — карта плотности микроциркуляторного русла. Б — фовеолярная аваскулярная зона

Fig. 2. OCT-angiography of the patient Z, 38 year's old, high myopia. On the fundus, no zones of PVCARD were detected. A — density map of the microvasculature. Б — foveolar avascular zone

Анализ данных по решетке ETDRS показал аналогичные закономерности: большее снижение плотности кровотока в основной группе по сравнению с группой контроля 1. В среднем показатели уменьшались на 7 % (от 3 до 9 % по периферическим зонам). В зоне фовеа эта тенденция была наиболее выраженной, и снижение составило в среднем 12,5 %. По сравнению с группой контроля 2 среднее снижение плотности кровотока составило 38 % в зоне фовеа,

20 % в зоне парафовеа для пациентов основной группы и 30 и 9 % соответственно для пациентов группы контроля 1 (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Более выраженное снижение показателей обнаружено при анализе данных по размерной сетке ETDRS, чем по 9 квадрантам (см. таблицу). Вероятно, это связано с преобладанием изменений в центральной зоне, в фовеа. Относительная площадь центральной зоны в анализируемом скане больше при использовании размерной сетки ETDRS, поэтому сдвиг показателей получился более ощутимым. При индивидуальном анализе данных пациентов основной группы в зависимости от количества и вида гиперкоагуляции статистически значимые различия отсутствовали.

Однако более выраженные изменения отмечались у пациентов, которым ранее была проведена ЛК с гиперэффектом (большие, массивные, сливные лазеркоагуляты), по сравнению с теми пациентами, которым была проведена ЛК в избыточном объеме, но с применением адекватных параметров.

Показано увеличение площади ФАЗ в 1,5 раза и повышение связанного параметра — периметра ФАЗ в 1,2 раза в основной группе по сравнению с группой контроля 1.

И хотя показатели ни в основной группе, ни в группе контроля 1 не выходили за референсные значения контрольной группы 2, следует отметить данную неблагоприятную тенденцию (рис. 1, В, 2, Б, 3, Б). Выявлено снижение показателей толщины сетчатки в основной группе по сравнению с группой контроля 1. В среднем по скану снижение составляло 3 %. Для зоны перифовеа отличия были минимальны,

менее 1 %, однако в зоне фовеа изменения были существенные и составляли в среднем 10,7 %. Показатели толщины сетчатки в центральной зоне анализировали по дополнительному протоколу в режиме Angio Retina, поэтому абсолютные значения показателей несколько отличаются от наиболее часто используемых нормативов (протокол Retina map). Таким образом, выявлено статистически значимое снижение плотности кровотока у пациентов с миопией, причем не только в основной группе с гиперлазеркоагуляцией сетчатки, но и в группе контроля 1 по сравнению с группой контроля 2.

На фоне неадекватно проведенной ЛК ПВХРД отмечалось снижение показателей микроциркуляции в макулярной зоне по сравнению с группой контроля 1. Максимальное снижение наблюдалось в зоне фовеа, что коррелирует с результатами проведенных нами ранее функциональных исследований [2]. Следовательно, несмотря на то, что при офтальмологическом осмотре у пациентов не выявлялись патологические изменения в центральных отделах сетчатки, углубленное обследование свидетельствует о наличии изменений микрососудистого русла и функциональной активности нейронов, которые могут привести к нарушению макулярной функции и снижению зрения в отдаленном периоде. Можно предположить связь данных нарушений в макулярной области со спецификой анатомических изменений сетчатки после проведенной ЛК, включая изменение тангенциальных натяжений на периферии и, как следствие, перерастяжение сетчатки в центральной зоне глазного дна.

Таким образом, несмотря на то, что применение ЛК является основным методом лечения опасных форм ПВХРД и профилактики отслойки сетчатки, риск развития изменений в макулярной области доказывает необходимость разработки более четких показаний к проведению ЛК сетчатки при опасных видах ПВХРД. Особенно следует отметить нерациональность ее проведения при нормальном глазном дне и при неопасных видах ПВХРД, а также важность умения правильно подбирать режимы коагуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ОКТ-А получены новые данные, свидетельствующие о негативном влиянии гиперлазеркоагуляции ПВХРД на состояние микроциркуляторного русла сетчатки в центральной зоне. У пациентов с избыточной лазерной коагуляцией отмечена тенденция к снижению плотности кровотока по всем исследуемым зонам по сравнению с пациентами с миопией без ПВХРД и здоровыми лицами. Наиболее выраженные изменения в случаях гиперлазеркоагуляции обнаружены в зоне фовеа. В глазах с избыточной ЛК выявлено также расширение ФАЗ и истончение сетчатки. Полученные данные коррелируют с представленными нами ранее результатами электрофизиологических исследований, свидетельствующими о функциональных изменениях зоны фовеа после проведения ЛК сетчатки в периферических отделах глазного дна.

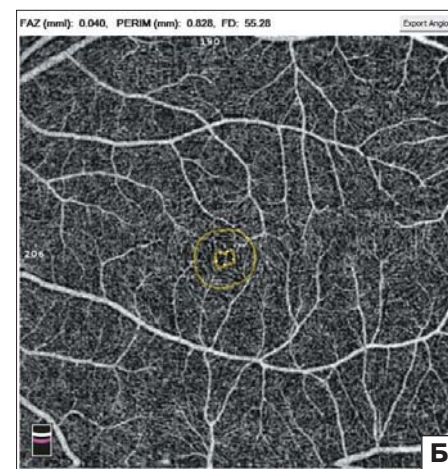
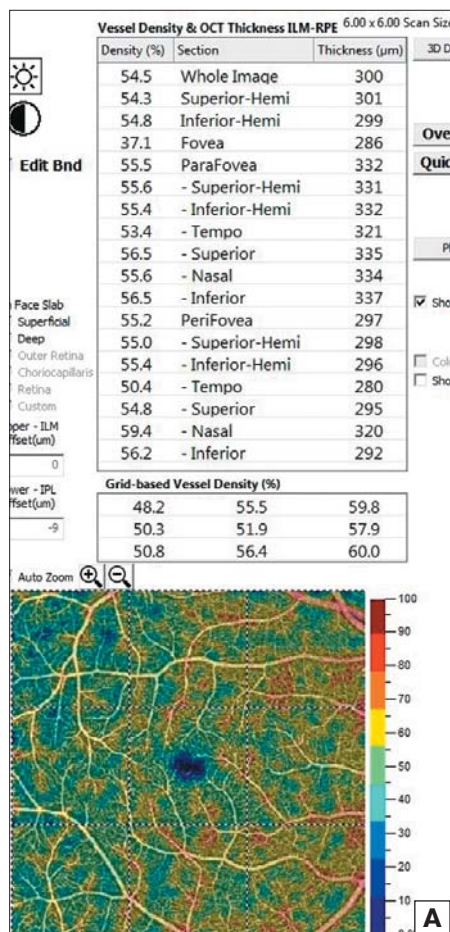


Рис. 3. ОКТ-ангиография пациентки М., 28 лет, эметропия. На глазном дне зон ПВХРД не выявлено. А — карта плотности микроциркуляторного русла. Б — фовеолярная аваскулярная зона

Fig. 3. OCT angiography of patient M., 28 year's old, emmetropia. On the fundus, no zones of PVCRD were detected. A — density map of the microvasculature. Б — foveolar avascular zone

Литература/References

1. Нероев В.В., Цапенко И.В., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.П., Зуева М.В. Изменение макулярной функции парного глаза у больных с регматогенной отслойкой сетчатки и периферическими витреохориоретинальными дистрофиями после проведения лазерной коагуляции сетчатки. Бюллетень СО РАМН. 2014; 34 (3): 76–80. [Neroev V.V., Tsapenko I.V., Zakharova G.Yu., Kondratieva Yu.P., Zueva M.V. Changes in the macular function of the paired eye in patients with regmatogenic retinal detachment and peripheral vitreochorioretinal dystrophy after laser retinal coagulation. Bulletin of SB RAMS. 2014; 34 (3): 76–80 (in Russian)].
2. Нероев В.В., Захарова Г.Ю., Цапенко И.В., Зуева М.В., Охоцимская Т.Д., Магамадов Б.М. Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 1. Электроретинография. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 45–52. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-45-52> [Neroev V.V., Zakharova G.Yu., Tsapenko I.V., Zueva M.V., Okhotsimskaya T.D., Magamadov B.M. Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 1. Electrorretinography. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 45–52 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-45-52>]
3. Алишунин Л.В., Данилов О.В. Особенности микроциркуляции в периферических отделах сетчатки и хориоиде у лиц с миопией, сочетающейся с витреохориоретинальными дегенерациями. Современные технологии в офтальмологии. 2014; (2): 94–6. [Alishunin L.V., Danilov O.V. Features of microcirculation in the peripheral parts of the retina and choroid in individuals with myopia combined with vitreoretinal degenerations. Modern technologies in ophthalmology. 2014; (2): 94–6 (in Russian)].
4. Tokayer J., Jia Y., Dhalla A.H., Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Biomed. Opt. Express. 2013; 4 (10): 1909–24. doi: 10.1364/BOE.4.001909
5. Jia Y., Bailey S.T., Wilson D.J., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014; 121 (7): 1435–44. doi: 10.1016/j.optha.2014.01.034
6. Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии.

- Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 40–5. <https://doi/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45> [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. Assessment of microvascular changes of the retina in diabetes mellitus by OCT-angiography. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (2): 40–5 (in Russian). <https://doi/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>]
7. Casselholmde Salles M., Kyanta A., Amrén U., Epstein D. Optical coherence tomography angiography in central retinal vein occlusion: correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57 (9): OCT242–246. doi: 10.1167/iops.15-18819
 8. Accorinti M., Gilardi M., De Geronimo D., et al. Optical coherence tomography angiography findings in active and inactive ocular Behçet disease. Ocul. Immunol. Inflamm. 2019; 27: 1–12. doi: 10.1080/09273948.2019.1612452
 9. Rao H.L., Pradhan Z.S., Suh M.H., et al. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. J. Glaucoma. 2020; Feb 12. doi: 10.1097/IJG.0000000000001463 [Epub ahead of print]
 10. Li M., Yang Y., Jiang H., et al. Retinal microvascular network and microcirculation assessments in high myopia. Am. J. Ophthalmol. 2017; 174: 56–67. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.018.
 11. Yang Y., Wang J., Jiang H., et al. Retinal microvasculature alteration in high myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (14): 6020–30. doi: 10.1167/iops.16-19542
 12. Guo Y., Sung M.S., Park S.W. Assessment of superficial retinal microvascular density in healthy myopia. Int. Ophthalmol. 2019; 39 (8): 1861–70. doi: 10.1007/s10792-018-1014-z
 13. Mikoshiba Y., Iwase T., Ueno Y., et al. A randomized clinical trial evaluating choroidal blood flow and morphology after conventional and pattern scan laser panretinal photocoagulation. Sci. Rep. 2018; 8: 14128. doi: 10.1038/s41598-018-32487-y
 14. Yamada Y., Suzuma K., Onizuka N., et al. Evaluation of retinal blood flow before and after panretinal photocoagulation using pattern scan laser for diabetic retinopathy. Curr. Eye Res. 2017; 42 (12): 1707–12. doi: 10.1080/02713683.2017.1358373
 15. Iwase T., Kobayashi M., Yamamoto K., Ra E., Terasaki H. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. PLoS One. 2017; 12 (3): e0174427. doi: 10.1371/journal.pone.0174427

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — дизайн исследования, научное редактирование; Г.Ю. Захарова — проведение исследований, анализ литературы, написание текста; Т.Д. Охотимская — сбор материала, анализ данных; М.В. Зуева — анализ литературы, написание текста; И.В. Цапенко — анализ данных, редактирование; В.А. Фадеева — сбор материала, анализ данных; Б.М. Магамадов — сбор материала, анализ литературы.

Authors' contribution: V.V. Neroev — development of research design, scientific editing; G.Yu. Zakharova — research performing, analysis of literature data; T.D. Okhotsimskaya — data collection and analysis; M.V. Zueva — analysis of literature data, writing the article; I.V. Tsapenko — data collection, editing; V.A. Fadeeva — data collection and analysis; B.M. Magamadov — literature data collection and analysis.

Поступила: 24.03.2020

Переработана: 30.03.2020

Принята к печати: 06.04.2020

Originally received: 24.03.2020

Final revision: 30.03.2020

Accepted: 06.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Галина Юрьевна Захарова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Виктория Александровна Фадеева — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Билухаж Мовлидович Магамадов — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Галина Юрьевна Захарова,
guzakharova@gmail.com;
Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director

Galina Yu. Zakharova — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of the retina and optic nerve pathology

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of the retina and optic nerve pathology

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Viktoriya A. Fadeeva — PhD student, department of the retina and optic nerve pathology

Biluhagh M. Magamadov — PhD student, department of the retina and optic nerve pathology

Contact information: Galina Yu. Zakharova,
guzakharova@gmail.com;
Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>



Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований

С.В. Саакян¹, А.Ю. Цыганков^{1✉}, Е.Б. Мякошина¹, А.М. Бурденный², В.И. Логинов², М.Р. Хлгатын^{1✉}

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

² ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — выявить частоту и возможные ассоциации онкогенов *GNAQ* и *GNA11* в цДНК периферической крови, а также связь полиморфного маркера rs1045642 гена *ABCB1/MDR1* с клинико-инструментальными характеристиками невусов и начальной меланомы хориоидеи. **Материал и методы.** Проспективное исследование 81 (84 глаза) ранее не леченного пациента (средний возраст — $57,8 \pm 13,8$ года) включало общую офтальмологическую и специальную инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование, спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) и ОКТ-ангиографию. С учетом характера патологического процесса больные были распределены на следующие группы: I — со стационарным невусом хориоидеи ($n = 23$ глаза, 28 %), средний возраст пациентов — $61,1 \pm 13,6$ года; II — с прогрессирующим невусом хориоидеи ($n = 24$ глаза, 29 %), средний возраст — $54,8 \pm 13,0$ года; III — с начальной меланомой хориоидеи ($n = 37$ глаз, 43 %), средний возраст — $56,2 \pm 14,8$ года. Генотипирование осуществляли методом анализа кривых плавления. **Результаты.** Показана значимая связь наличия циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) (онкогены *GNAQ/GNA11*) и генотипа *CC* гена *ABCB1* с риском развития начальной меланомы хориоидеи и невусов хориоидеи. У пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи отмечается неблагоприятная значимость мутаций в генах *GNAQ/GNA11* (цОДНК). Предположена относительная неблагоприятная прогностическая значимость наличия мутаций генов *GNAQ/GNA11* в цОДНК в периферической крови пациентов со стационарным невусом хориоидеи. Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11* и полиморфизмом гена *ABCB1* с клинико-инструментальными параметрами опухолей выявить не удалось. **Заключение.** Установленные особенности могут быть использованы для скрининга пациентов с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями и разработки современных подходов к прогнозированию течения увеальной меланомы в раннем доклиническом периоде.

Ключевые слова: меланоцитарные внутриглазные новообразования; онкогены *GNAQ/GNA11*; ген *MDR1/ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И., Хлгатын М.Р. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 24-32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>

Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms

Svetlana V. Saakyan¹, Alexander Yu. Tsygankov^{1✉}, Elena B. Myakoshina¹, Alexey M. Burdennyi², Vitaly I. Loginov², Mariam R. Khlgatyan^{1✉}

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

alextsygankov1986@yandex.ru

Purpose: to analyze the frequency and possible associations of GNAQ and GNA11 oncogenes in peripheral blood ctDNA, as well as the relationship of the ABCB1/MDR1 rs1045642 polymorphic marker gene with the clinical and instrumental characteristics of nevi and initial choroidal melanoma. **Material and methods.** A prospective study of 81 previously untreated patients (84 eyes, mean age 57.8 ± 13.8 years) included general ophthalmological examinations and special instrumental diagnostics: ultrasound checkups, spectral optical coherent tomography (SOCT), OCT angiography. Depending on the nature of the pathology, the patients were divided into three groups: I — with benign choroidal nevus (23 eyes, 28 %; mean age 61.1 ± 13.6 years); II — with suspicious choroidal nevus (24 eyes, 29 %; mean age 54.8 ± 13.0 years); III — small choroidal melanoma (37 eyes, 43 %; mean age 56.2 ± 14.8 years). Genotyping was performed by melting curve analysis. **Results.** A significant association was revealed between the presence of ctDNA (GNAQ/GNA11 oncogenes) and the CC genotype of the ABCB1 gene with the risk of developing a small melanoma of the choroid and choroidal nevi. In patients with suspicious choroidal nevus, there is an unfavorable significance of mutations in the GNAQ/GNA11 genes (ctDNA). A relative unfavorable predictive significance of the presence of mutations in the GNAQ/GNA11 genes in peripheral blood ctDNA of patients with a benign choroidal nevus was suggested. No significant associations between GNAQ/GNA11 mutations, ABCB1 gene polymorphism and clinical/instrumental tumor features were found. **Conclusion.** The revealed features can be used for screening the patients with melanocytic intraocular tumors and for developing modern approaches to predicting the course of UM in the early preclinical period.

Keywords: melanocytic intraocular tumors; GNAQ/GNA11 oncogenes; MDR1/ABCB1 gene

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.

For citation: Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., Burdennyi A.M., Loginov V.I., Khlgatyan M.R. Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 24-32 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32>

Уvealная меланома (УМ) является мультифакторной злокачественной внутриглазной опухолью меланоцитарного генеза с наиболее частой локализацией в хориоидее [1]. Одним из актуальных направлений офтальмологии является ранняя диагностика меланомы хориоидеи в связи с ее неблагоприятным витальным прогнозом [1]. Однако не во всех случаях удастся выявить опухоль на ранних стадиях развития, что может быть связано с полиморфной клинической картиной и бессимптомным течением заболевания [1, 2]. Наиболее часто на начальных стадиях развития УМ затруднительно дифференцировать с невусом хориоидеи [1, 2]. Хотя невус хориоидеи является доброкачественной опухолью, он может подвергаться злокачественной трансформации в 1,2, 5,8, 13,9 % при 1-, 5-, 10-летнем наблюдении [3].

В настоящее время основное внимание направлено на выявление молекулярно-генетических предикторов развития начальной меланомы и невуса хориоидеи [4–8]. Для исследования генетических и эпигенетических нарушений необходима ткань опухоли, однако при начальной меланоме и невусе хориоидеи биопсия опухолевой ткани затруднена и зависит от опыта хирургов-офтальмологов [9]. «Жидкостная биопсия», основанная на исследовании циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в периферической

кулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в периферической крови, является альтернативой для данных групп пациентов и позволяет оценить большой спектр генетических aberrаций, может иметь как дифференциально-диагностическую, так прогностическую значимость [10–12]. Для УМ наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11 (80–96 %) является патогномоничным и относится к ранним событиям в онкогенезе [11, 13, 14]. По данным литературы, частота встречаемости цоДНК (GNAQ/GNA11) у пациентов с метастатической болезнью при УМ составляет 84 % случаев [11]. Полиморфизм маркера C3435T гена ABCB1/MDR1 также представляет особый интерес в связи с риском развития УМ и прогностической значимостью для данных пациентов [6–8]. Однако отсутствие исследований, направленных на изучение частоты выявления цоДНК (GNAQ/GNA11) и распределения генотипов полиморфного гена MDR1/ABCB1 у пациентов с меланомой и невусами хориоидеи, а также их ассоциации с клинико-инструментальными характеристиками опухолей, диктует необходимость изучения указанных взаимосвязей.

ЦЕЛЬ работы — выявить частоту и возможные ассоциации онкогенов GNAQ и GNA11 в цоДНК периферической

крови, а также связь полиморфного маркера rs1045642 гена ABCB1/MDR1 с клинико-инструментальными характеристиками невусов и начальной меланомы хориоидеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне проспективного исследования обследована группа, состоящая из 81 ранее не леченного пациента, в том числе 65 (80 %) женщин и 16 (20 %) мужчин, возраст которых колебался от 24 до 87 лет (в среднем $57,8 \pm 13,8$ года). Всем пациентам проводили стандартное и инструментальное офтальмологическое обследование в условиях отдела офтальмоонкологии и радиологии и взрослого консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Все пациенты находились под динамическим наблюдением. Бинокулярная форма меланоцитарных опухолей на глазном дне диагностирована у 2 (2,4 %) пациентов (в одном случае стационарный невус в одном глазу и прогрессирующий невус хориоидеи в парном глазу; во втором случае — начальная меланома хориоидеи на обоих глазах). Мультифокусное поражение выявили у 3 (3,7 %) пациентов (в одном случае диагностировали один очаг с начальной меланомой хориоидеи и один очаг с прогрессирующим невусом хориоидеи; в двух случаях выявили 2 и 3 очага со стационарным невусом хориоидеи соответственно).

С учетом характера патологического процесса больные были распределены на группы.

I группа. Пациенты со стационарным невусом хориоидеи (23 глаза) в возрасте от 34 до 87 лет (в среднем $61,1 \pm 13,6$ года), в том числе 18 (78 %) женщин и 5 (22 %) мужчин. Мультифокусное поражение выявили в 2 (8,6 %) случаях. Таким образом, в исследование вошло 26 очагов со стационарным невусом хориоидеи. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) во всех случаях в области стационарного невуса диагностировали уплотнение оболочек глаза. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 6 (26 %) случаях.

II группа. Пациенты с прогрессирующим невусом хориоидеи (24 глаза) в возрасте от 28 до 75 лет (в среднем $54,8 \pm 13,0$ года), в том числе 22 (88 %) женщины и 3 (12 %) мужчин. Проминенция опухоли по данным УЗИ составила в среднем $0,5 \pm 0,3$ мм, диаметр основания опухоли — $5,4 \pm 1,9$ мм. Всем пациентам проводили органосохранное лечение — разрушающую лазеркоагуляцию. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 7 (28 %) случаях.

III группа. Пациенты с начальной меланомой хориоидеи (37 глаз) в возрасте от 24 до 79 лет (в среднем $56,2 \pm 14,8$ года), в том числе 27 (75 %) женщин и 9 (25 %) мужчин. По данным УЗИ проминенция опухоли составила в среднем $1,3 \pm 0,4$ мм, диаметр основания опухоли — $6,9 \pm 2,1$ мм. Всем пациентам проводили органосохранное лечение: разрушающую лазеркоагуляцию ($n = 19$, 52,7 %), транспиллярную термотерапию (ТТТ) ($n = 17$, 46 %) и брахитерапию ($n = 1$, 2,7 %). Для исключения отдаленных метастазов пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. Отягощенный онкологический семейный анамнез отмечен в 12 (33 %) случаях.

Всем пациентам проводили УЗИ на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (General Electric, Healthcare, Германия) и спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) в режиме улучшенного глубокого изображения EDI на ретиноангиотомографе

HRA+OCT (Heidelberg, Германия). Оптическую когерентную томографию-ангиографию (ОКТ-А) проводили с помощью OCT-Angiography Software for RS-3000 (Advance, Nidek, Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и En Face в режиме «AngioRetina». При анализе сканов ОКТ-А анализировали особенности микроциркуляции на уровне хориокапилляров в области патологического очага. ОКТ-А провели 36 (44 %) пациентам с прозрачными оптическими средами при центральной локализации патологического очага: 11 глаз со стационарным невусом хориоидеи (I группа), 10 глаз с прогрессирующим невусом хориоидеи (II группа), 17 глаз с начальной меланомой хориоидеи (III группа).

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. Для полиморфного маркера rs1045642 гена MDR1/ABCB1 в качестве контрольной группы использовали выборку лиц без онкологических заболеваний, сопоставимую по возрасту и полу ($n = 60$). Для оценки мутаций в генах GNAQ/GNA11 в контрольную группу включили 31 человека, сопоставимого по возрасту и полу и без онкологических заболеваний в анамнезе. Материалом исследования служила геномная цДНК, выделенная из плазмы периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20°C . Качественную и количественную оценку ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 1000 (NanoDrop, США). Изучение мутаций в генах GNAQ/GNA11 и идентификацию аллелей полиморфного маркера C3435T (rs1045642) гена ABCB1 выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) методом анализа кривых плавления. Амплификацию проводили согласно протоколу для использованного набора и программным настройкам Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System 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 по следующей программе: предварительная денатурация: 1 цикл, 95°C , 5 мин; ПЦР: 40 циклов [$95^\circ\text{C} — 30\text{ с}$; $60^\circ\text{C} — 30\text{ с}$; $72^\circ\text{C} — 30\text{ с}$]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице 1.

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне $55–95^\circ\text{C}$ с увеличением температуры на $0,5^\circ\text{C}$ каждые 10 с (рис. 1) [15]. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма и мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частот встречаемости применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m_1). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel, Statistica 10.1.

Таблица 1. Характеристика праймеров и условий ПЦР
Table 1. Characterization of primers and PCR conditions

Ген/Мутация/Полиморфизм Gene/Mutation/Polymorphism	Структура праймеров Primer structure	T _{отжига} T _{annealing} Mg, mM	Длина продукта, п. н. Product length, bp
GNAQ/G183A, Arg183Gln	F: TTTTCCTAAGTTTGTAAGTAGTGCC R: AAGCCTATCTTGTGTTTGAAGCC	60	502
GNAQ/A209C, Glu209Pro	F: TTTTCCTAAGTTTGTAAGTAGTGCC R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC	60	298
GNA11/C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCTCTG R: GGCAAATGAGCCTCTCAGTG	60	249
GNA11/A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC	60	344
ABCB1/rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTCACATCACCAAGATTCC R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA	60	206

Примечание. T_{отжига} — температура отжига; п. н. — пар нуклеотидов.
Note. T_{annealing} — annealing temperature; bp — base pair.

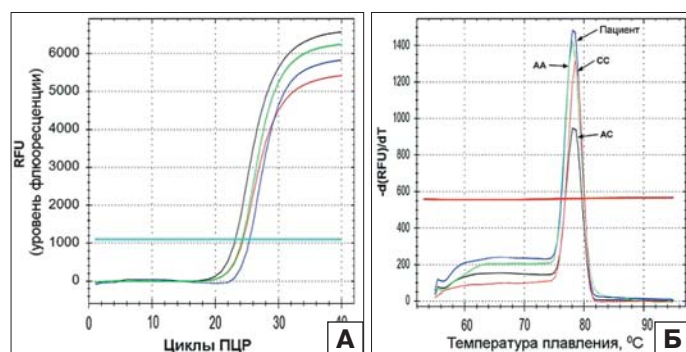


Рис. 1. Пример анализа мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ с использованием кривых плавления. А — кривые накопления продукта ПЦР для мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ в реальном времени. Б — температурные кривые плавления продукта ПЦР для мутации Glu209Pro (A209C) в гене GNAQ. AA — контроль «верхнего» гомозиготного генотипа (норма); AC — контроль гетерозиготного генотипа; CC — контроль «нижнего» гомозиготного генотипа (минорная гомозигота)

Fig. 1. To analysis of the Glu209Pro (A209C) mutation in the GNAQ gene using melting curves. A — Real-time PCR product accumulation curves for the Glu209pro mutation (A209C). Б — temperature curves of the PCR product melting for the Glu209Pro (A209C) mutation in the GNAQ gene. AA — control of the «upper» homozygous genotype (norm); AC — control of the heterozygous genotype; CC — control of the «lower» homozygous genotype (minor homozygote)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе диагностировали преимущественно парацентральную (n = 16, 61,5 %) и центральную (n = 3, 11,5 %) локализацию опухоли (рис. 2, А). В области экватора отмечено расположение 4 (15,3 %) фокусов со стационарным невусом хориоидеи, а также выявлены 3 (11,5 %) очага, которые имели преэкваториальную локализацию. Стационарные невусы хориоидеи определены как плоские очаги под сетчаткой округлой (n = 13, 60 %), овальной (n = 11, 42,3 %) и неправильной (n = 2, 7,6 %) формы с четкими неровными границами, ровной (n = 11, 42 %) и неровной (n = 15, 58 %) поверхностью. В большинстве случаев (n = 21, 80 %) выявляли пигментированную опухоль и в 5 (20 %) случаях — слабопигментированную. Наличие друз на поверхности образований отмечено в 11 (42,3 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 2, Б) I группы (n = 26) показало ровный ретино-хориоидальный профиль, где ниже комплекса «ретиальный пигментный эпителий (РПЭ) — мембрана Бруха (МБ)» определяли участок повы-

шенной однородной высокой рефлексивности, вызывающий эффект экранирования подлежащих структур. Диагностировали также умеренно рефлексивный материал (n = 13, 50 %), расположенный под волнообразным РПЭ и соответствующий зонам друз при офтальмоскопии.

При проведении ОКТ-А (рис. 2, В) у 10 (90 %) из 11 обследованных больных I группы в зоне образования диагностировали гиперрефлексивное гомогенное расширение хориокапилляров более яркого свечения по сравнению с окружающими хориоидальными капиллярами. В одном (10 %) случае диагностировали наличие гомогенных изорефлексивных хориокапилляров в области образования, сходных по яркости свечения с окружающими сосудами.

Во II группе выявляли парацентральную (n = 14, 58,3 %) и центральную (n = 6, 25 %) локализацию опухоли (рис. 3, А). В области экватора отмечено расположение 3 (12,5 %) фокусов, а также выявлен 1 (4,1 %) очаг, который имел преэкваториальную локализацию. При офтальмоскопии опухоли представляли собой слегка проминирующие очаги под сетчаткой округлой (n = 10, 41,6 %), овальной (n = 10, 41,6 %) и неправильной (n = 4, 16,6 %) формы с нечеткими неровными границами, ровной (n = 15, 62,5 %) и неровной (n = 9, 37,5 %) поверхностью. В большинстве случаев (n = 13, 54 %) выявляли слабопигментированную опухоль. В 9 (37,5 %) глазах диагностировали пигментированные прогрессирующие невусы хориоидеи и в 2 (8,3 %) случаях — беспигментные опухоли. При офтальмоскопии наличие друз на поверхности образований отмечено в 9 (37,5 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 3, Б) II группы показало, что во всех глазах под комплексом «РПЭ — МБ» определяется участок повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур. Во всех глазах наблюдали куполообразную конвекс-деформацию сетчатки за счет элевации хориоидального профиля в сторону стекловидного тела в связи с наличием в этой зоне опухоли. Диагностировали интратетинальные микрокисты (n = 10, 41,6 %); локальную отслойку нейроретини (НЭ) (n = 7, 29 %); интратетинальные гиперрефлексивные включения в 3 (12,5 %) случаях; дезорганизацию слоя фоторецепторов определяли в 8 (33 %) случаях; локальную отслойку РПЭ с оптически гипорефлексивным содержимым с четкими контурами (n = 4, 16,6 %) и деформацией вышележащих слоев НЭ по контуру отслойки; в 17 (70,8 %) случаях между РПЭ и МБ диагностировали умеренно рефлексивный материал, соответствующий зонам друз с волнообразной деформацией РПЭ по их контуру.

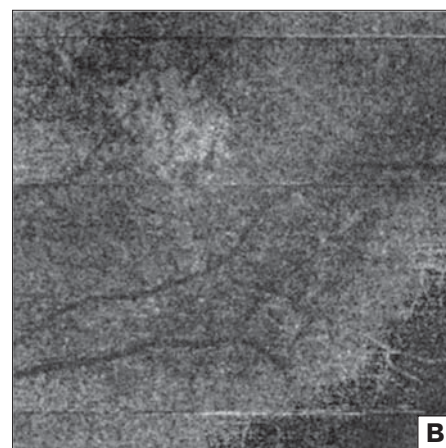
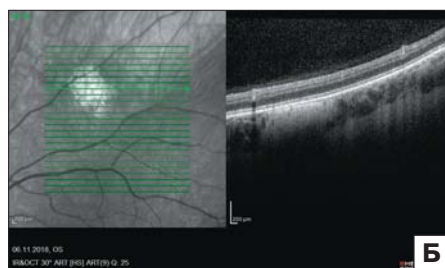
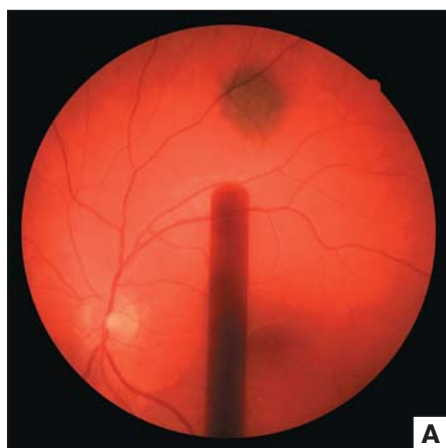


Рис. 2. Стационарный невус хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография
Fig. 2. Benign choroidal nevus. A — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

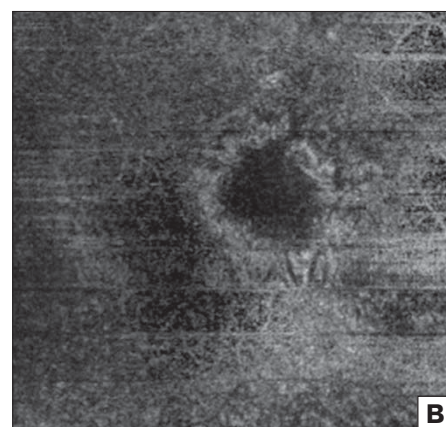
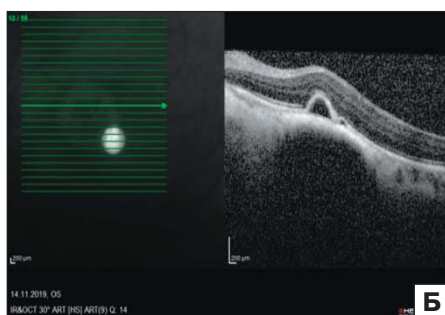


Рис. 3. Прогрессирующий невус хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография
Fig. 3. Suspicious choroidal nevus. A — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

У всех пациентов II группы с помощью ОКТ-А (рис. 3, В) определяли гипорефлективную зону, окруженную кольцом гомогенно расширенных гиперрефлективных хориокапилляров.

В III группе диагностировали преимущественно парacentральную ($n = 13$, 35 %) и центральную ($n = 13$, 35 %) локализацию опухоли (рис. 4, А). В области экватора отмечено расположение фокусов в 8 (21,6 %) случаях, преэквиаторальную локализацию диагностировали в 3 (8 %) случаях. При офтальмоскопии начальные меланомы хориоидеи представляли собой проминирующий очаг под сетчаткой, округлой ($n = 13$, 35 %), овальной ($n = 22$, 59,4 %) и неправильной ($n = 2$, 3,8 %) формы с четкими неровными границами, ровной ($n = 21$, 56,7 %) и неровной ($n = 16$, 43,2 %) поверхностью. В большинстве случаев ($n = 21$, 56,7 %) выявляли пигментированную опухоль, в 13 (35,1 %) глазах опухоли имели слабую пигментацию и в 3 (8 %) случаях диагностировали беспигментную опухоль. При офтальмоскопии наличие друз на поверхности образований диагностировали в 16 (43,2 %) случаях, субретинальный экссудат — в 11 (29,7 %) случаях, зоны перераспределения пигмента на поверхности опухоли и по периферии — в 5 (13,5 %) случаях и отложение липофусцина в виде «полей оранжевого пигмента» выявлено в 6 (16,2 %) случаях.

Морфометрическое исследование (рис. 4, Б) III группы показало, что во всех глазах под комплексом «РПЭ — МБ» определяли участок повышенной рефлективности с эффектом тени подлежащих структур. Во всех случаях наблюдали конвекс-деформацию сетчатки в связи с наличием в этой зоне опухоли в хориоиде. Правильная куполообразная

форма хориоидального профиля зафиксирована в 36 (97 %) случаях. Неправильная форма хориоидального профиля выявлена в одном (3 %) случае. При изучении хориоидеи также диагностировали расширенные хориоидальные сосуды по периферии очага во всех случаях. Диагностировали следующие изменения в зоне РПЭ: дезорганизацию РПЭ в области патологического очага во всех глазах; гиперрефлективный материал ($n = 28$; 75,6 %) между комплексом «РПЭ — МБ» с волнообразной деформацией контура РПЭ; скопление депозитов, расположенных интратетинально ($n = 2$, 5,4 %) и субретинально ($n = 17$, 45,9 %) в виде небольших, умеренно гиперрефлективных участков, соответствующих «полям оранжевого пигмента» и зонам дискомплексации РПЭ на поверхности опухоли; локальную отслойку РПЭ с оптически прозрачным содержимым — в 8 (21 %) глазах. Изменения НЭ представляли собой щелевидную в 19 (51,3 %) и локальную в 23 (62 %) отслойку из 37 случаев. В 5 (13,5 %) глазах отмечена обширная высокая отслойка НЭ в области склонов образования (ближе к его периферии). Дезорганизацию слоя фоторецепторов наблюдали во всех случаях. Помимо этого, диагностировали расслоение внутренних слоев НЭ ($n = 1$, 2,7 %) и разнокалиберные интратетинальные кисты ($n = 23$, 62 %).

На ОКТ-ангиограммах (рис. 4, В) во всех случаях в области очага в слое хориокапилляров определялась гиперрефлективная неравномерная сосудистая сеть гетерогенного характера, формирующая неправильный паутинообразный рисунок (петлевидные, коленчато-извитые сосудистые сплетения с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенными под сосудами сетчатки) с локальными гипорефлективными зонами.



Рис. 4. Начальная меланома хориоидеи. А — офтальмоскопия. Б — спектральная оптическая когерентная томография. В — оптическая когерентная томография — ангиография

Fig. 4. Small choroidal melanoma. А — ophthalmoscopy. Б — spectral optical coherence tomography. В — optical coherence tomography angiography

Частота мутаций генов GNAQ и GNA11 в исследуемых группах и контрольной группе представлена в таблице 2.

В исследуемых группах мутации в генах GNAQ и GNA11 встречаются в 40, 87,5 и 86 % случаев, в то время как в кон-

трольной группе указанные мутации не найдены, что может свидетельствовать о высокой специфичности данных мутаций для пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями. Однако при сравнении опытных групп выявлено,

Таблица 2. Частота мутаций онкогенов GNAQ и GNA11 в цДНК периферической крови у пациентов с начальной меланомой хориоидеи, невусами хориоидеи и в контрольной группе

Table 2. The frequency of mutations of GNAQ and GNA11 oncogenes in peripheral blood ctDNA in patients with small choroidal melanoma, choroidal nevi and in control groups included in the study

Гены Genes	I группа I group n = 23	II группа II group n = 24	III группа III group n = 36	Контрольная группа Control group n = 31
Гетерозиготная мутация в GNAQ (Arg183Gln) Heterozygous mutation in GNAQ (Arg183Gln)	0,086	0,330	0,194	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,0462 $\chi^2 = 7,25$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0003 $\chi^2 = 13,96$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0107 $\chi^2 = 7,89$				
Гетерозиготная мутация в GNAQ (Glu209Pro) Heterozygous mutation in GNAQ (Glu209Pro)	0,173	0,290	0,416	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,0014 $\chi^2 = 15,31$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,000869 $\chi^2 = 11,94$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,00001 $\chi^2 = 19,79$				
Гетерозиготная мутация в GNA11 (Arg183Cys) Heterozygous mutation in GNA11 (Arg183Cys)	—	0,125	0,440	—
*I и III группы (I and III groups): OR = INF (NAN до INF) p = 0,005953 $\chi^2 = 7,74$ *II и III группы (II and III groups): OR = 0,16 (CI _{95%} 0,04 до 0,64) p = 0,008266 $\chi^2 = 7,52$ *I, II группы и контрольная группа (I, II groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,000002 $\chi^2 = 21,57$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,0602 $\chi^2 = 4,7$				
Гетерозиготная мутация в GNA11 (Glu209Leu) Heterozygous mutation in GNA11 (Glu209Leu)	0,130	0,208	0,360	—
*I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,008502 $\chi^2 = 11,17$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,006600 $\chi^2 = 8,59$; OR = INF (NAN до INF) p = 0,000099 $\chi^2 = 13,89$				
Гомозиготная мутация в GNAQ (Glu209Pro) Homozygous mutation in GNAQ (Glu209Pro)	—	—	0,027	—
Мутации в генах GNAQ и GNA11 отсутствуют Mutations in genes GNAQ and GNA11 are absent	0,608	0,125	0,138	1000
*I и III группы (I and III groups): OR = 9,64 (CI _{95%} 2,73 до 34,08) p = 0,000397 $\chi^2 = 14,19$ *I и II группы (I and II groups): OR = 0,09 (CI _{95%} 0,02 до 0,4) p = 0,000781 $\chi^2 = 11,9$ *I, II, III группы и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = INF (NAN до INF) p = 0,000153 $\chi^2 = 14,56$; OR = INF (NAN до INF) p = 0 $\chi^2 = 43,88$; OR = INF (NAN до INF) p = 0 $\chi^2 = 49,68$ II и III группы (II and III groups): OR = 0,89 (CI _{95%} 0,19 до 4,11) p = 1 $\chi^2 = 0,02$				

Примечание. * — ассоциации статистически значимы.

Note. * — associations are statistically significant; NAN — “Not a Number”; INF — “Infinity”.

что у пациентов со стационарным невусом хориоидеи значимо реже определяются мутации в генах GNAQ и GNA11, чем во II и III группах. Кроме того, статистически значимых различий не выявлено при сравнении II и III группы, в связи с чем можно предположить высокий риск перерождения прогрессирующего невуса в меланому хориоидеи. При сопоставлении исследуемых групп выявлено, что гетерозиготная мутация в GNA11 (Arg183) статистически значимо ассоциируется с начальной меланомой хориоидеи, в отличие от групп пациентов со стационарным и прогрессирующим невусами хориоидеи.

Частота генотипов полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в контрольной группе и в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, во всех опытных группах показана достоверно значимая ассоциация генотипа CC с высоким риском развития начальной меланомы и невусов хориоидеи. Выявлена также достоверная ассоциация генотипа TT гена ABCB1 с низким риском развития опухолей в исследуемых группах при сравнении с контрольной группой. Показана низкая специфичность генотипа CT для пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи при сопоставлении с группой контроля.

Нам не удалось выявить статистически значимых связей при оценке ассоциаций между мутациями в генах GNAQ/GNA11, полиморфизмом гена ABCB1 в периферической крови и клинико-инструментальными параметрами опухолей. Анализировали связи с офтальмоскопической картиной (локализация, степень пигментации, отложение липофусцина в виде «полей оранжевого пигмента», наличие субретинального экссудата, зон перераспределения пигмента, друз на поверхности опухоли), размерами образования по данным УЗИ, морфометрическими показателями (контур хориоидального профиля, рефлективность патологического очага, отслойка РПЭ и/или НЭ, гиперплазия РПЭ, наличие гиперрефлективного материала, расположенного между РПЭ и МБ, деструкция слоя фоторецепторов и наружной пограничной мембраны, нарушение дифференцировки всех слоев НЭ, наличие разнокалиберных интра- и субретинальных кист, интра- и субретинальных депозитов), ОКТ-А-снимками (паутинообразная сосудистая сеть в области образования, гипер- и гипорефлективность хориокапилляров, гомогенность/гетерогенность хориокапиллярного сплетения, наличие гиперрефлективного ободка).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день исследования в основном направлены на изучение взаимосвязей между клинико-инструментальными факторами риска, патоморфологическим

типом опухоли и молекулярно-генетическими aberrациями [16]. Существуют различные гипотезы развития меланомы хориоидеи, одной из которых является малигнизация невуса хориоидеи [1]. Из клинико-инструментальных характеристик «To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging (TFSOM-DIM)» С. Shields и соавт. считают наиболее информативными следующие факторы риска малигнизации невуса хориоидеи: толщина опухоли более 2 мм, наличие субретинального экссудата, снижение остроты зрения, наличие «полей оранжевого пигмента» на поверхности опухоли, симптом «пустоты» по данным УЗИ, диаметр опухоли более 5 мм по данным ретинофото [3, 17]. В среднем при 5-летнем наблюдении малигнизация невуса хориоидеи составляет 1 % при отсутствии указанных факторов риска и 11, 22, 34, 51, 55 % — при наличии от 1 до 5 факторов риска соответственно [3]. В настоящем исследовании в группе пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи диагностировали один фактор риска (снижение остроты зрения в 2 случаях при центральной локализации опухоли), в то время как в группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи факторы риска, предложенные С. Shields и соавт., не были выявлены.

По данным литературы [18], наличие гипорефлективного сплетения и гиперрефлективного кольца в слое хориокапилляров в области невуса хориоидеи рассматривается как фактор риска его озлокачествления, что соответствует нашим данным, полученным в группе пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи. Следует отметить, что отличительной особенностью начальной меланомы хориоидеи является наличие в области патологического очага в слое хориокапилляров неравномерной сосудистой сети гетерогенного характера, формирующей неправильный паутинообразный рисунок, что также соответствует нашим данным, полученным в группе пациентов с начальной меланомой хориоидеи [18].

УМ имеет большое количество диагностических и прогностических молекулярно-генетических маркеров, которые исследуются в ткани опухоли, полученной при ликвидационном лечении (энуклеации) или тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) с последующей брахитерапией или криокоагуляцией [19, 20]. Однако трансквитреальным доступом ТИАБ удастся осуществить в 40 % случаев при проминенции менее 2,0 мм, что не позволяет в полной мере провести дифференциальную диагностику внутриглазных меланоцитарных опухолей и оценить особенности молекулярно-генетических aberrаций [19]. В связи с этим возникает необходимость разработки новых современных методов дифференциальной диагностики меланомы хориоидеи на ранних стадиях развития.

Таблица 3. Частота генотипов полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 у пациентов исследуемых групп и в контрольной группе
Table 3. The frequency of genotypes of the ABCB1 C3435T polymorphism gene in patients and in control groups included in the study

Ген Gene	Генотип Genotype	I группа I group n = 23	II группа II group n = 24	III группа III group n = 36	Контрольная группа Control group n = 60
ABCB1	CC	0,61	0,79	0,58	0,15
	*I, II, III группа и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = 8,81 (CI _{95%} 2,94 до 26,4) p = 0,000073 χ^2 = 17,46; OR = 21,53 (CI _{95%} 6,4 до 72,47) p = 0 χ^2 = 31,76; OR = 7,93 (CI _{95%} 3,01 до 20,93) p = 0,000023 χ^2 = 19,67				
	CT	0,39	0,21	0,38	0,53
	*II группа и контрольная группа (II group and control group): OR = 0,23 (CI _{95%} 0,08 до 0,7) p = 0,007808 χ^2 = 7,35				
	TT	—	—	0,027	0,31
	*I, II, III группа и контрольная группа (I, II, III groups and control group): OR = 0 (0 до NAN) p = 0,001028 χ^2 = 9,45; OR = 0 (0 до NAN) p = 0,000976 χ^2 = 9,82; OR = 0,06 (CI _{95%} 0,01 до 0,48) p = 0,000518 χ^2 = 11,39				

Примечание. * — ассоциации статистически значимы.

Note. * — associations are statistically significant; NAN — “Not a Number”.

Определение в периферической крови цоДНК является перспективным методом диагностики в онкологии, так как пациенты со злокачественными новообразованиями имеют более высокое содержание цоДНК, чем здоровые люди [10]. Механизм высвобождения цоДНК в кровеносное русло до сих пор не ясен. Предполагают два возможных источника цоДНК: пассивное высвобождение посредством клеточной смерти (апоптоз и некроз) и активное высвобождение путем клеточной секреции (лимфоциты) [10]. Кроме того, лизис циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови способствует увеличению количества цоДНК [10, 21]. По данным литературы, цоДНК могут содержать все генетические и эпигенетические aberrации [10, 21]. Выявление специфических мутаций в генах может иметь дифференциально-диагностическое значение [12, 21, 22].

Согласно данным литературы, в большинстве случаев проводится выявление цоДНК в периферической крови у пациентов с метастатической болезнью для определения эффективности терапии [11, 20, 22, 23]. F. Bidard и соавт. [11] выявили 84 % цоДНК у пациентов с метастатической болезнью при УМ. В нашем исследовании впервые выявлено, что частота цоДНК (онкогены GNAQ/GNA11) у пациентов с начальной меланомой хориоидеи составляет 86 %. Это подтверждает тот факт, что мутации в генах GNAQ и GNA11 относятся к ранним событиям в онкогенезе УМ [13].

М. Vader и соавт. [4] при изучении кадаверных глаз, полученных из глазного банка, в 15 из 16 невовов обнаружили мутации в генах GNAQ и GNA11 в клетках невуса хориоидеи. В настоящем исследовании в группе пациентов со стационарным и прогрессирующим невусом хориоидеи цоДНК (GNAQ/GNA11) выявлены в 39 и 87,5 % случаев соответственно. Данный факт позволяет предположить высокую вероятность малигнизации прогрессирующего невуса хориоидеи в меланому хориоидеи, так как статистических различий во II и III группах не выявлено. Следует отметить, что по данным СОКТ у пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи имеются структурные изменения как в НЭ, так и в РПЭ, которые являются дополнительными факторами риска малигнизации.

В группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи частота цоДНК (GNAQ/GNA11) статистически значимо ниже. Мы предполагаем, что стационарный невус хориоидеи, как потенциальный предшественник меланомы хориоидеи, может иметь мутации в генах GNAQ/GNA11 в меланоцитарных клетках дикого типа, которые вследствие клеточной смерти циркулируют в периферической крови. Однако данного факта недостаточно, чтобы с полной вероятностью ожидать трансформацию опухоли в меланому хориоидеи, так как в канцерогенез УМ вовлечены сложные генетические и эпигенетические механизмы [4, 6, 13, 14, 24]. Следует отметить, что у данной группы пациентов нет ни одного фактора риска трансформации, предложенного С. Shields и соавт. [3] при проспективном 2-летнем наблюдении. Тем не менее необходимо регулярное динамическое наблюдение данных пациентов для проведения своевременного лечения. По данным нашего исследования, в 13,8, 12,5 и 60,8 % случаев мутаций в генах GNAQ/GNA11 в наблюдаемых группах не найдено. Мы предполагаем, что доля цоДНК в этих случаях может составлять менее 0,01 % в периферической крови [25].

Ген ABCB1 исследован в клетках различных злокачественных опухолей, которые характеризуются лекарственной резистентностью [7, 8]. Отмечают, что клетки, содержащие ген ABCB1, обладали высокой метастатической активностью по сравнению с клетками, в которых отсутствовал данный

ген [7, 8]. С.В. Саакян и соавт. [6] впервые показали распределение частот генотипов полиморфного гена ABCB1 и их ассоциацию с риском развития и клинко-патоморфологическими характеристиками УМ при больших размерах. В настоящем исследовании наличие генотипа ТТ гена ABCB1 свидетельствует о низком риске развития как начальной меланомой хориоидеи, так невовсов хориоидеи. При наличии генотипа СС гена ABCB1, напротив, определена статистически значимая ассоциация с риском развития начальной меланомы и невовсов хориоидеи.

Таким образом, показана значимая связь наличия цоДНК (онкогены GNAQ/GNA11) и генотипа СС гена ABCB1 с риском развития начальной меланомы хориоидеи и невовсов хориоидеи. У пациентов с прогрессирующим невусом хориоидеи отмечается неблагоприятная значимость мутаций в генах GNAQ/GNA11 (цоДНК), в связи с чем необходимо своевременное локальное лечение данной группы пациентов, так же, как и пациентов с начальной меланомой хориоидеи. Кроме того, предположена относительная неблагоприятная прогностическая значимость наличия мутаций генов GNAQ/GNA11 в цоДНК периферической крови в группе пациентов со стационарным невусом хориоидеи, в связи с чем необходимо постоянное динамическое наблюдение данной категории пациентов. Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах GNAQ/GNA11 с клинко-инструментальными параметрами опухолей выявить не удалось, что подтверждает факт того, что мутации в генах GNAQ и GNA11 относятся к ранним доклиническим событиям в канцерогенезе УМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые изучена связь распределения частот цоДНК (GNAQ и GNA11) полиморфизма гена ABCB1 с риском развития начальной меланомы хориоидеи, стационарного и прогрессирующего невовсов хориоидеи и их ассоциация с клинко-инструментальными характеристиками опухолей. Для дифференциальной диагностики меланоцитарных внутриглазных новообразований необходимо проводить как комплексное офтальмологическое, клинко-инструментальное обследование, так и молекулярно-генетическое исследование. Выявленные особенности могут быть использованы для скрининга пациентов с меланоцитарными внутриглазными новообразованиями и разработки современных подходов к прогнозированию течения УМ в раннем доклиническом периоде.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
2. Мякошина Е.Б. Начальная меланом хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть 1. Офтальмоскопия. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 99–108. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108 [Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part 1. Ophthalmoscopy. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 99–108 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108]
3. Shields C.L., Dalvin L.A., Ancona-Lezama D., et al. Choroidal nevus imaging features in 3806 cases and risk factors transformation into melanoma in 2355: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. Retina. 2019; 39 (10): 1840–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002440
4. Vader M.J.C., Madigan M.C., Versluis M., et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. Br. Journ. of Cancer. 2017; 117 (6): 884–7. doi:10.1038/bjc.2017.259
5. Harbour J.W., Paetz-Escamilla M., Cai L., et al. Are risk factors for growth of choroidal nevi associated with malignant transformation? Assessment with a validated genomic biomarker. Am. Journ. of Ophthalmology. 2019; 197: 168–79. doi:10.1016/j.ajo.2018.08.045
6. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена ABCB1

- с риском развития увеальной меланомы. Архив патологии. 2014; 76 (2): 3–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the ABCB1 gene with risk for uveal melanoma. Arkhiv patologii. 2014; 76 (2): 3–7 (in Russian)].
7. Landreville S., Agapova O.A., Kneass Z.T., et al. ABCB1 identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2011; 24 (3): 430–7. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00841.x
 8. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Роль полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в развитии начальной меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 51–8. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58 [Saakyan S.V., Khlgtayan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. The role of the C3435T polymorphic marker of the ABCB1 gene in the development of early choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (1): 51–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58]
 9. Aaron N., Colin A.M., Christian M., et al. Vitrectomy-assisted biopsy for molecular prognostication of choroidal melanoma. *Retina*. 2017; 37 (7): 1377–82. doi: 10.1097/IAE.0000000000001362
 10. Тельшьева Е.Н. Свободно циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2017; 2: 1–29. [Telysheva E.N. Cell-free circulating DNA in plasma. Possibility of application in oncology. *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 2017; 2: 1–29 (in Russian)].
 11. Bidard F.C., Madic J., Mariani P., et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *International journal of cancer*. 2014; 134 (5): 1207–13. doi:10.1002/ijc.28436
 12. Bryan C.U., Cloud P.P. Cell-Free DNA in oncology: gearing up for clinic. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018; 38 (1): 1–8. doi: 10.3343/alm.2018.38.1.1
 13. Alexander N.S., Richard D.C. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Research*. 2014; 24 (6): 525–34. doi: 10.1097/CMR.000000000000121
 14. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой. Молекулярная медицина. 2014; 2: 34–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Mutations in oncogenes GNAQ and GNA11 in uveal melanoma patients. *Molecular Medicine*. 2014; 2: 34–7 (in Russian)].
 15. Заварыкина Т.М., Тюляндина А.С., Логинов В.И. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов XRCC1, ERCC2 и CDKN1A с длительностью времени без прогрессирования рака яичников после химиотерапии производными платины и таксанами. Патогенез. 2019; 17 (1): 72–81. doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81 [Zavarykina T.M., Tyulyandina A.S., Loginov V.I., et al. Association of polymorphic markers of XRCC1, ERCC2, CDKN1A genes with progression free survival of ovarian cancer patients after platinum/taxanes-based chemotherapy. *Patogenez*. 2019; 17 (1): 72–81 (in Russian). doi: 10.25557/2310-0435.2019.01.72-81]
 16. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и др. Молекулярные факторы опухолевой прогрессии при увеальной меланоме. Эффективная фармакотерапия. 2016; 39: 46–51 [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryani A.G., et al. Molecular factors of tumor progression in uveal melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2016; 39: 46–51 (in Russian)].
 17. Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Оптическая когерентная томография в диагностике начальной меланомы хориоидеи. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (1): 56–64 doi:10.17116/oftalma202013601156 [Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Optical coherence tomography in diagnostics of small choroidal melanoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (1): 56–64 (in Russian). doi:10.17116/oftalma202013601156]
 18. Garcia-Arumi Fuste C., Peralta Iturburu F., Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? *European Journal of Ophthalmology*. 2020; 30 (4): 723–9. doi: 10.1177/1120672119851768
 19. Frizziero L., Midena E., Trainiti S., et al. Uveal melanoma biopsy: a review. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (8): 1075. doi: 10.3390/cancers11081075
 20. Madic J., Piperno-Neumann S., Servois V., et al. Pyrophosphorolysis-activated polymerization detects circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012; 18 (14): 3934–41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0309
 21. Bande R.M.F., Fernandez M.B., Lago B.N., et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPTH.S199064
 22. Metz Hd. C., Scheulen M., Bornfeld N., et al. Ultradeep sequencing detects GNAQ and GNA11 mutations in cell-free DNA from plasma of patients with uveal melanoma. *Cancer Medicine*. 2013; 2 (2): 208–15. doi: 10.1002/cam4.61
 23. Cabel L., Riva F., Servois V. Circulating tumor DNA changes for early monitoring of anti-PD1 immunotherapy: a proof-of-concept study. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (8): 1996–2001. doi: 10.1093/annonc/mdx212
 24. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2016; 39: 52–9. [Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Amiryani A.G. A role of clinical, pathomorphology and genetic factors in survival of patients with uveal melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2016; 39: 52–9 (in Russian)].
 25. Diehl F., Schmidt K., Choti A.M., et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature Medicine*. 2008; 14 (9): 985–90. doi: 10.1038/nm.1789

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; А.Ю. Цыганков, Е.Б. Мякошина — набор материала, научное редактирование; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — обработка материала, научное редактирование; М.Р. Хлгатын — набор материала, статистический анализ, написание текста.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — development of research concept and design, scientific editing; A.Yu. Tsygankov, E.B. Myakoshina — collection of the data, scientific editing; A.M. Burdennyi, V.I. Loginov — analysis of the data, scientific editing; M.R. Khlgtayan — collection of the data, statistical analysis, writing.

Поступила: 07.08.2020

Переработана: 05.09.2020

Принята к печати: 06.09.2020

Originally received: 07.08.2020

Final revision: 05.09.2020

Accepted: 06.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУН НИИЦ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Елена Борисовна Мякошина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Мариам Рубеновна Хлгатын — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии

ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Алексей Михайлович Бурденный — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Виталий Игоревич Логинов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Для контактов: Мариам Рубеновна Хлгатын,
khlgtayanmariam@yandex.ru;
Александр Юрьевич Цыганков,
alextsygankov1986@yandex.ru

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

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department

Mariam R. Khlgtayan — Ph D student, ocular oncology and radiology department

Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy of Sciences, 8, Balthyskaya, Moscow, 125315, Russia

Alexey M. Burdennyi — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Vitaliy I. Loginov — Cand. of Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Contact information: Mariam R. Khlgtayan,
khlgtayanmariam@yandex.ru;
Alexander Yu. Tsygankov,
alextsygankov1986@yandex.ru

Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований конъюнктивы в Челябинской области

Л.Е. Семенова¹ , И.Е. Панова², П.И. Мусаева¹

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ул. Блюхера, д. 42, Челябинск, 454087, Россия

² Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Ярослава Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Для злокачественных новообразований (ЗНО) конъюнктивы характерна высокая степень злокачественности со способностью к инвазивному росту и генерализации процесса, приводящей к летальному исходу. **Цель работы** — изучить клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей конъюнктивы в Челябинской области за 18-летний период, начиная с 2001 г. **Материал и методы.** Проведен анализ эпидемиологических показателей ЗНО конъюнктивы у 51 пациента в возрасте от 15 до 97 лет (в ср. $63,1 \pm 17,3$ года), лечившегося в Центре онкоофтальмологии Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОиЯМ). **Результаты.** Представлена структура и динамика заболеваемости ЗНО конъюнктивы, распределение пациентов по возрастным группам и полу, а также особенности клинической картины при различных видах этой патологии. Изучены отдаленные результаты: рецидивы ЗНО конъюнктивы выявлены у 11 (22,4 %) пациентов, возникали через $36,0 \pm 24,5$ мес после лечения. Метастазирование опухоли в регионарные лимфоузлы и гематогенные метастазы развивалось в среднем через $18,5 \pm 6,8$ года, с 2008 по 2015 г. умерли 9 (17,6 %) пациентов. По данным «Канцер-регистра» ЧОКЦОиЯМ за 2003–2012 гг. рассчитаны показатели скорректированной кумулятивной выживаемости населения Челябинской области при ЗНО конъюнктивы в целом, отдельно при меланоме и плоскоклеточном раке конъюнктивы, а также по стадиям болезни. Трехлетний показатель при ЗНО конъюнктивы составил 80,5 %, при меланоме конъюнктивы — 90,1 %, при плоскоклеточном раке — 80,5 %, 5-летний — 71,5, 80,1, 60,5 % соответственно. Трехлетний показатель при ЗНО конъюнктивы I стадии составил 100 %, II — 100 %, III — 76,9 %, IV — 33,3 %; 5-летний — 100, 88,9, 69,2, 33,3 % соответственно. **Заключение.** Создание Центра онкоофтальмологии на базе многопрофильного онкологического лечебно-профилактического учреждения позволило улучшить лечебно-диагностическую помощь пациентам с ЗНО конъюнктивы. Полученные результаты следует учитывать при разработке профилактических мероприятий по раннему выявлению ЗНО конъюнктивы.

Ключевые слова: меланома; плоскоклеточный рак; новообразование; опухоль конъюнктивы; общая выживаемость

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Семенова Л.Е., Панова И.Е., Мусаева П.И. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований конъюнктивы в Челябинской области. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 33-8.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-33-38>

Clinical and epidemiological aspects of malignant conjunctival neoplasms in the Chelyabinsk region

Lyudmila E. Semenova¹ ✉, Irina E. Panova², Pira I. Musaeva¹

¹ The Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, 42, Bljukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

² S. Fyodorov NMRC "Eye Microsurgery", St. Petersburg Branch, 21, Yaroslav Gashek St., St. Petersburg, 192283, Russia
semenova_ludmila@mail.ru

*Malignant neoplasms of conjunctiva (MNC) are characterized by high degree of malignancy and predisposed to invasive growth and generalization of the process, which leads to fatal outcomes. **Purpose:** to investigate clinical and epidemiological aspects of malignant conjunctival tumors over a 18-year period starting in 2001. **Material and methods.** We analyzed the epidemiological factors of MNC in 51 patients aged 15 to 97 (average 63.1 ± 17.3), who were treated in the Center of Oncological ophthalmology at the Chelyabinsk regional clinical center of oncology and nuclear medicine. **Results.** The structure and morbidity changes of MNC are presented, showing the age and gender distribution of patients and revealing the clinical picture for varying types of the pathology. Long-term results were as follows: MNC relapses occurred in 11 patients (22.4 %) 36.0 ± 24.5 months after treatment. Tumor metastases into regional lymph nodes and hematogenous metastases averagely developed after 18.5 ± 6.8 years. Between 2008 and 2015, 9 patients (17.6 %) died. The Cancer Register of the Center was used to calculate the parameters of corrected cumulative survival rate for Chelyabinsk region population after MNC as a whole, as well as separately for melanomas and squamous cell carcinomas of the conjunctiva, and for the stages of the disease. The three-year survival rate for MNC was 80.5 %, for conjunctival melanoma 90.1 %, for squamous cell carcinomas 80.5 %. The 5-year survival rates were, respectively, 71.5, 80.1 and 60.5 %. The 3-year MNC survival rate for stages I and II of MNC was 100 %. For stage III, it was 76.9 %, and for stage IV, 33.3 %. The 5-year survival rates for stages I to IV of MNC were respectively, 100, 88.9, 69.2 % and 33.3 %. **Conclusion.** The new Center for oncological ophthalmology established within a multidisciplinary oncological treatment and prophylactic institution improved medical assistance and diagnostics of patients with MNP. The results obtained should be taken into account when developing preventive measures for the early detection of conjunctival malignancy.*

Keywords: melanoma; squamous cell carcinoma; neoplasm; conjunctiva tumor; total survival rate

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.

For citation: Semenova L.E., Panova I.E., Musaeva P.I. Clinical and epidemiological aspect of malignant neoplasm of conjunctiva in the Chelyabinsk region. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 33–8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-33-38>

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) конъюнктивы различают меланомные и немеланомные поражения. Наличие меланоцитов в конъюнктиве определяет возможность развития не только доброкачественных меланоцитарных поражений слизистой оболочки глаза (невусов, меланоза), но и злокачественных — меланомы. Среди немеланомных ЗНО конъюнктивы наиболее часто диагностируются раки и лимфомы [1–5]. Для ЗНО конъюнктивы характерна высокая степень злокачественности со способностью к инвазивному росту с прорастанием в роговицу, склеру, орбиту, рецидивирующему течению, лимфо- и гематогенной генерализации, приводящей к летальному исходу [6–9].

В ряде исследований представлены данные частоты выявления и структуры ЗНО конъюнктивы. Так, по данным канцер-регистра Швеции, в популяции 8,4 млн человек выявлено 1243 случая кожной меланомы, 70 — увеальной и только 2 случая меланомы конъюнктивы (МК). Сведения сингапурского канцер-регистра указывают, что ЗНО конъюнктивы встречаются у 13 % больных с опухолями конъюнктивы, в Уганде данная частота составляет 23 % [5]. Анализ 5002 случаев опухолей конъюнктивы, проведенный С. Shields и соавт. [5] за 40-летний период, показал, что МК диагностируется у 12,1 % пациентов, плоскоклеточный рак конъюнктивы (ПРК) — у 8,5 %, лимфома — у 7,1 %, редко (0,1 %) возможно развитие метастатического поражения.

Статистическая отчетность ЗНО органа зрения, в том числе меланом конъюнктивы, представляет определенные сложности, что обусловлено малым числом канцер-регистров, учитывающих офтальмоонкологическую патологию [10, 11]. Вместе с тем подход к лечению таких пациентов требует участия врачей различных специальностей: офтальмолога, онколога, радиолога, химиотерапевта, специалистов лучевой диагностики, патоморфологов. Создание в 1999 г. Центра онкоофтальмологии на базе Челябинского областного онкологического диспансера создало предпосылки проведения данного исследования, целью которого явилось изучение клинко-эпидемиологических аспектов ЗНО конъюнктивы за 18-летний период.

ЦЕЛЬ и задачи работы — изучить эпидемиологические показатели заболеваемости, а также структуру и клинические проявления ЗНО конъюнктивы у пациентов Челябинской области; рассчитать с помощью канцер-регистра скорректированную кумулятивную выживаемость населения Челябинской области со злокачественными опухолями конъюнктивы; обосновать необходимость выявления данной патологии на ранних стадиях с последующей разработкой профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Центра онкоофтальмологии Челябинского областного клинического центра

онкологии и ядерной медицины на основе ретроспективного и проспективного анализа амбулаторных карт (форма № 025/у) и историй болезни (форма № 003/у) пациентов за период с 2001 по 2018 г.

Исследуемая когорта состояла из 51 пациента с ЗНО конъюнктивы в возрасте от 15 до 97 лет (в среднем $63,1 \pm 17,3$ года), включая 22 (43 %) мужчин и 29 (57 %) женщин, которые проживали в Челябинской области, из них 38 были городскими жителями, 13 — сельскими. Первичных больных было 45, повторных — 6 (после предшествующего лечения в других лечебных учреждениях).

Диагностика злокачественной патологии основывалась на данных анамнеза, комплексного клинично-инструментального и лабораторного обследований, включавших цитологическое (соскобы и мазки-отпечатки) и патогистологическое исследования. При сборе анамнеза уточнялись длительность существования поражения, изменения пигментации и/или размеров новообразования, наличие фактора избыточной инсоляции в анамнезе, контакт с химическими веществами, источниками ионизирующего излучения и наличие в анамнезе ЗНО другой локализации. Тщательно выполнялся осмотр всей поверхности конъюнктивы, включая верхний свод, проводилась оценка характера поражения (локализация, наличие пигментации, возвышения над поверхностью, форма, размер площади вовлеченной конъюнктивы, фиксировано ли поражение к подлежащим структурам или свободно, подвижно, наличие богатой васкуляризации, вовлечение в процесс роговицы). По показаниям, для оценки локальной распространенности процесса, выполнялось ультразвуковое исследование органа зрения транспальпебральным методом (Logic 9, ALOKA Alpha5), мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (Toshiba Aquilion 64 CT Scanner), магнитно-резонансная томография (SIGNA 1,5 T H De General Electric), в ряде случаев — оптическая когерентная томография.

Общеклиническое обследование на предмет наличия лимфо- и гематогенного метастазирования включало пальпацию регионарных лимфатических узлов головы и шеи (преаурикулярные, подчелюстные и шейные), по показаниям проводилось их ультразвуковое исследование, биопсию и ПЭТ-КТ всего тела.

Всем пациентам было проведено лечение в объеме иссечения опухоли под наркозом в условиях микрохирургического контроля с соблюдением онкологических принципов лечения. Реконструктивно-пластический этап проводился одномоментно с применением конъюнктивального ауто-трансплантата, биоматериала «Аллоплант». У 12 больных выполнялось комбинированное лечение с применением локальной криодеструкции ложа опухоли, инстилляций 0,04 % раствора митомицина С, иммунотерапии реафероном системно, брахитерапии, фотодинамической терапии.

Заболеваемость ЗНО конъюнктивы определялась на основе данных численности постоянного населения Челябинской области (по данным Челябинского областного комитета государственной статистики). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета StatSoft STATISTICA 7.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в структуре ЗНО конъюнктивы преобладал ПРК — 26 (51 %), на втором месте — МК — 20 (39 %), реже диагностирован рак Бовена (*Carcinoma in situ*) — 3 (6 %) и лимфома — 2 (4 %). Первично-множественное поражение имело место у 5 (9,8 %) больных в виде сочетания с опухолями других локализаций — лимфомой периферических

лимфоузлов — 1, с базальноклеточным раком кожи лица и туловища — 2, раком молочной железы — 2.

Динамика заболеваемости ЗНО конъюнктивы и отдельно МК в Челябинской области за период 2001–2018 гг. представлена на рисунке 1.

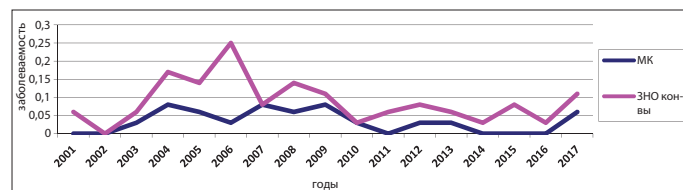


Рис. 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями конъюнктивы и меланомой конъюнктивы в Челябинской области в период с 2001 по 2018 г.

Fig. 1. The dynamics of the incidence of malignant neoplasm of conjunctiva and conjunctival melanoma in the Chelyabinsk region for the period 2001–2018

Как свидетельствуют представленные результаты, средний показатель заболеваемости ЗНО конъюнктивы составил 0,08 на 100 тыс. населения, МК — 0,03 на 100 тыс., ПРК — 0,04 на 100 тыс. населения. Максимальные показатели заболеваемости ЗНО конъюнктивы отмечены в 2004, 2006 и 2008 гг., что, вероятно, было обусловлено увеличением обращаемости пациентов в связи с активной онкологической настороженностью врачей-офтальмологов по мере увеличения их информированности о возможности специализированной офтальмоонкологической помощи.

Для более наглядной картины заболеваемости проведен расчет средних показателей заболеваемости ЗНО конъюнктивы населения Челябинской области в целом, а также отдельно по полу и месту проживания (городские и сельские жители). Установлено, что средние показатели заболеваемости ЗНО конъюнктивы в Челябинской области за период 2001–2018 гг. составили 0,08 на 100 тыс. населения, данный показатель оказался несколько выше у женщин (0,04), чем у мужчин (0,03), и значительно выше у городских (0,06), чем у сельских жителей (0,03).

Распределение пациентов с ЗНО конъюнктивы по возрастным группам показало увеличение частоты данной патологии с возрастом. Так, в возрастной группе 0–39 лет данная патология диагностирована у 4 больных, в возрасте 40–49 лет — у 6 человек, 50–59, 60–69 лет — по 12 больных, наибольшее количество пациентов наблюдалось в возрастной группе старше 70 лет — 17 человек. При этом в старших возрастных группах (60 и более лет) ЗНО конъюнктивы преобладали у женщин, что, вероятно, обусловлено большей продолжительностью их жизни.

Изучение отдаленных результатов позволило установить, что рецидивы ЗНО конъюнктивы имели место у 11 (22,4 %) пациентов, возникали через $36,0 \pm 24,5$ мес после лечения, их кратность составила от одного до четырех. Метастазирование опухоли в регионарные лимфоузлы и гематогенные метастазы развивалось в среднем через $18,5 \pm 6,8$ года, за период 2008–2015 гг. умерли 9 (17,6 %) пациентов.

По данным канцер-регистра ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ за период 2003–2012 гг. были рассчитаны показатели скорректированной кумулятивной выживаемости населения Челябинской области при ЗНО конъюнктивы в целом, а также отдельно при МК и ПРК (рис. 2).

Как показали полученные данные, скорректированная кумулятивная 5-летняя выживаемость населения Челябинской области с ЗНО конъюнктивы составила 71,5 %.

При МК данный показатель оказался значительно выше (на 20 %), чем при ПРК.

Показатели скорректированной кумулятивной выживаемости населения Челябинской области с ЗНО конъюнктивы (меланомой и плоскоклеточным раком) с учетом стадийности процесса по стадиям за период 2003–2012 гг. (рис. 3) наглядно отражают высокий процент 5-летней выживаемости (100 %) при I стадии и прогрессивное уменьшение данного показателя с увеличением стадии и длительности наблюдения.

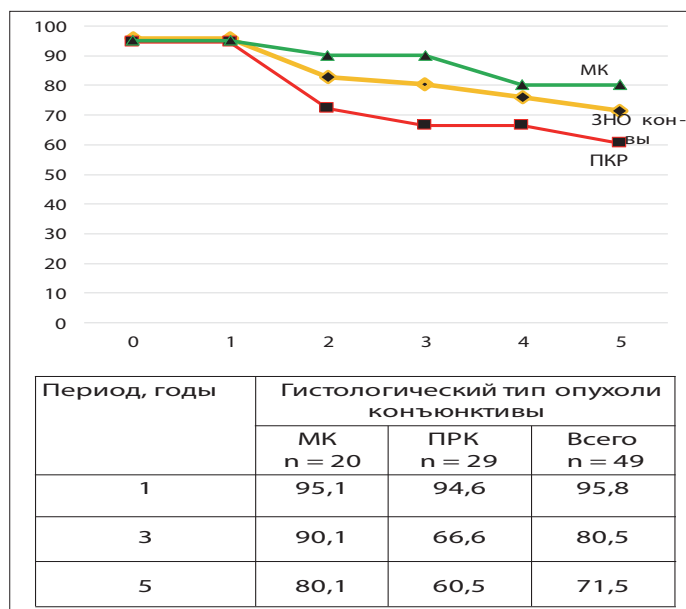


Рис. 2. Скорректированная кумулятивная выживаемость населения Челябинской области (%) при ЗНО конъюнктивы в период с 2003 по 2012 г.

Fig. 2. Adjusted cumulative survival of the Chelyabinsk region (%) with malignant neoplasm of conjunctiva for the period 2003–2012

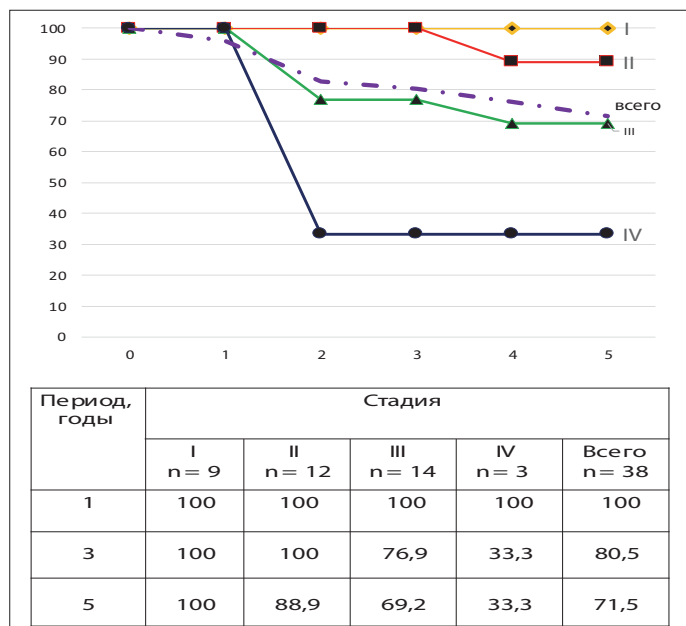


Рис. 3. Скорректированная кумулятивная выживаемость населения Челябинской области (%) при ЗНО конъюнктивы в зависимости от стадии заболевания в период с 2003 по 2012 г.

Fig. 3. Adjusted cumulative survival of the Chelyabinsk region (%) population with malignant neoplasm of conjunctiva according to the stages of the disease for the period 2003–2012

Одним из наиболее важных показателей в онкологии является выявляемость ЗНО по стадиям. Распределение пациентов с ЗНО конъюнктивы по стадиям с учетом различных нозологических форм удалось проследить у 41 больного (за исключением рака Бовена и случаев, когда недостаточно данных для оценки первичного очага в связи с обращением пациентов первоначально в другие лечебные учреждения), результаты представлены в таблице.

Как показывают результаты, представленные в таблице, в целом по группе ЗНО конъюнктивы выявлены одинаково часто на ранних (I–II) и поздних (III–IV) стадиях. Обращает на себя внимание тот факт, что с МК пациенты чаще обращались на ранних стадиях, в то время как при раке конъюнктивы — на поздних. Вероятно, данный факт определяется стертой клинической картиной при раке конъюнктивы, схожей на ранних стадиях с ее папилломатозным поражением.

Рак Бовена (у 3 пациентов) в начальной стадии характеризовался появлением в области лимба плоской или слегка выступающей над поверхностью конъюнктивы бляшки сероватого цвета, имеющей полупрозрачную структуру и напоминающей птеригиум. По мере роста опухоль распространялась на роговицу и конъюнктиву глазного яблока, приобретала неровную, шероховатую поверхность из-за образования плоских папиллярных выростов, в ее толще появлялись вкрапления беловатого цвета за счет кератизации, на периферии — расширенные сосуды. Обращала на себя внимание неподвижность опухоли в области лимба и смещаемость конъюнктивы в основании образования ввиду отсутствия инвазивного роста в подлежащие структуры. Клиническая картина карциномы *in situ* представлена на рисунке 4.

При гистологическом исследовании отмечается нарушение структуры слоев эпителия, ослабление межклеточных связей, клеточный полиморфизм с наличием крупных деформированных и вакуолизированных клеток, содержащих

Таблица. Распределение больных ЗНО конъюнктивы по стадиям
Table. The distribution of patients with malignant neoplasm of conjunctiva according its stages

Стадия ЗНО конъюнктивы по системе TNM Stage of malignant conjunctival neoplasm according TNM	Меланома конъюнктивы Conjunctival melanoma n = 14	Рак конъюнктивы Conjunctival tumor n = 27	Всего Total n = 41
I	7	8	15
II	5	3	8
III	2	14	16
IV	0	2	2

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

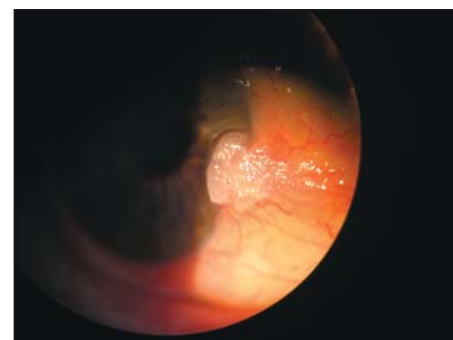


Рис. 4. Рак Бовена, карцинома *in situ*

Fig. 4. Bowen's cancer

кератогиалин, многоядерные клетки, митотическое деление и амитозы. Эпителиома Боуэна имеет все признаки рака за исключением инфильтративного роста, процесс располагается в пределах эпителиального слоя и не распространяется на подлежащую ткань (рис. 5).

Для клинической картины ПРК характерно наличие узлового васкуляризированного новообразования папилломатозного вида, несмещаемого, с нечеткими границами, на фоне гиперемии (рис. 6, А) либо в виде диффузного утолщения конъюнктивы, с хаотично расположенными собственными сосудами (рис. 6, Б).

ПРК локализовался преимущественно на бульбарной конъюнктиве с распространением на конъюнктиву век и роговицу у половины пациентов. Несколько реже имело место изолированное поражение бульбарной конъюнктивы,

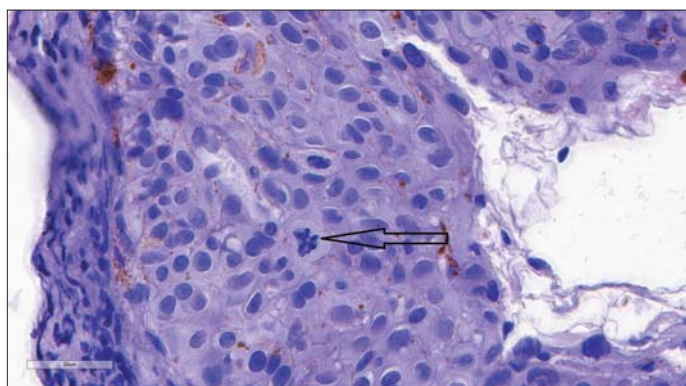


Рис. 5. Рак Боуэна, карцинома *in situ*, микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$

Fig. 5. Bowen's cancer. Hematoxylin & Eosin, $\times 160$

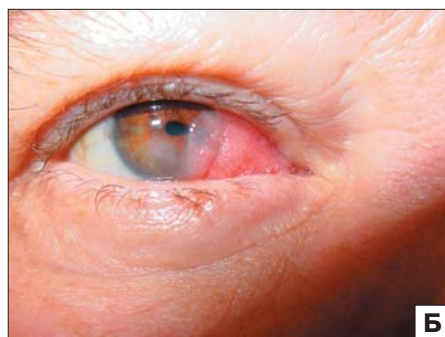


Рис. 6. Плоскоклеточный рак конъюнктивы. А — пациентка И., 69 лет. Б — пациентка Р., 72 года

Fig. 6. Conjunctival squamous cell carcinoma. А — patient I., 69 years old. Б — patient R., 72 years old

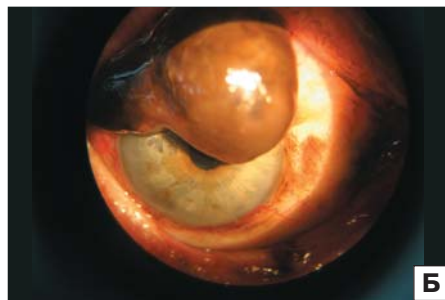


Рис. 7. Меланома конъюнктивы. А — пациент В., 52 года. Б — пациент М., 68 лет

Fig. 7. Conjunctival Melanoma. А — patient V., 52 years old. Б — patient M., 68 years old

распространение процесса на слезное мяско, конъюнктивальные своды и склеру, передние отделы орбиты.

При патогистологическом исследовании в равном количестве наблюдались ороговевающий и неороговевающий типы строения ПРК, реже — карцинома *in situ*, неопределенный тип опухоли, а также недифференцированный и метатипический варианты. По степени дифференцировки у 2/3 пациентов выявлялось распределение вариантов G1 (высокодифференцированный вариант) и G2 (умеренно дифференцированный), реже — варианты G3 (низкодифференцированный), Gx (неопределенный), а у 2 пациентов отмечался терапевтический патоморфоз II и III степени после проведенного лечения.

Рецидивы выявлены у двух пациентов через 14 и 26 мес после лечения, генерализация процесса с метастазированием в регионарные лимфоузлы и гематогенные метастазы (в печень, легкие) — у 4 пациентов в сроки от 8 мес до 5 лет (в среднем $2,90 \pm 1,98$ года), которая привела к смерти 4 больных.

У пациентов с МК клиническая картина характеризовалась наличием патологического узлового (17 пациентов), реже — диффузного (3 больных) очага различной степени пигментации, плотного, неподвижного, с выраженной сосудистой сетью как в области самого образования, так и на периферии. В ряде случаев наблюдались контактные «отсевы» на веках, россыпь пигмента вокруг образования (рис. 7, А, Б).

По данным анамнеза установлено, что меланома развивалась на фоне невуса и меланоза — 8, *de novo* — у 12 пациентов. Одинаково часто процесс локализовался в области бульбарной конъюнктивы и распространялся на роговицу (8 больных), реже в процесс вовлекались своды, веки и слезное мяско (4 больных).

По гистологическому строению пациенты распределились следующим образом: эпителиоидно-клеточный тип строения выявлен у 10 больных, веретенноклеточный — у 3, смешанный вариант — у 2; у 2 пациентов гистологический тип опухоли не был установлен. Терапевтический патоморфоз различной степени имел место у 2 больных после предшествующего лучевого лечения.

Рецидивирующее течение МК отмечено у 9 больных в среднем через $4,25 \pm 4,90$ года после лечения, многократные рецидивы (2 и более) диагностированы у 12 пациентов в разные сроки после лечения (в том числе спустя 10 лет). Генерализация МК у 5 больных сопровождалась появлением метастазов как в регионарные лимфоузлы, так и в легкие, почку (через $14,8 \pm 2,8$ года), что привело к летальному исходу спустя 6–37 лет от начала лечения.

Клиническая картина лимфопролиферативного поражения конъюнктивы у 2 пациентов представлена длительным течением, постепенно нарастающим отеком в нижней половине, наличием в области нижнего свода и слезного мясца плюск-ткани желтовато-розового цвета с диф-

фузным типом роста, утолщением переходных складок конъюнктивы (рис. 8).

При иммуногистохимическом исследовании биоптата установлена экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, пациенты получали лечение у химиотерапевта с благоприятным прогнозом в плане локального контроля и выживаемости.



Рис. 8. Лимфома конъюнктивы
Fig. 8. Conjunctival lymphoma

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение клинико-эпидемиологических аспектов проблемы ЗНО конъюнктивы у пациентов Челябинской области в период с 2001 по 2018 г. позволило установить следующее.

1. Показатели заболеваемости составили 0,08 на 100 тыс. населения. Преимущественно ЗНО конъюнктивы выявляются на начальных стадиях процесса (58 %), в виде экзофитной (85 %) формы, у пациентов старше 50 лет (83,6 %).

2. Данная патология характеризуется полиморфизмом клинических проявлений (рак Бовена, плоскоклеточный рак, меланома, лимфома) с невысокой частотой рецидивов ЗНО.

3. По расчетам скорректированной кумулятивной выживаемости населения Челябинской области с ЗНО конъюнктивы, установлено, что при I стадии 5-летняя выживаемость составила 100 %, но прогрессивно снижалась при увеличении стадии заболевания (с 88,9 до 33,3 % со II до IV стадии соответственно).

4. Диагностику и лечение пациентов данного профиля следует проводить в специализированных центрах, что позволяет обеспечить выявление патологии на более ранних стадиях, своевременно проводить комбинированное и комплексное лечение и диспансеризацию, а также снизить частоту рецидивов и генерализации процесса. Полученные результаты следует учитывать при разработке профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление ЗНО конъюнктивы.

Вклад авторов в работу: Л.Е. Семенова — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, написание статьи и значимая переработка ее содержательной части; И.Е. Панова — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования; П.И. Мусаева — финальная подготовка статьи к публикации.

Поступила: 16.12.2019

Переработана: 28.01.2020

Принята к печати: 12.02.2020

Originally received: 16.12.2019

Final revision: 28.01.2020

Accepted: 12.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Евгеньевна Семенова — канд. мед. наук, заведующая онко-офтальмологическим отделением

Пира Исламовна Мусаева — клинический ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии

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

Ирина Евгеньевна Панова — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе

Для контактов: Людмила Евгеньевна Семенова,
semenova_ludmila@mail.ru

Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, 42, Bljuhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Lyudmila E. Semenova — Cand. of Med. Sci., head of oncoophthalmological department

Pira I. Musaeva — Clinical resident of chair of oncology, radiation diagnostics and radiotherapy

S. Fyodorov MNRC "Eye Microsurgery", St. Petersburg Branch, 21, Yaroslav Gashek st., Saint-Petersburg, 192283, Russia

Irina E. Panova — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science

Contact information: Lyudmila E. Semenova,
semenova_ludmila@mail.ru

Литература/References

1. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2002. [Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Gusev G.A., et al. Ophthalmic oncology. A guide for doctors. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
2. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Злокачественные новообразования глаза и его придаточного аппарата, заболеваемость и смертность (популяционное исследование). Офтальмология. 2012; 3: 71–6. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Malignant neoplasms of the eye and its adnexa, morbidity and mortality (population study). Oftal'mologiya. 2012; 3: 71–6 (in Russian)].
3. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований глаза и его придаточного аппарата (популяционное исследование). Офтальмология. 2015; 12 (4): 64–74. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Epidemiology of malignant neoplasms of the eye and its adnexa (population study). Oftal'mologiya. 2015; 12 (4): 64–74 (in Russian)].
4. Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. Москва: МИА; 2014. [Brovkina A.F., Astakhov Yu.S. Guidelines for Clinical Ophthalmology. Moscow: MIA; 2014 (in Russian)].
5. Shields C.L., Demirci H., Karatzis E., Shields J.A. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic tumors of the conjunctiva. Ophthalmology. 2004; 111 (9): 1747–54. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.02.013
6. Гришина Е.Е., Андрейченко А.М., Федотова О.Ф. Меланома конъюнктивы. Что изменилось за 55 лет? Казанский медицинский журнал. 2013; 4: 586–8. [Grishina E.E., Andreychenko A.M., Fedotova O.F. Conjunctival melanoma. what has changed over 55 years? Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 4: 586–8 (in Russian)].
7. Amoli F.A., Heidari A.B. Survey of 447 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran, Iran. Ophthalmic Epidemiol. 2006; 13 (4): 275–9. https://doi.org/10.1080/09286580600801036
8. Shields C.L., Shields J.A. Tumors of the conjunctiva and cornea. Surv. Ophthalmol. Jan-Feb 2004; 49 (1): 3–24. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.10.008
9. Shields C.L., Alset A.E., Boal N.S., et al. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of Benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. Am. Journ. of Ophthalmol. 2017; 173: 106–33. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.034
10. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е., Яценко О.Ю., Андрейченко А.М. Первый опыт лечения ингароном меланомы конъюнктивы. Опухоли головы и шеи. 2012; 2: 9–12. [Brovkina A.F., Grishina E.E., Yatsenko O.Yu., Andreychenko A.M. The first experience of treatment melanoma's conjunctiva with Ingaron. Opukholi golovy i shei. 2012; 2: 9–12 (in Russian)].
11. 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. Ophthalmic oncology: new in the last two decades. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 13–9 (in Russian)].

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47>



Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии

Т.Н. Киселева¹, А.В. Чудин², Н.В. Балацкая¹, А.И. Шипанова¹, И.П. Хорошилова-Маслова¹, М.С. Зайцев¹ ✉, А.М. Майбогин¹, К.В. Луговкина¹

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

² ГБУ МЗ Тюменской области «Областная больница № 4», ул. Республики, д. 78, г. Ишим, 627750, Россия

Цель работы — оценить воздействие антиоксиданта ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканевого комплекса «сетчатка — хориоидея» при ретинальной ишемии-реперфузии (ИР), индуцированной введением эндотелина-1 (ЭТ-1) в эксперименте у крыс. **Материал и методы.** Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на 3 группы. У 50 крыс (1-я группа, $n = 20$; 2-я группа, $n = 30$) моделировали одностороннюю ИР сетчатки путем субконъюнктивального введения ЭТ-1 в дозе $0,2 \text{ мл } 4 \times 10^{-6} \text{ моль/л}$. 10 крыс составили 3-ю группу (контрольную). Животные 1-й группы не подвергались дополнительным манипуляциям, во 2-й группе крысы получали ресвератрол перорально в дозе 20 мг/кг в течение месяца до ИР. После моделирования ИР животные 2-й группы продолжали получать ресвератрол до момента эвтаназии. Лабораторные исследования включали определение факторов митохондриального (BAX/BCL-2) и внешнего пути апоптоза (sFas/FasL), маркера воспаления — моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов (NGF) в тканевом комплексе «сетчатка — хориоидея». Лабораторные и патогистологические исследования проводились через 3 дня (16 глаз), 7 дней (16 глаз) и 30 сут (18 глаз) после ИР. **Результаты.** Через 30 дней во 2-й группе выявлено достоверное снижение по сравнению с 1-й группой факторов апоптоза BAX/BCL-2 ($p < 0,001$) и уровня MCP-1 ($p < 0,05$). Отмечалось уменьшение выраженности признаков ишемического повреждения и интенсивности воспалительной реакции, апоптоза ганглиозных клеток в ранний постишемический период (через 3 дня), сохранение участков с интактными ядерными слоями и слоем фоторецепторов в позднем постишемическом периоде (через 30 дней). **Заключение.** Выявленные нейропротекторные свойства ресвератрола при ретинальной ИР являются основанием для его последующего применения в клинической практике в комплексном лечении заболеваний сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: ресвератрол; ишемия-реперфузия; сетчатка; апоптоз; нейропротекторные свойства

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Киселева Т.Н., Чудин А.В., Балацкая Н.В., Шипанова А.И., Хорошилова-Маслова И.П., Зайцев М.С., Майбогин А.М., Луговкина К.В. Экспериментальное изучение влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретинальной ишемии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 39-47. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47>

An experimental study of resveratrol effect on neurotrophic and structural changes in retinal ischemia

Tatyana N. Kiseleva¹, Anton V. Chudin², Natalya V. Balatskaya¹, Aleksandra I. Shchipanova¹, Inna P. Khoroshilova-Maslova¹, Maksim S. Zaytsev¹ ✉, Artemiy M. Maybogin¹, Kseniya V. Lugovkina¹

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

² Regional hospital No 4 of Tyumen region, 78, Respubliki St., Ishim, 627750, Russia
zaycev1549@yandex.ru

Purpose. To investigate the effect of resveratrol antioxidant on neurotrophic and structural changes of retina/choroid tissue complex in experimental ischemia/reperfusion (I/R) injury of retina induced by endothelin-1 (ET-1) injection in rats. **Material and methods.** 60 male Wistar albino rats were divided into 3 groups. 50 rats underwent I/R (Group 1 [n = 20]; Group 2 [n = 30]) while 10 animals served as controls. Retinal I/R was induced in Group 1 and Group 2 by subconjunctival injection of 0.2 mL 4×10^{-6} M ET-1. The animals in Group 1 received no resveratrol; those in Group 2 received 20 mg/kg resveratrol per os during 1 month before I/R and continued to receive it after I/R up to the moment they were euthanized. Factors regulating mitochondrial apoptosis (BAX/BCL-2) and external pathways of apoptosis (sFas/FasL), inflammatory marker — monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and neurotrophic factors — brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF) were quantified in retinal/choroidal tissue homogenates. In each group, laboratory assessment of retina/choroid complex samples and morphological investigations were performed 3 days (16 eyes), 7 days (16 eyes), 30 days (18 eyes) after ischemia. **Results.** After 30 days, a statistically significant decrease of apoptotic factors BAX/BCL-2 ($p < 0.001$) and reduced level of MCP-1 in animals of Group 2 ($p < 0.05$) as compared to those in Group 1 were noted. The histological examination of the retina on day 3 showed reduced retinal ischemic lesions and signs of inflammation, decrease of the apoptosis of ganglion cells and zones of preserved retina with intact nuclear layers and a layer of photoreceptors in late post-ischemic period (after 30 days). **Conclusions.** The experimental results demonstrate that resveratrol has neuroprotective properties after retinal I/R injury. This suggests that resveratrol has therapeutic potential in the treatment of diseases of the retina and optic nerve.

Keywords: resveratrol; ischemia/reperfusion; retina; apoptosis; neuroprotective properties

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.

For citation: Kiseleva T.N., Chudin A.V., Balatskaya N.V., Shchipanova A.I., Khoroshilova-Maslova I.P., Zaytsev M.S., Maybogin A.M., Lugovkina K.V. An experimental study of resveratrol effect on neurotrophic and structural changes in retinal ischemia. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 39-47 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-39-47>

Известно, что в результате нарушения кровоснабжения оболочек глаза происходит развитие местной ишемии и гипоксии. Ишемия — это снижение или прекращение кровоснабжения, приводящее к ухудшению обеспечения кислородом тканей, к нарушению их функции и гибели. Последствием гипоксии является ухудшение тканевого дыхания и дефицит в клетках аденозинтрифосфата, который служит источником энергии для всех метаболических процессов [1]. Особенно чувствительны к гипоксии ткани с высоким уровнем энергетического метаболизма. В глазу к таким тканям относятся сетчатка, зрительный нерв и в меньшей степени — сосудистая оболочка.

Ретинальная ишемия — частая причина снижения и потери зрения, развивающаяся на фоне большинства сосудистых заболеваний глаза (оптические нейропатии, окклюзии ретинальных сосудов, диабетическая ретинопатия, глаукома и т. д.) [2]. В связи с этим экспериментальное изучение ишемического поражения сетчатки для детального понимания этиологии, патогенеза и выбора методов лечения данной патологии является актуальной задачей. Во многом успешность решения существующей проблемы зависит от полноты представлений об изменениях гемодинамики, метаболических нарушениях при ретинальной ишемии-реперфузии

(ИР) и от понимания процесса необратимого повреждения нейронов сетчатки [3, 4].

Транзиторные нарушения кровообращения глаза включают два периода: отсутствие кровотока (ишемия) и его восстановление (реперфузия), которые являются частью одного патологического процесса — ишемии-реперфузии. В период реперфузии образуются активные формы кислорода, высвобождаются воспалительные интерлейкины, что ведет к повреждению мембран клеток, миграции лейкоцитов в очаг воспаления с усилением повреждения тканей [5].

Для создания экспериментальной модели транзиторной ишемии сетчатки наиболее часто используют окклюзию церебральных артерий, лигирование сонных артерий, фотокоагуляцию ретинальных сосудов и введение эндотелина-1 [6–9]. В ряде исследований моделирование ишемического поражения осуществлялось благодаря повышению внутриглазного давления (ВГД) выше уровня системного артериального давления [10, 11]. Ранее нами были предложены две экспериментальные модели ретинальной ишемии, отвечающие требованиям одновременно высокой экономичности, воспроизводимости и эффективности, которые позволили исследовать гемодинамические и структурные изменения в сетчатке в раннем и позднем постишемическом периоде [12].

В последние годы продолжается поиск и разработка методов коррекции гемодинамических и структурных изменений тканей глаза при ИР. Ряд публикаций посвящен влиянию ресвератрола (3,5,4-тригидростилбен) — полифенольного фитоалексина растительного происхождения на изменения в сетчатке после транзиторной ишемии [13–17].

С. Li и соавт. [13] отмечали у мышей с моделью ретинальной ишемии (при повышении ВГД) уменьшение поражения ретинальных сосудов на фоне приема ресвератрола в суточной дозе 25 мг/кг. Другие авторы на фоне введения крысам ресвератрола в дозе от 20 до 30 мг/кг установили снижение степени выраженности ишемического повреждения в виде сохранения структур сетчатки, уменьшения числа апоптотических клеток, отсутствия снижения амплитуды а- и b-волн на скотопической электроретинограмме (ЭРГ) [14–17]. Y. Kim и соавт. [17] показали в эксперименте, что пероральный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг в течение одного месяца уменьшает нейрональный апоптоз и уровень Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы-II в сетчатке крыс со стрептозотоциновым диабетом.

С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимического анализа у крыс с ретинальной ишемией на фоне интравитреального введения 5 μL ресвератрола выявлено снижение в тканях сетчатки уровня матриксной металлопротеиназы-9 (основного фермента, участвующего в деградации внеклеточного матрикса) и синтеза оксида азота, а также повышение концентрации гемоксигеназы-1 (фермента, предупреждающего повреждение митохондрий) [15].

Ретинопротекторные свойства ресвератрола доказаны в ряде экспериментальных исследований на основании определения факторов каспазозависимого и митохондриального путей апоптоза и оценки гибели ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в раннем постишемическом периоде (от 3 до 14 дней) [18–21]. Имеются сведения о выраженном нейропротекторном эффекте ресвератрола при ретинальной ИР у мышей в эксперименте, что проявлялось подавлением ВАХ-каспазы-3-зависимого пути апоптоза ГКС и снижением концентрации маркеров окислительного стресса в тканях сетчатки [18, 22].

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилась оценка воздействия антиоксиданта ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения сетчатки при ретинальной ИР, индуцированной введением эндотелина-1 (ЭТ-1) в эксперименте у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar со средней массой 200–250 г. Возраст животных составлял от 3 до 5 мес. Данное исследование выполнено в соответствии с руководством по уходу и использованию лабораторных животных [23]. Основные правила содержания и ухода соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Санитарным правилам по содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденным МЗ СССР 06.07.73, приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 и положениям Хельсинкской декларации. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «МНИИГБ им. Гельмгольца» Минздрава России 26.02.2014, протокол № 23/3.

Животные находились при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. Все инвазивные вмешательства проводились при сочетании общей анестезии по стандартной схеме из расчета внутривенного введения дозы вещества по массе тела, принятой в лабора-

торной практике для работы с крысами, и местной анестезии 0,4 % раствором оксибупрокаина (инокаин).

На первом этапе работы все животные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 30 intactных крыс (30 глаз), во 2-ю группу — 30 крыс (30 глаз), которые ежедневно получали ресвератрол с питьевой водой в течение 30 сут в дозе 20 мг/кг, предложенной ранее в других исследованиях [16, 17]. Ресвератрол в виде порошка для перорального применения растворяли в 20 мл питьевой воды до рабочей концентрации и давали крысам согласно рекомендуемым способам и объемам введения лекарственных средств с учетом анатомических и физиологических особенностей лабораторных животных [24].

На втором этапе исследования животные 1-й группы были разделены на две подгруппы. В основную подгруппу вошли 20 животных (20 глаз), которым проводилось моделирование ретинальной ИР с помощью одностороннего субконъюнктивального введения 0,2 мл раствора эндотелина-1 (ЭТ-1) в концентрации 4×10^{-6} моль/л (М) в фосфатном буфере 0,05 М, pH = 7,4 по предложенному нами методу [12]. Контрольную подгруппу составили 10 intactных крыс (20 глаз).

Животным 2-й группы, получавшим ежедневно ресвератрол в течение месяца до ИР, также осуществляли моделирование односторонней ИР сетчатки путем субконъюнктивального введения ЭТ-1. После моделирования ИР животные этой группы продолжали получать антиоксидант до момента эвтаназии.

Исследование повреждения переднего отрезка глаза проводили с помощью бинокулярной лупы. Выраженность реакции переднего отрезка оценивали по шкале в условных баллах по 5 критериям (табл. 1). Регистрировали общий балл (число признаков поражения роговицы, передней камеры и радужки) и средний балл — как отношение общего балла к числу глаз с ИР в группе.

Критериями исключения из эксперимента явились: отслойка сетчатки, эндофтальмит, гипопион и цилиохориоидальная отслойка, возникшие в постишемическом периоде.

Третий этап включал оценку состояния переднего отрезка глаза, ультразвуковое исследование глаза и орбиты в В-режиме, лабораторные и морфологические исследования биоматериала после эвтаназии животных.

Энуклеацию глазного яблока у крыс для проведения лабораторных и патогистологических исследований осуществляли через 3 дня (16 глаз), 7 дней (16 глаз) и 30 сут (18 глаз) после ИР.

Материалом для лабораторных исследований служили гомогенаты тканей комплекса (ТК) «сетчатка — хориоидея» крыс. Выделенные ТК «сетчатка — хориоидея» промывали в охлажденном фосфатно-солевом буфере (ФСБ) 0,01 моль/л (pH 7,0–7,2). ТК массой 0,1 мг помещали в микропробирку с 900 мкл среды для гомогенизации, содержащей 100 мкл коктейля ингибиторов протеаз (SIGMA-ALDRICH®, США) и 800 мкл ФСБ 0,01 моль/л, pH 7,0–7,2. Использовали гомогенизатор Silent Crusher S (Heidolph, Швейцария) со специальной насадкой Homogenizer tool 3F (Heidolph, Швейцария) для работы с микрообъемами тканевых образцов повторяющимися циклами. Каждый цикл включал два последовательных этапа. На первом этапе ТК гомогенизировали однократно 30 с при 37000 rpm с последующим охлаждением в течение 30 с. На втором этапе ТК гомогенизировали 10 с при 75000 rpm, 30–40 с охлаждали, процесс на этом этапе повторяли 4 раза. Оптимальная длительность обработки пробы повторяющимися циклами составляла 15 мин. Полученный гомогенат центрифугировали в течение 10 мин

Таблица 1. Показатели выраженности повреждения переднего отрезка глаза у крыс после ИР
Table 1. Signs of damage of anterior segment of the eye in rats after ischemia/reperfusion

Признак Signs	Степень выраженности Degree of severity	Баллы Points
Светобоязнь и блефароспазм Photophobia and blepharospasm	Отсутствует Absent	0
	Присутствует Present	1
Отек роговицы Corneal edema	Отсутствует Absent	0
	Слабовыраженный (неравномерный частичный отек, преимущественно эпителиальный) Light (nonuniform local edema, mostly epithelial)	1
	Умеренный (равномерный отек всей роговицы, преимущественно эпителиальный) Moderate (uniform edema of all cornea, mostly epithelial)	2
	Выраженный (диффузный с вовлечением стромы) Sevier (diffuse with stroma involvement)	3
	Резко выраженный («фарфоровое стекло») Pronounced (“porcelain glass”)	4
Отек радужки Iris edema	Отсутствует Absent	0
	Слабовыраженный (сглаженный рельеф, незначительное расширение сосудов) Light (smoothed relief, small vasodilation)	1
	Умеренный (сильно сглажен рельеф, расширение сосудов) Moderate (very smoothed relief, vasodilation)	2
	Выраженный (рельеф практически отсутствует, сосуды значительно расширены) Pronounced (relief almost absent, significant vasodilation)	3
Кровь в передней камере Blood in anterior chamber	Отсутствует Absent	0
	До 1/3 объема Up to 1/3 of the volume	1
	До 2/3 объема Up to 2/3 of the volume	2
	Вся передняя камера All anterior chamber	3
Неоваскуляризация роговицы Corneal neovascularization	Отсутствует Absent	0
	Умеренная (поверхностная или глубокая неоваскуляризация меньше 3/4 площади роговицы) Moderate (superficial or deep neovascularization less then 3/4 of corneal square)	1
	Выраженная (поверхностная и/или глубокая больше 3/4 площади роговицы) Pronounced (superficial and/or deep neovascularization more then 3/4 of corneal square)	2

при 2,9 тыс об/мин, отбирали надосадочную жидкость и аликвотировали в микропробирки Eppendorf, образцы хранили при температуре минус 70 °С до проведения исследования.

Количественное определение нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нервов (NGF), моноцитарного хемоаттрактантного протеина–1 (MCP-1), факторов митохондриального (BAX/BCL-2) и внешнего пути апоптоза (sFas/FasL) в ТК «сетчатка — хориодея» осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностических тест-систем, разработанных Cloud-Clone Corp. (США), произведенных USCN Life Science Inc. (КНР) и специально предназначенных для исследований биологического материала крысы. Всю процедуру анализа выполняли по протоколу согласно прилагаемым методическим указаниям фирмы-изготовителя USCN Life Science Inc. Учет результатов проводили при помощи спектрофотометра для микропланшета Labsystems Multiskan® PLUS (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Содержание NGF в исследуемых образцах, факторов — регуляторов апоптоза (sFas, FasL, BAX, BCL-2) выражали в

пикограммах (пкг) на 1 мл жидкости; концентрацию MCP-1, BDNF выражали в нанограммах (нг) на 1 мл жидкости.

Для проведения патогистологических исследований энуклеированные глаза фиксировали в растворе Боуэна. После макроскопического исследования вырезали колодку глазного яблока, которую обезжизивали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 0,5–1,5 мкм готовили на микротоме Leica RM 2235 (Германия) и окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты исследовали и фотографировали с помощью светового микроскопа на микросистеме Leica (Германия) при увеличении 40, 100, 200, 400.

Статистический анализ выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 (Stat. Soft. Inc, США). Для оценки статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента и тест Манна — Уитни. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех животных через несколько секунд после введения ЭТ-1 наблюдалось побледнение конъюнктивы и исчезновение рефлекса с глазного дна (фаза ишемии),

что подтверждалось при внешнем объективном осмотре и офтальмоскопии. Нормальная окраска конъюнктивы восстанавливалась через 1–1,5 часа (фаза реперфузии).

Через 3 сут клиническая картина ишемического повреждения характеризовалась следующими симптомами: слабовыраженный отек роговицы, кератопатия и светобоязнь. У 8 (40 %) из 20 животных в 1-й группе и у 9 (30 %) из 30 животных во 2-й группе отмечалась гифема. Средний показатель выраженности повреждения переднего отдела глаза в 1-й и 2-й группах составил 2,5 и 1,6 балла соответственно (табл. 2).

Через 7 сут в обеих группах наблюдалось уменьшение уровня гифемы и отека роговицы. Светобоязнь исчезла у 10 (71 %) из 14 животных 1-й группы и у 13 (65 %) из 20 животных во 2-й группе. Средний балл повреждения переднего отдела глаза в 1-й и 2-й группах составил 1,8 и 1,6 соответственно.

Через 30 сут в 1-й группе умеренный отек роговицы на фоне почти полного рассасывания гифемы в передней камере наблюдался у 4 (50 %) из 8 крыс, у 3 (38 %) визуализировались единичные новообразованные сосуды роговицы и у одного (12 %) животного — выраженный отек роговицы с вовлечением ее стромы и неоваскуляризацией. Во 2-й группе у 2 (20 %) отмечен умеренный отек роговицы. Остатки крови в передней камере определялись у одного животного. Средний показатель выраженности повреждения переднего отдела глаза в 1-й и 2-й группах составил 1,7 и 0,7 балла соответственно (табл. 2).

Анализ результатов инструментального исследования переднего отдела глаза у крыс показал, что применение ресвератрола в суточной дозе 20 мг/кг способствовало снижению выраженности или исчезновению таких симптомов, как отек роговицы и гифема, в раннем постишемическом периоде (3 сут). В отдаленном постишемическом периоде отмечалось снижение частоты и выраженности неоваскуляризации роговицы у животных, получавших 20 мг/кг ресвератрола, что согласуется с данными J. Ниа и соавт. [25], которые подтвердили его антиангиогенные свойства в эксперименте на мышах.

Анализ результатов лабораторного исследования через 3 сут показал статистически достоверное повышение концентрации показателей системы BAX/BCL-2 в ТК (достоверно выраженный рост антиапоптотического белка BCL-2 в среднем на 167 %, $p < 0,05$) с максимальным его увеличением через 30 сут (табл. 3). Со стороны другой системы апоптоза (sFas/APO-1/FasL) статистически достоверные изменения регистрировали через 7 сут, отмечали увеличение по сравнению с контролем sFas в среднем на 141 % ($p < 0,05$), FasL — на 550 % ($p < 0,001$).

Эти данные указывают на то, что при индукции вазоспазма апоптоз в тканях оболочек глаза протекает более активно по внутреннему BAX/BCL-2 пути через регуляцию проницаемости митохондриальных мембран с вовлечением факторов внешнего пути апоптоза (sFas/APO-1/FasL).

Анализ результатов исследования маркера воспаления (MCP-1) выявил статистически достоверное увеличение его в ТК ($p < 0,05$) через 3 сут после ретинальной ИР. Результаты исследования концентрации нейротрофических факторов через 3 сут после ИР выявили статистически достоверное снижение уровня NGF в ТК ($p < 0,001$). Через 7 сут отмечали достоверное увеличение в ТК концентрации нейротрофических факторов NGF и BDNF в 5 и 26 раз соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Увеличение концентрации маркеров внешнего пути апоптоза sFas/FasL, MCP-1, BDNF и NGF в ТК «сетчатка — хориоидея» через 7 сут после ишемии указывает на усиление процессов апоптоза и воспалительной реакции одновременно с активацией защитных нейропротекторных механизмов в этот период. Через 30 сут значения показателей NGF и BDNF оставались выше нормы (табл. 3).

Таким образом, лабораторные тесты показали наличие выраженного апоптоза, воспалительных и нейротрофических изменений в тканях глаза в раннем и позднем постишемическом периоде при ретинальной ИР у крыс в эксперименте.

У животных 2-й группы применение ресвератрола способствовало снижению уровня BCL-2 через 3 сут ($p < 0,001$) и BAX на 75,6 % ($p < 0,001$) (табл. 3) в тканях глаза

Таблица 2. Оценка повреждения переднего отдела глаза у крыс после моделирования ишемии-реперфузии
Table 2. Assessment of the damage of anterior segment of the eye in rats after ischemia/reperfusion

Признаки Signs	Через 3 сут In 3 days		Через 7 сут In 7 days		Через 30 сут In 30 days	
	1-я группа 1 group n = 20	2-я группа 2 group n = 30	1-я группа 1 group n = 14	2-я группа 2 group n = 20	1-я группа 1 group n = 8	2-я группа 2 group n = 10
Светобоязнь и блефароспазм Photophobia and blepharospasm	16	20	4	7	2	0
Отек роговицы Corneal edema	15	12	8	12	4	2
Отек радужки Iris edema	12	8	4	3	2	1
Кровь в передней камере Blood in anterior chamber	8	9	8	9	2	1
Неоваскуляризация роговицы Corneal neovascularization	0	0	1	1	4	3
Общий балл Total score	51	49	25	32	14	7
Средний балл в группе Average score in the group	2,5	1,6	1,8	1,6	1,7	0,7

Примечание. n — число глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 3. Динамика концентрации факторов апоптоза, нейротрофических факторов и показателей повреждения нервной ткани в тканевом комплексе «сетчатка — хориоидея» при моделировании ретиальной ишемии-реперфузии глаза у животных
Table 3. Dynamics of concentration of the apoptotic factors and indices of neural tissues damage in complex of retina/choroid after retinal ischemia/reperfusion modeling

Показатель Parameter	Через 3 сут In 3 days		Через 7 сут In 7 days		Через 30 сут In 30 days		Контроль Control
	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group	1-я группа 1 group	2-я группа 2 group	
sFAS/APO-1	26,52 ± 12,19	23,26 ± 6,43	75,03 ± 33,4°	64,23 ± 16,6	68,45 ± 28,77°	55,65 ± 27,91	31,1 ± 3,9
FasL	12,52 ± 2,33	12,59 ± 2,5	126,39 ± 53,9°	93,23 ± 14,04	80,06 ± 50,34°	86,06 ± 20,22	19,33 ± 1,77
BAX	89,82 ± 7,04	94,65 ± 11,28	616,03 ± 298,67°	312,41 ± 24,32	452,37 ± 295,8°	110,29 ± 22,39*	84,35 ± 2,11
BCL-2	463,29 ± 32,5°	393,74 ± 6,81*	745,95 ± 136,64°	498,1 ± 43,88**	776,61 ± 273,13°	718,98 ± 440,18	276,01 ± 28,06
NGF	166,17 ± 82,12°	225,50 ± 67,97	2540,63 ± 1206,65°	2133,3 ± 806,7	1007,09 ± 459,4°	859,5 ± 525,4	488,83 ± 37,93
BDNF	0,28 ± 0,03	0,29 ± 0,017	7,96 ± 4,16°	3,12 ± 0,97	2,36 ± 1,36°	1,68 ± 1,34	0,30 ± 0,012
MCP-1	0,317 ± 0,005°	0,303 ± 0,004**	1,73 ± 1,05°	0,011 ± 0,004**	0,75 ± 0,43°	0,013 ± 0,005*	0,30 ± 0,002

Примечание. * — достоверно относительно показателей в 1-й группе, $p < 0,001$; ** — достоверно относительно показателей в подгруппе 1Б, $p < 0,05$; ° — достоверно относительно показателей контроля, $p < 0,001$; °° — достоверно относительно показателей контроля, $p < 0,05$; °°° — достоверно относительно показателей контроля, $p < 0,01$.

Note. * — significant as compared to 1 group, $p < 0.001$; ** — significant as compared to 1 B subgroup, $p < 0.05$; ° — significant as compared to the control, $p < 0.001$; °° — significant as compared to the control, $p < 0.05$; °°° — significant as compared to the control, $p < 0.01$.

через 30 сут. В течение всего периода наблюдения отмечали статистически достоверное снижение концентрации маркера воспаления MCP-1 в ТК у животных 2-й группы по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Как видно из таблицы 3, в динамике отмечалось статистически достоверное снижение уровня факторов апоптоза, воспалительных и нейротрофических изменений в комплексе «сетчатка — хориоидея» у животных, получавших ресвератрол ежедневно в течение длительного времени.

Анализ результатов патогистологического исследования оболочек глаза животных, подвергшихся ИР вследствие субконъюнктивального введения ЭТ-1, показал, что через 3 сут размер глазного яблока был в пределах нормы (по данным В-сканирования), у всех животных отмечался отек роговицы, в 66 % случаев наблюдали инфильтрацию роговицы лимфоцитами и пропотевание крови в переднюю

камеру. Обращало на себя внимание наличие преретиального кровоизлияния у всех животных, отека сетчатки, преимущественно за счет внутреннего плексиформного слоя и слоя нервных волокон (рис. 1, А), визуализировался спазм стенок центральной артерии сетчатки (ЦАС) с сохранением ее просвета и окклюзия сосудов мелкого калибра (рис. 1, Б).

Через 7 сут после ИР особенности патогистологической картины включали начальные признаки резорбции гемофтальма на поверхности сетчатки, что проявлялось скоплением детрита из разрушенных гемолизированных эритроцитов и множественных гемосидерофагов. Отмечали увеличение числа эндотелиальных клеток (гиперплазию) в сосудистой стенке ЦАС и ориентацию их ядер перпендикулярно просвету сосуда (признаки длительно сохраняющегося спазма) (рис. 2).

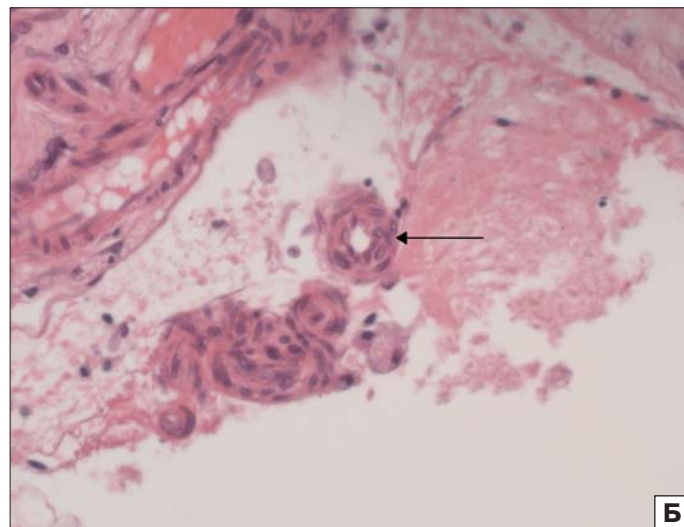
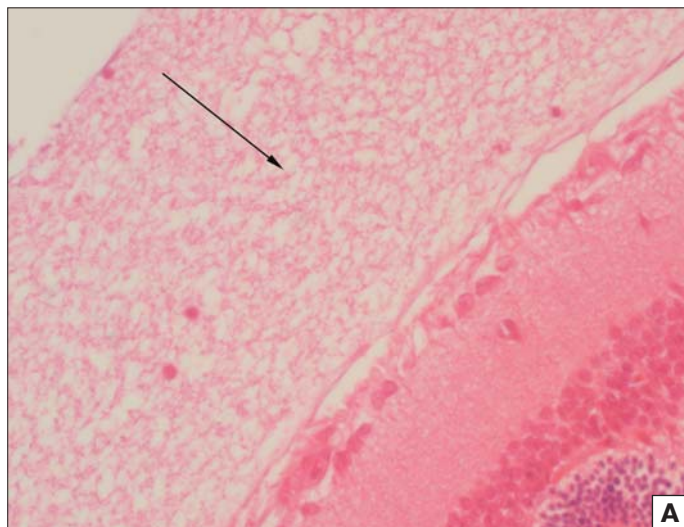


Рис. 1. Патогистологическая картина ткани сетчатки через 3 дня после ретиальной ишемии (1-я группа). А — остатки фибринозно-геморрагического детрита в зоне преретиального кровоизлияния (стрелка), отек сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б — спазм центральной артерии сетчатки (ЦАС) с сужением просвета сосуда (стрелка) и полным закрытием просвета сосудов малого калибра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Histological examination of the retina at day 3 after retinal ischemia (Group 1). А — fibrin and hemorrhagic debris in vitreous hemorrhage zone (arrow), retinal edema. H & E. $\times 200$; Б — spasm of central retinal artery (CRA) with constriction of the lumen (arrow). Occlusion of lumen in the vessels of smaller diameter. H & E. $\times 200$

Через 30 сут у животных 1-й группы наблюдалось утолщение хориоидеи и присутствие в ней большого количества пролиферирующих фибробластов и множества новообразованных сосудов. У 4 (50 %) животных дифференцировать слои сетчатки не представлялось возможным из-за инфильтрации ее лимфоцитами, эритроцитами и замещением сетчатки глиальной тканью с утратой нейрональных структур (рис. 3).

Таким образом, ретиальная ИР при субконъюнктивальном введении ЭТ-1 сопровождается поражением как наружных слоев сетчатки, так и выраженными структурными изменениями внутренних слоев к концу периода наблюдения (через 30 сут), что связано с микроциркуляторными нарушениями в системе ретинальных сосудов.

Особенностями патогистологической картины сетчатки через 3 сут после ишемии у животных 2-й группы, получавших ресвератрол, являлись менее выраженный отек внутреннего плексиформного слоя, наличие участков полностью сохранной сетчатки рядом с участками апоптоза ганглиозного слоя. Через 7 сут после ишемии у животных с гемофтальмом наблюдалась его макрофагальная резорбция. Выраженность отека внутреннего плексиформного слоя уменьшилась. Кроме того, в этот период отсутствовали признаки спазма артерий и гиперплазии эндотелиальных клеток сосудистой стенки. В поврежденных участках сетчатки отмечалось уменьшение числа клеток внутреннего ядерного слоя до 4–7 рядов с сохранным (рис. 4) или частично разрушенным слоем фоторецепторов. Через 30 сут исследование сетчатки показало наличие участков с неизмененными наружным и внутренним ядерными слоями и четко визуализирующимся слоем колбочек и палочек (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании для изучения влияния ресвератрола на нейротрофические и структурные изменения тканей при ретиальной ишемии была использована разработанная нами экспериментальная модель с субконъюнктивальным

введением ЭТ-1. В отличие от ранее представленного метода моделирования ИР сетчатки [26] с использованием субконъюнктивального введения крысам 0,3 мл 4×10^{-5} М ЭТ-1, предложенный нами способ предусматривает уменьшение концентрации ЭТ-1 в 10 раз и объема вводимого препарата на 30 %. Это снижает риск возможного системного влияния ЭТ-1 и делает исследование более экономичным при сохранении эффективности модели ИР [12]. Данная модель сопровождается поражением не только наружных слоев сетчатки (наружный ядерный и плексиформный слои), но и выраженными структурными изменениями внутренних слоев в поздний постишемический период (через 30 сут), что связано с микроциркуляторными нарушениями в системе ретинальных сосудов [1]. В нашем экспериментальном исследовании установлены лабораторные маркеры ишемического повреждения тканей глаза в раннем постишемическом периоде: увеличение факторов апоптоза BAX и BCL-2, повышение концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) в комплексе «сетчатка — хориоидея», свидетельствующие о выраженной активации клеточного апоптоза и воспалительной реакции в оболочках глаза. Кроме того, нами впервые определены максимальные уровни факторов апоптоза (BAX/BCL-2, sFas/FasL), маркеров воспаления (MCP-1) в позднем постишемическом периоде при ретиальной ИР в эксперименте. Выявленные изменения свидетельствуют о воспроизводимости представленного метода моделирования регионарной ИР и возможности его применения для изучения механизма поражения ретинальных клеток, а также оценки эффективности способов коррекции постишемических изменений.

Большинство морфологических и иммуногистохимических исследований в эксперименте на животных *in vivo* при моделировании ретиальной ишемии подтверждают антиапоптотический эффект ресвератрола и его влияние на целый ряд метаболических процессов, нейротрофические и структурные изменения в сетчатке [15–18, 24].

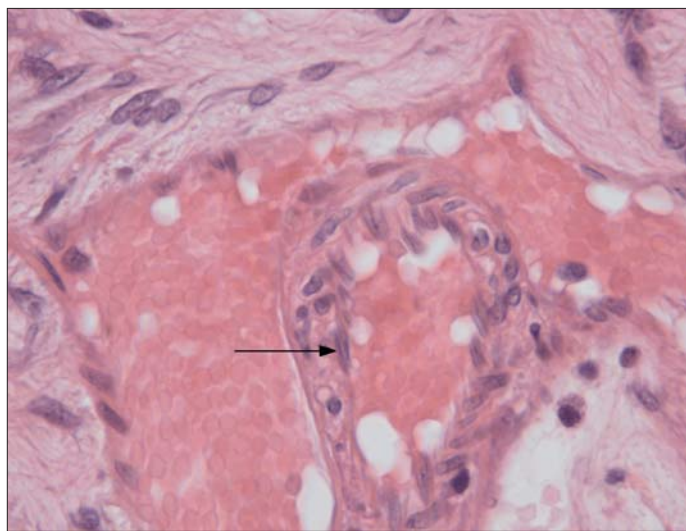


Рис. 2. Патогистологическая картина ткани сетчатки через 7 дней после ишемии (1-я группа). Спазм ЦАС с сохранением просвета, перпендикулярная ориентация ядер эндотелиальных клеток (стрелка), пролиферация клеток сосудистой стенки. Кровоизлияние вокруг ЦАС. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Histological examination of the retina at day 7 after retinal ischemia (Group 1). Spasm of CRA with opened lumen. Endothelial cells are perpendicularly oriented (arrow), endothelial cell hyperplasia. Hemorrhage is visible around CRA. H & E. $\times 400$

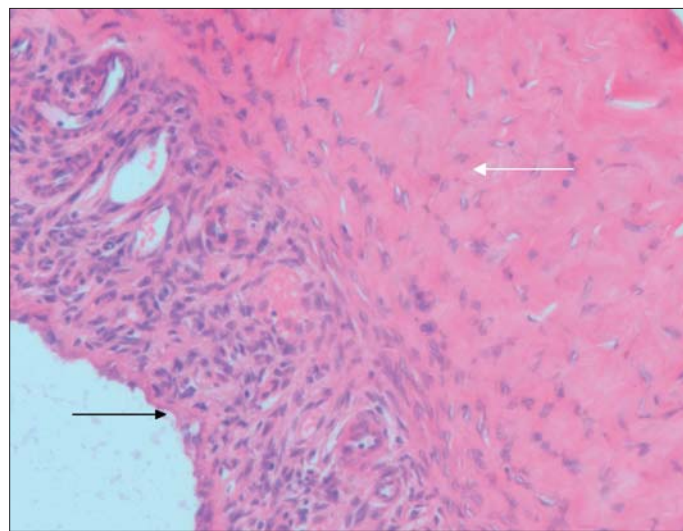


Рис. 3. Патогистологическая картина тканей сетчатки через 30 сут после ишемии (1-я группа). Субатрофия сетчатки (черная стрелка), выраженные фиброзные изменения хориоидеи и пролиферация сосудов (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Histological examination of the retina at day 30 after retinal ischemia (Group 1). Subatrophy of retina (black arrow). Choroidal tissue is greatly changed. Fibrous tissue growth and proliferation of vessels (white arrow). H & E. $\times 200$

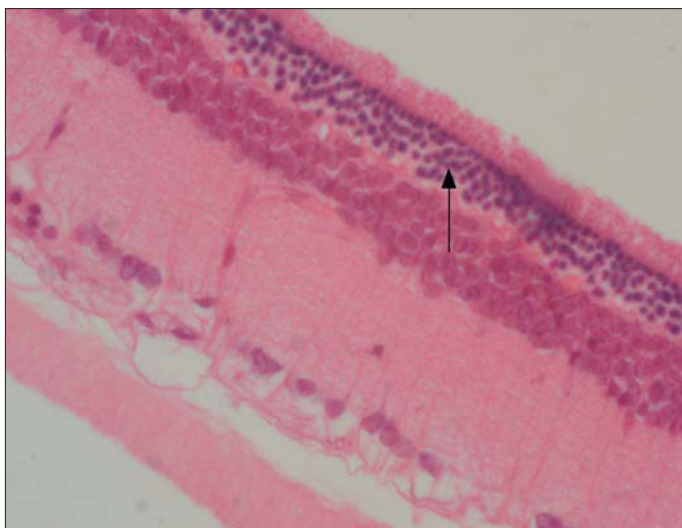


Рис. 4. Патогистологическая картина тканей сетчатки у животных через 7 сут после ретиальной ишемии (2-я группа). Уменьшение числа рядов наружного ядерного слоя (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Histological examination of the retina at day 7 after retinal ischemia (Group 2). Reduced number cells in outer nuclear layer (arrow). H & E. $\times 200$

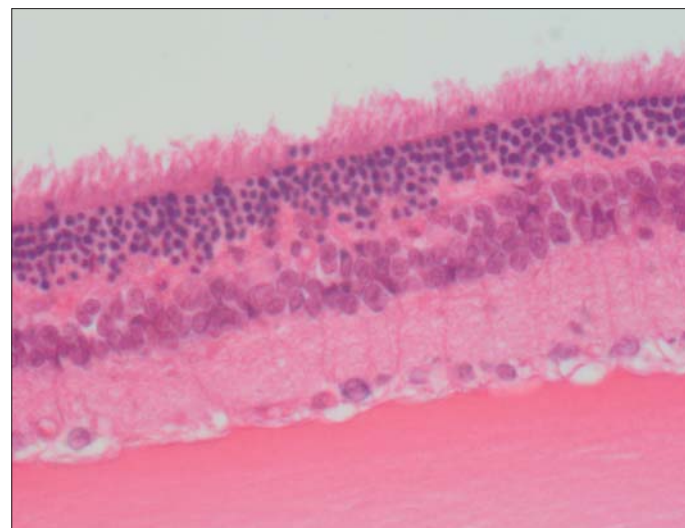


Рис. 5. Патогистологическая картина тканей сетчатки через 30 сут после ретиальной ишемии (2-я группа). Участок сохранной сетчатки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of the retina at day 30 after retinal ischemia (Group 2). Zone of normal retina. H & E. $\times 200$

В недавнем исследовании J. Luo и соавт. [19] показано снижение BAX/BCL-2 и сохранность ГКС у мышей линии C57BL/6J при интравитреальном введении 100 μM ресвератрола за сутки до экспериментальной ИР сетчатки. Кроме того, авторы установили, что под влиянием ресвератрола в ретиальной ткани увеличивается уровень белка сиртуина SIRT1, который играет ведущую роль в регуляции клеточного гомеостаза, контролируя ряд важнейших процессов: транскрипцию генов, клеточную дифференцировку, стресс-ответ, воспаление и апоптоз. По мнению авторов, активация SIRT1 и подавление митохондриального пути апоптоза ГКС под влиянием ресвератрола указывают на его выраженный нейропротекторный эффект. Аналогичные результаты получены Н. Seong и соавт. [20], которые в эксперименте на мышцах C57BL/6J продемонстрировали снижение гибели нейрональных клеток сетчатки и уменьшение экспрессии каспазы-3 и каспазы-8 (активаторов молекулярного каскада апоптоза) в раннем постишемическом периоде при интравитреальном введении ресвератрола.

Помимо снижения факторов апоптоза, результаты нашего исследования продемонстрировали достоверное уменьшение воспалительных и нейротрофических изменений в комплексе «сетчатка — хориоидея» у животных 2-й группы, получавших ежедневно ресвератрол в течение длительного времени. Данные патогистологических исследований подтвердили нейропротекторные свойства ресвератрола в суточной дозе 20 мг/кг. Отмечалось уменьшение выраженности признаков ишемического повреждения и интенсивности воспалительной реакции, клеточной лимфоцитарной реакции в хориоиде, апоптоза ганглиозных клеток в ранний постишемический период, сохранение участков с интактными ядерными слоями и слоем палочек и колбочек в позднем постишемическом периоде. У животных, получавших ресвератрол в течение длительного времени (более месяца), при патогистологическом исследовании оболочек глаза установлено наличие интактных участков сетчатки с сохранными ганглиозным и фоторецепторным слоями.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте *in vivo* установлены ретинопротекторные, нейропротекторные и противовоспалительные свойства ресвератрола на основании снижения концентрации факторов внешнего и внутреннего путей апоптоза, маркеров воспаления и увеличения уровня нейротрофических факторов в сетчатке при ретиальной ИР.

2. Выявленное уменьшение апоптоза ганглиозных клеток, атрофии фоторецепторного слоя и сохранение клеток ядерных слоев при морфологическом исследовании сетчатки у крыс *in vivo* на фоне длительного приема ресвератрола (1–2 мес) подтверждает его ретино- и нейропротекторные свойства.

3. Экспериментальное обоснование нейропротекторных свойств ресвератрола является основанием для его последующего применения в клинической практике в комплексном лечении заболеваний сетчатки и зрительного нерва.

Литература/References

1. Киселева Т.Н., Чудин А.В. Экспериментальное моделирование ишемического поражения глаза. Вестник РАМН. 2014; (11–12): 97–103. [Kiseleva T.N., Chudin A.V. Experimental modeling of ischemic injury of the eye. Vestnik RAMN. 2014; (11–12): 97–103 (In Russian)].
2. Janáky M., Grösz A., Tóth E., Benedek K., Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human. ERG Documenta Ophthalmologica. 2007; 114 (1): 45–51. doi: 10.1007/s10633-006-9038-5
3. Oku H., Fukuhara M., Kurimoto T., et al. Endothelin-1 (ET-1) is increased in rat retina after crushing optic nerve. Current Eye Research. 2008; 33 (7): 611–20. https://doi.org/10.1080/02713680802213614
4. Tinjust D., Kergoat H., Lovasik J. Neuroretinal function during mild systemic hypoxia. Aviation, Space, and Environmental Medicine. 2002; 73 (12): 1189–94. PMID: 12498547
5. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. The journal of pathology. 2000 Feb; 90 (3): 255–66. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.
6. Гундорова Р.А., Швецова Н.Е., Иванов А.Н. и др. Модель ишемии сетчатки: клиничко-функциональное и гистологическое исследование. Вестник офтальмологии. 2008; 73 (3): 18–23. [Gundorova R.A., Shvecova N.E., Ivanov A.N., et al. Model of retinal ischemia: clinical-functional and histological examination. Vestnik oftal'mologii. 2008; 73 (3): 18–23 (In Russian)].
7. Каламкаргов Г.Р., Цапенко И.В., Зуева М.В. и др. Экспериментальная модель острой ишемии сетчатки глаза у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; (6): 634–8. [Kalamkarov G.R., Tsapenko I.V., Zueva M.V., et al. Experimental model of acute retinal ischemia in rats. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008; (6): 634–8 (In Russian)].

- ko I.V., Zueva M.V., et al. An experimental model of acute retinal ischemia in rats. *Bjulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008; 6: 634–8 (In Russian)].
8. Steele E. C., Guo Q., Namura S. Filamentous middle cerebral artery occlusion causes ischemic damage to retina in mice. *Stroke*. 2008; 39 (7): 2099–104. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.504357>
 9. Ueda K., Makahara T., Hoshino M., Mori A., Sakamoto K. Retinal blood vessels are damaged in rat model of NMDA-induced retinal degeneration. *Neuroscience Letters*. 2010; 485 (1): 55–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.08.061>
 10. Joachim S. C., Wax M. B., Boehm N., et al. Up-regulation of antibody response to heat shock proteins and tissue antigens in an ocular ischemia model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011 May; 52 (6): 3468–74. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5763>
 11. Liu Y., Song X., Zhang D., et al. Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *British journal of nutrition*. 2012 Jul; 108 (1): 16–27. <https://doi.org/10.1017/S000711451100523X>
 12. Киселева Т.Н., Чудин А.В., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Морфологические изменения в тканях сетчатки при регионарной ишемии-реперфузии в эксперименте in vivo. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167 (2): 250–7. [Kiseleva T.N., Chudin A.V., Khoroshilova-Maslova I.P., et al. Morphological changes in retinal tissues during regional ischemia — reperfusion in vivo in an experiment. *Bjulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019; 167 (2): 250–7 (In Russian)].
 13. Li C., Wang L., Huang K., Zheng L. Endoplasmic reticulum stress in retinal vascular degeneration: protective role of resveratrol. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012 May; 53 (6): 3241–9. [doi: 10.1167/iovs.11-8406](https://doi.org/10.1167/iovs.11-8406)
 14. Vin A.P., Hu H., Zhai Y., et al. Neuroprotective effect of resveratrol prophylaxis on experimental retinal ischemic injury. *Exp Eye Res*. 2013 Mar; 108: 72–5. [doi: 10.1016/j.exer.2012.11.022](https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.11.022)
 15. Liu X.Q., Wu B.J., Pan W.H., et al. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: the roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2013 Feb; 29 (1): 33–40. [doi: 10.1089/jop.2012.0141](https://doi.org/10.1089/jop.2012.0141)
 16. Huang W., Li G., Qiu J., Gonzalez P., Challa P. Protective effects of resveratrol in experimental retinal detachment. *PLoS One*. 2013 Sep; 8 (9): 725–35. [doi: 10.1371/journal.pone.0075735](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075735)
 17. Kim Y.H., Kim Y.S., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II activity in diabetic mouse retina. *Diabetes*. 2010 Jul; 59 (7): 1825–35. [doi: 10.2337/db09-1431](https://doi.org/10.2337/db09-1431)
 18. Luo H., Zhuang J., Hu P., et al. Resveratrol delays retinal ganglion cell loss and attenuates gliosis-related inflammation from ischemia-reperfusion injury. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2018; 59 (10): 3879–38. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-23806>
 19. Luo J., He T., Yang J., et al. SIRT1 is required for the neuroprotection of resveratrol on retinal ganglion cells after retinal ischemia-reperfusion injury in mice. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2020; 258 (2): 335–44. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04580>
 20. Seong H., Ryu J., Yoo W.S., Seo S.W. Resveratrol ameliorates retinal ischemia/reperfusion injury in C57BL/6J mice via down regulation of Caspase-3. *Current Eye Research*. 2017; 42 (4): 1–9. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1344713>
 21. Cao R., Ishida T., Fang Y., et al. Protection of the retinal ganglion cells: intravitreal injection of Resveratrol in mouse model of ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2020 March; 61:13. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.13>
 22. Pirhan D., Yuksel N., Emre E., Cengiz A., Kursat Yildiz D. Riluzole- and resveratrol-induced delay of retinal ganglion cell death in an experimental model of glaucoma. *Curr. Eye Res*. 2016; 41: 59–69. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1004719>
 23. Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research. 2016:10–35 Available at: http://www.arvo.org/About_ARVO/Policies/Statement_for_the_Use_of_Animals_in_Ophthalmic_and_Visual_Research/
 24. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Рюффер Ф.П. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8 (4): 207–17. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217> [Rybakova A.V., Makarova M.N., Kukharensko A.E., Vichare A.S., Rueffer F.R. Current Requirements for and Approaches to Dosing in Animal Studies. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2018; 8 (4): 207–17 (In Russian). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>]
 25. Hua J., Guerin K. I., Chen J., et al. Resveratrol inhibits pathological retinal revascularization in Vldlr(-/-) mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (5): 2809–16.
 26. Lau J., Dang M., Hockmann K., Ball A.K. Effects of acute delivery of endothelin-1 on retinal ganglion cell loss in the rat. *Exp. Eye Res*. 2006; 82 (1): 132–45. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.06.002>

Вклад авторов в работу: Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; А.В. Чудин — сбор данных и их интерпретация; Н.В. Балацкая — сбор данных и их интерпретация; А.И. Щипанова — сбор данных и их интерпретация; И.П. Хорошилова-Маслова — сбор данных и их интерпретация; М.С. Зайцев — написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации; А.М. Майбогин — сбор данных и их интерпретация; К.В. Луговкина — написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: T.N. Kiseleva — development of research concept and design, writing the article; A.V. Chudin — collection and analysis of the data; N.V. Balatskaya — collection and analysis of the data; A.I. Shchipanova — collection and analysis of the data; I.P. Khoroshilova-Maslova — collection and analysis of the data; M.S. Zaytsev — writing and final preparation for publication; A.M. Maybodin — collection and analysis of the data; K.V. Lugovkina — writing and final preparation for publication.

Поступила: 15.07.2020

Переработана: 25.08.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Originally received: 15.07.2020

Final revision: 25.08.2020

Accepted: 26.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований глаза

Наталья Владимировна Балацкая — канд. мед. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Александра Ивановна Щипанова — канд. биол. наук, начальник экспериментального научного центра

Инна Петровна Хорошилова-Маслова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии

Максим Сергеевич Зайцев — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований глаза

Артемий Михайлович Майбогин — врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований глаза

ГБУ МЗ Тюменской области «Областная больница № 4», ул. Республики, д. 78, г. Ишим, 627750, Россия

Антон Вячеславович Чудин — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением

Для контактов: Максим Сергеевич Зайцев, zaicev1549@yandex.ru

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

Tatyana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department

Natalya V. Balatskaja — Cand. of Med. Sci., head of the department of immunology and virology

Aleksandra I. Shchipanova — Cand. of Biol. Sci., head of the experimental scientific center

Inna P. Khoroshilova-Maslova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathological anatomy and histology

Maksim S. Zaytsev — junior researcher of ultrasound diagnostic department

Artemiy M. Maybodin — pathologist of department of pathological anatomy and histology

Kseniya V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department

Regional hospital № 4 of Tyumen region, 78, Respubliki St., Ishim, 627750, Russia

Anton V. Chudin — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmology department

Contact information: Maksim S. Zaytsev, zaicev1549@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57>



Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование)

В.В. Нероев¹, Е.В. Яни¹, Е.Н. Иомдина¹, И.П. Хорошилова-Маслова¹, В.А. Голикова¹ ✉, А.В. Кирюхин²

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

² Научно-технический центр АО «Елатомский приборный завод», ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390029, Россия

Цель работы — сравнительное клинико-морфологическое экспериментальное изучение эффективности лечения язв роговицы с помощью антибиотикотерапии и локального ультрафиолетового кросслинкинга с применением нового устройства «Кросскор». **Материал и методы.** Исследование выполнено на 15 кроликах (30 глаз) с моделью язвенного поражения роговицы, вызванного *Staphylococcus aureus*. Кролики были разделены на 3 группы по 5 особей (10 глаз): в 1-й группе локальный ультрафиолетовый А-диапазона (УФА) кросслинлинг (КЛ) роговицы проводился с помощью устройства «Кросскор» (3 процедуры по 5, 6 и 6 мин соответственно с интервалом в 3 дня); во 2-й группе КЛ сочетали с антибактериальным (АБ) лечением: 4 раза в сутки инстилляцией тобрамицина 0,3 % и мази офлоксацин 3 мг/г в течение 14 дней. В контрольной группе применяли только АБ-лечение. Динамику воспаления, интенсивности помутнения и размера язвенного дефекта роговицы оценивали с помощью биомикроскопии, флюоресциновой пробы, фоторегистрации переднего отдела глаза и с использованием балльной системы. Морфологические изменения роговицы определяли с помощью световой микроскопии (Leica с цифровой камерой DFC 420 C). **Результаты.** В 1-й группе (КЛ) на 9-е сутки наблюдения отмечено полное заживление язвенного дефекта, во 2-й опытной группе (КЛ + АБ) его диаметр составил $1,6 \pm 0,5$ мм, в контрольной (АБ) — $1,9 \pm 0,3$ мм ($p < 0,05$). Суммарный балл оценки воспалительных изменений на 9-е сутки в 1-й группе — $0,8 \pm 1,3$, во 2-й — $3,6 \pm 0,8$, в группе контроля — $3,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). В 1-й группе на 9-е сутки во всех случаях сформировалось легкое помутнение роговицы (0–1 балл); во 2-й группе и в группе контроля в 90 % случаев в проекции язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение роговицы с васкуляризацией (3 балла). Морфологическое изучение глаз показало, что только в 1-й группе формировались бессосудистые рубцы с упорядоченным расположением фибрилл фиброзной ткани. **Заключение.** Показана существенно более высокая эффективность лечения язв роговицы методом локального УФА КЛ, проведенного с помощью устройства «Кросскор», чем антибиотикотерапии.

Ключевые слова: язва роговицы; кросслинлинг; антибактериальная терапия; заживление; световая микроскопия; рубцовая ткань

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Хорошилова-Маслова И.П., Голикова В.А., Кирюхин А.В. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 48–57. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57>

Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study)

Vladimir V. Neroev¹, Elena V. Yani¹, Elena N. Iomdina¹, Inna P. Khoroshilova-Maslova¹, Viktoriya A. Golikova¹ ✉, Anton V. Kiryukhin²

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

² Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, JSC, building B, 48, Vysokovoltная St., Ryazan, 390029, Russia
viktorydeva@gmail.com

Purpose: to compare the effectiveness of corneal ulcer treatment by antibiotic therapy and local ultraviolet crosslinking in a clinical and morphological experimental study using the new Crosscor device. **Material and methods.** The study was performed on 15 rabbits (30 eyes) with a model of corneal ulceration caused by *Staphylococcus aureus*. Rabbits were divided into 3 groups of 5 specimens each (10 eyes). Group 1 received local ultraviolet A range (UVA) crosslinking (CL) of the cornea using the Crosscor device (3 procedures lasting 5, 6 and 6 minutes each were given with intervals of three days). In group 2, CL was combined with antibacterial treatment (AB): instillations of tobramycin 0.3 % and ofloxacin ointment 3 mg / g were given 4 times a day for 14 days. In the control group, only AB treatment was given. The dynamics of inflammation, the intensity of turbidity and the size of the corneal ulcer were evaluated using biomicroscopy, fluorescein test, photoregistration of the anterior part of the eye, and according to a point system. Morphological changes in the cornea were determined using light microscopy (Leica with a DFC 420C digital camera). **Results.** In group 1 (CL) complete healing of the ulcer defect was noted on the 9th day of observation; in group 2 (CL + AB), the diameter of the corneal ulcer was reduced to 1.6 ± 0.5 mm, in the control group (AB) it was reduced to 1.9 ± 0.3 mm ($p < 0.05$). The total score of inflammatory changes on day 9 in the 1st group was 0.8 ± 1.3 , in the 2nd group, 3.6 ± 0.8 , and in the control group, 3.7 ± 0.4 ($p < 0.05$). On day 9, in all cases of the 1st group, a slight clouding of the cornea was formed (0–1 point); in the 2nd group and in the control group in 90 % of cases a rough clouding of the cornea with vascularization was formed (3 points). Morphological examination of the eyes showed that only in the 1st group avascular scars with an ordered arrangement of fibrous tissue fibrils were formed. **Conclusion.** The data obtained indicate a significantly higher efficiency of corneal ulcer treatment by local UVA crosslinking using Crosscor as compared with antibiotic therapy.

Keywords: corneal ulcer; crosslinking; antibiotic therapy; healing; light microscopy; scar tissue

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.

For citation: Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., Khoroshilova-Maslova I.P., Golikova V.A., A.V. Kiryukhin A.V. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (4): 48-57 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57>

Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов антибактериального действия, как в России, так и за рубежом [1, 2].

Как известно, высокий процент неудовлетворительных исходов консервативного лечения бактериальных язв роговицы обусловлен главным образом трудностью выбора адекватной антибактериальной терапии или индивидуальной антибиотикорезистентностью пациента. В тех случаях, когда язвы роговицы длительно не реагируют на консервативную терапию, в последние годы предлагается использовать альтернативный метод лечения — кросслинкинг роговичного коллагена, который демонстрирует хорошие результаты [3, 4]. Роговичный кросслинкинг, разработанный G. Wollensak и соавт. [5] для лечения кератоконуса, в настоящее время занимает ведущее место среди нехирургических способов лечения кератэктазий различного генеза [6].

В последнее время показания к корнеальному кроссликингу расширяются. Этот подход применяется при эктазиях роговицы после эксимер-лазерной кераторефракционной хирургии [7], при буллезной кератопатии [8], а также язвенных поражениях роговицы, в том числе инфекционного характера [3, 9–11].

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 атомарного кислорода, стимулирующих поперечное сшивание коллагеновых структур. В результате лечебного фотохимического и фотофизического воздействия и образования поперечных швов строма уплотняется и становится прочнее, повышается ее протектическая устойчивость и прозрачность [12–15]. Данная неинвазивная технология характеризуется безопасностью для глубжележащих — внутренних структур глазного яблока: хрусталика, сетчатки и др., поскольку практически вся доза УФА поглощается рибофлавином в строме роговицы [16].

Установлено, что УФА и фотоактивированный рибофлавин обладают бактерицидным и бактериостатическим действием в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, это послужило основанием для применения УФА-кроссликинга при лечении кератитов бактериальной этиологии [17, 18].

Действительно, показано, что высокий индуцированный уровень оксидативного стресса — интенсивное

образование активных форм кислорода при УФА-кросслинkinge — необратимо разрушает ДНК и клеточные мембраны патогенных микроорганизмов, присутствующих в роговице, и останавливает их репликацию [19, 20]. Антимикробная эффективность УФА (365 нм) в комбинации с рибофлавином была выявлена *in vitro* в отношении бактерий и грибов, *Acanthamoeba* (цист и трофоцитов), а также *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* [20–26].

В 2013 г. О. Richotz и соавт. [27] в исследовании *in vitro* показали, что данная процедура уничтожает до 95 % патогенов роговицы. В связи с этим в последнее время появились публикации, описывающие успешное применение УФА-кросслинkingа для лечения язвенных поражений роговицы инфекционной этиологии [28].

Имеются также данные о том, что кросслинking роговичного коллагена подавляет воспалительные процессы и ноцицептивную активность роговичных нервов, за счет чего уменьшается боль и снижается риск васкуляризации роговицы [29]. В то же время считается, что кросслинking противопоказан при наличии в анамнезе заболевания, вызванного вирусом простого герпеса [30].

В настоящее время сообщают об эффективности лечения как бактериальных, так и грибковых и акантамбных кератитов с помощью ускоренного кросслинkingа — PASC-CXL (PhotoActivated Chromophore for infectious Keratitis), в котором фотоактивированный рибофлавин выступает в качестве дезинфицирующего средства, снижающего микробную нагрузку на поверхности и в передних слоях роговицы. В отличие от классического Дрезденского протокола лечения кератоконуса (мощность воздействия — 3,0 мВт/см², продолжительность — 30 мин), при PASC-CXL используется увеличенная мощность УФА-воздействия при более короткой его продолжительности: 18 мВт/см² в течение 5 мин, 30 мВт/см² в течение 3 мин или даже 36 мВт/см² в течение 2,5 мин. В некоторых работах показано, что эти режимы в комбинации с антибиотиками обеспечивают такое же лечебное действие, как и Дрезденский протокол [31–33]. Более того, К. Makdoui и соавт. [34] сообщили об успешном использовании PASC-CXL при бактериальном кератите без добавления антибиотикотерапии. Однако другие исследования, включавшие сравнительные клинические испытания PASC-CXL в сочетании с антимикробным лечением, показали такие же результаты, как и в группе контроля (только антимикробное лечение) в отношении времени заживления язв и корригированной остроты зрения [35–37]. В результате терапии бактериального кератита по протоколу PASC-CXL отмечен язвенный дефект большей ширины и длины, чем в группе антибактериальной терапии [35], а при глубоком грибковом кератите — более высокий риск перфорации роговицы [37]. В недавнем сообщении указывается, что при язвенном поражении роговицы средней тяжести PASC-CXL может использоваться без дополнительной антибиотикотерапии, однако период заживления язвенных дефектов при этом несколько длиннее (на 4 дня), чем при лечении только антибиотиками [38].

Противоречивые результаты, касающиеся эффективности и безопасности лечения с помощью PASC-CXL, пока ограничивают его широкое применение в клинической практике. Это в первую очередь объясняется неоднородностью проанализированных клинических выборок, включающих когорты больных с различными исходными особенностями, разными инфекционными возбудителями, различной длительностью течения и тяжестью заболевания, включая выраженность язвенного дефекта роговицы, а также отсут-

ствием единого протокола лечения и крупных убедительных рандомизированных контрольных исследований, что затрудняет обобщение и сопоставление полученных результатов.

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о наиболее адекватном протоколе лечения бактериальных язв роговицы с помощью коллагенового кросслинkingа [39, 40].

В России исследования подобного рода до сих пор не проводились, но имеются единичные экспериментальные и клинические данные об успешном использовании УФА-кросслинkingа роговицы при язвенных поражениях роговицы [41–43].

Вышесказанное позволяет заключить, что изучение возможности расширения сферы применения кросслинkingа для лечения различных патологий роговицы и разработка его алгоритмов, а также обоснование эффективных протоколов проведения данной лечебной процедуры, в том числе при кератитах различной этиологии, является актуальной научно-практической задачей.

Для решения этой задачи могут быть полезны сравнительные экспериментальные исследования с использованием модели заболевания на животных, позволяющие корректно и доказательно оценивать характер течения бактериальных язв роговицы, а также эффективность их лечения с применением УФА-кросслинkingа в исходно однородных рандомизированных группах (опытных и контрольных).

В доступной литературе мы нашли всего несколько экспериментальных работ, посвященных изучению *in vivo* эффективности УФА-кросслинkingа на моделях бактериального и грибкового кератита [44–48]. Экспериментальное моделирование акантамбного кератита на кроликах показало отсутствие лечебного эффекта УФА-кросслинkingа при этом возбудителе [49]. Однако ни в одном экспериментальном исследовании мы не нашли подробной комплексной клинкоморфологической оценки влияния УФА-кросслинkingа на состояние роговицы при кератите инфекционной этиологии, в том числе описания формирования рубцовой ткани, замещающей язвенный дефект.

Помимо такой оценки, в модельных экспериментах *in vivo* можно оценить также новые технические средства, позволяющие оптимизировать параметры УФА-воздействия и варьировать его режимы для выбора наиболее эффективного лечебного алгоритма.

Недавно в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России совместно с Елатомским приборным заводом было разработано новое устройство для УФА-кросслинkingа роговицы («Кросскор») с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3,0 мВт/см²), которое позволяет варьировать продолжительность и кратность его проведения, а также площадь зоны воздействия, поскольку снабжено специальными сменными насадками, предназначенными для ее формирования в зависимости от размера пораженного участка роговицы (патент РФ № 199825 от 22 сент. 2020, бюлл. № 27). В отличие от существующего протокола проведения УФА-кросслинkingа при кератоконусе или при гнойной язве роговицы, согласно которому процедура проводится с помощью стационарной светодиодной установки в условиях операционной и предусматривает неподвижное горизонтальное положение пациента (положение лежа), а воздействие направлено в основном на центральную зону роговицы [5, 42, 43, 49, 50], разработанное портативное устройство позволяет в амбулаторных условиях в ручном режиме целенаправленно осуществлять кросслинking зоны язвенного поражения любой локализации в течение заданного периода времени (рис. 1, 2).



Рис. 1. Устройство для локального УФА-кросслинkinга роговицы («Кросскор») со сменными насадками-световодами, обеспечивающими формирование светового пятна различного диаметра, и блоком управления для регулирования и контроля продолжительности воздействия

Fig. 1. Crosscor, a device for local UVA corneal crosslinking, equipped with replacement lightguide tips which form a light spot of varied diameters and with a control unit to set and check the duration of UVA action

ЦЕЛЬ работы — сравнительное клинко-морфологическое экспериментальное изучение эффективности лечения язв роговицы с помощью антибиотикотерапии и локального УФА-кросслинkinга с применением нового устройства «Кросскор».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало 15 кроликов (30 глаз) породы шиншилла весом до 3 кг. Каждому кролику на двух глазах была смоделирована бактериальная язва роговицы. Модель бактериальной язвы была ранее разработана в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца на основе известной модели бактериального кератита [51].

В эксперименте использовался штамм *Staphylococcus aureus*. Всем экспериментальным животным под предварительной эпibuльбарной анестезией (инстилляцией в конъюнктивальную полость проксиметакаина 0,5 %) в оптической зоне выполняли послойную трепанацию роговицы трепаном диаметром 5 мм до 1/4 толщины стромы, роговицу отсепаарывали в меридиане с 9 до 3 ч и с 3 до 9 ч. В образовавшиеся карманы вносили по 2 стандартные петли чистой стафилококковой культуры. Через 24 ч развивалась классическая клиническая картина бактериальной язвы роговицы. Диаметр бактериального язвенного поражения был одинаковым у всех кроликов и составлял 4–5 мм (рис. 3). Экспериментальное лечение начинали через 24 ч после моделирования.

Местные антибактериальные препараты являются препаратами первой линии терапии бактериальной язвы роговицы, поэтому они были выбраны для лечения в экспериментальных группах с учетом чувствительности используемого стафилококка [52, 53]. Ранее нами была проведена сравнительная экспериментальная оценка эффективности различных схем консервативного лечения язвы роговицы с использованием такой же модели язвы роговицы у кролика



Рис. 2. Процедура УФА-кросслинkinга язвенного дефекта роговицы кролика с помощью устройства «Кросскор»

Fig. 2. UVA crosslinking procedure treating an ulcer defect of rabbit cornea using a Crosscor device



Рис. 3. Вид бактериальной язвы роговицы кролика через 24 ч после моделирования

Fig. 3. Bacterial corneal ulcer of a rabbit's eye 24 hours after modeling

[54]. Исследование в том числе включало подробное описание течения язвенного поражения в контрольной группе, в которой лечение не проводилось.

Полученные данные были использованы в настоящей работе в качестве базовых критериев, в связи с этим экспериментальные животные были разделены на 3 группы лечения (две опытные и одну контрольную) по 5 особей (10 глаз) в каждой группе. В группе контроля использовали только антибактериальное лечение (АБ): 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях — Тобрамицин 0,3 % и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов — мазь Офлоксацин 3 мг/г в течение 14 дней. В 1-й опытной группе применяли только кросслинkinг роговицы (УФА + рибофлавин) с помощью устройства «Кросскор», во 2-й опытной группе дополнительно к кросслинkinгу (УФА + рибофлавин) применяли такое же антибактериальное лечение, как и в контрольной группе: 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях — Тобрамицин 0,3 % и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов — мазь Офлоксацин 3 мг/г в течение 14 дней.

Для проведения УФА-кросслинkinга «Кросскор» использовали в следующих режимах: в соответствии с размером язвы для первой процедуры была выбрана насадка световода диаметром 6 мм и предустановлена продолжительность воздействия в 5 мин, для второй процедуры, которая была

проведена через 3 дня после первой, была выбрана насадка световода диаметром 6 мм и предусмотрена продолжительность 6 мин, через 3 дня была проведена заключительная, третья процедура, для которой в связи с сократившейся площадью язвенного поражения была выбрана насадка меньшего диаметра — 4 мм и предусмотрена продолжительность 6 мин. Перед проведением кросслинkinга (за 30 мин до его начала) и в течение самой процедуры каждые 1–2 мин проводили инстилляцию 0,1 % рибофлавина с декстраном (декстралинк).

Клиническую картину и динамику течения заболевания оценивали с помощью биомикроскопии, флюоресцеиновой пробы, фоторегистрации переднего отдела глаза.

Для оценки воспалительных изменений нами была разработана количественная балльная система. Общая оценка воспалительного процесса в переднем отделе глаза рассчитывалась по сумме баллов (максимальный суммарный балл — 11) (табл. 1).

Следует отметить, что выздоровлением мы считали полное исчезновение симптомов воспаления — 0 баллов.

Осмотр проводили ежедневно, балльную оценку состояния глаза проводили на 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 и 14-е сутки. В ходе клинического наблюдения отдельно оценивали язвенный дефект.

Интенсивность помутнения роговицы в исходе, а также степень ее васкуляризации в исходе (на 14-й день наблюдения) также оценивали по шкале в баллах (табл. 2).

Оценку структурных изменений тканей глаз проводили путем патогистологического исследования. После вывода животных на 14-й день из эксперимента глаза энуклеировали,

фиксируют в 10 % растворе забуференного формалина и подвергали стандартной гистологической обработке. Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопической системы Leica при увеличении 100–600. Захват и анализ изображений проводили с помощью встроенной цифровой видеокамеры Leica DFC 420 C.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с целью работы были проанализированы результаты как клинических, так и морфологических исследований.

Результаты клинических исследований. Динамика размеров язвенного дефекта роговицы в 3 обследованных группах глаз представлена в таблице 3.

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствуют о достоверном и практически одинаковом уменьшении диаметра язвенного дефекта по сравнению с исходным уровнем во всех группах в первые трое суток ($p < 0,05$, сравнение по U-критерию Mann — Whitney), но затем заживление язвенного дефекта в 1-й опытной группе стало происходить быстрее, чем в группе контроля и во 2-й опытной группе. В итоге на 9-е сутки средний диаметр язвенного дефекта в контрольной группе составил $1,9 \pm 0,3$ мм, в 1-й опытной — 0 мм (полное заживление), во 2-й опытной группе — $1,6 \pm 0,5$ мм. Полное заживление язвы в группе контроля отмечено только на 14-е сутки наблюдения, при этом во 2-й опытной группе к этому сроку минимальный язвенный дефект еще сохранялся (средний диаметр составил $0,6 \pm 0,8$ мм). Такая динамика свидетельствует о достоверно более ранней эпителизации язвенного дефекта в 1-й группе экспериментального лечения с применением нового портативного устройства для локального УФА-кросслинkinга роговицы («Кросскор») по сравнению с контролем (АБ) и 2-й опытной группой (УФА-кросслинkinг + АБ).

В таблице 4 приведены данные о динамике воспалительного процесса в переднем отделе глаза, которые свидетельствуют о достоверном снижении общей воспалительной реакции в 1-й и 2-й опытных группах, начиная с 3 сут, в контрольной группе — с 5 сут ($p < 0,05$, сравнение проведено по U-критерию Mann — Whitney).

Воспалительные изменения переднего отдела глаза на 9-е сутки в контрольной группе соответствовали $3,7 \pm 0,4$ балла, в 1-й опытной группе — $0,8 \pm 1,3$ балла, во 2-й опытной группе — $3,6 \pm 0,8$ балла, что свидетельствует о достоверно более высокой эффективности проводимого лечения в 1-й опытной группе (рис. 4, А–В).

Балльную оценку полученных в ходе эксперимента данных, касающихся степени помутнения и васкуляризации

Таблица 1. Шкала оценки воспалительных изменений переднего отдела

Table 1. Assessment scale of inflammatory eye changes

Симптом Symptom	Оценка, баллы Evaluation, score
Раздражение глаза: отек век, инъекция, отделяемое Eye irritation: eyelid edema, injection, discharge	0 — нет, нет отделяемого 1 — легкой степени, нет отделяемого 2 — средней степени, скудное отделяемое 3 — ярко выражено, есть отделяемое 0 — no, no discharge 1 — light degree, no discharge 2 — medium degree, slight discharge 3 — pronounced, with discharge
Увеальные явления Uveal syndromes	0 — нет 1 — опалесценция (клетки во влаге ПК) 2 — фибрин в ПК и/или отек радужки 3 — гипопион в ПК, выраженная отечность радужки 0 — no 1 — opalescence (cells in AC humor) 2 — fibrin in AC and/or iris swelling 3 — hypopyon in AC, pronounced swelling the iris
Диаметр язвенного дефекта Diameter of the ulcer defect	0 — нет 1 — 1 мм 2 — 2 мм 3 — 3 мм 4 — 4 мм 5 — 5 мм 0 — no 1 — 1 mm 2 — 2 mm 3 — 3 mm 4 — 4 mm 5 — 5 mm
Максимальный суммарный балл = 11 Maximum total score = 11	

Таблица 2. Шкала оценки интенсивности помутнения роговицы в исходе

Table 2. Scale for assessing the intensity of corneal opacity in the outcome

Симптом Symptom	Оценка, баллы Evaluation, score
Интенсивность помутнения роговицы в исходе, степень васкуляризации в исходе The intensity of corneal opacity, the degree of vascularization in the outcome	0 — незначительное, отсутствие сосудов 1 — легкой степени, отсутствие сосудов 2 — средней степени выраженности, сосуды до 3 мм от лимба 3 — грубое помутнение, сосуды до 5 мм от лимба 0 — insignificant, no blood vessels 1 — mild degree, no blood vessels 2 — medium severity, vessels up to 3 mm from the limbus 3 — rough clouding, vessels up to 5 mm from the limbus

Таблица 3. Динамика изменений диаметра язвенного дефекта в эксперименте
Table 3. The dynamics of the ulcer diameter changes in the experiment

Сутки лечения Days of treatment	Диаметр язвенного дефекта, мм (M ± m) Corneal ulcer diameter, mm (M ± m)		
	контрольная группа control group n = 10	1-я группа (УФА-кросслинкинг) 1 group (UVA crosslinking) n = 10	2-я группа (УФА-кросслинкинг + АБ) 2 group (UVA crosslinking + AB) n = 10
1	4,5 ± 0,4	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,2
2	4,2 ± 0,4	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0
3	3,6 ± 0,6	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4
5	3,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4*	2,0 ± 0,2*
7	2,8 ± 0,4	0,2 ± 0,4*	2,0 ± 0,4*
9	1,9 ± 0,3	0*	1,6 ± 0,5*
11	0,9 ± 0,3	0*	1,4 ± 0,5*
14	0	0	0,6 ± 0,8*

Примечание. n — количество глаз, * — различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann — Whitney).

Note. n — eye number, * — difference with control group is significant, $p < 0.05$ (comparison by U-criterion Mann — Whitney).

Таблица 4. Динамика воспалительного процесса в эксперименте
Table 4. The dynamics of the inflammatory process in the experiment

Сутки лечения Days of treatment	Суммарный балл оценки воспалительного процесса в переднем отделе глаза (M ± m) The total score of inflammatory process in the anterior segment of the eye (M ± m)		
	контрольная группа control group n = 10	1-я группа (УФА-кросслинкинг) 1 group (UVA crosslinking) n = 10	2-я группа (УФА-кросслинкинг + АБ) 2 group (UVA crosslinking + AB) n = 10
1	10,1 ± 0,7	8,8 ± 0,8	8,6 ± 1,1
2	9,7 ± 0,9	8,0 ± 0,7	8,0 ± 0,7
3	8,9 ± 1,1	6,8 ± 1,3	6,8 ± 1,3
5	8,1 ± 0,7	4,2 ± 1,6*	5,2 ± 1,0
7	6 ± 0,4	2 ± 1,7*	4,4 ± 1,1
9	3,7 ± 0,4	0,8 ± 1,3*	3,6 ± 0,8
11	1,0 ± 0,6	0,4 ± 0,8	2,8 ± 1,4
14	0	0,4 ± 0,8	1,8 ± 1,6

Примечание. n — количество глаз, * — различие с группой контроля достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann — Whitney).

Note. n — number of eyes, * — difference with control group is significant, $p < 0.05$ (comparison by U-criterion Mann — Whitney).



Рис. 4. Состояние экспериментальных глаз на 9-е сутки лечения. А — контрольная группа: сохраняется язвенный дефект роговицы, формируется ее грубое помутнение с васкуляризацией (по шкале помутнения — 3 балла). Б — 1-я опытная группа: сформировано помутнение роговицы легкой степени (по шкале интенсивности помутнения — 1 балл). В — 2-я опытная группа: определяется проминирующий формирующийся рубец роговицы с язвенным дефектом на поверхности (по шкале помутнения — 3 балла)

Fig. 4. The condition of experimental eyes on the 9th day of treatment. А — Control group: the cornea with an ulcer defect, a gross opacity with vascularization is formed (3 points on the scale of clouding). Б — 1st experimental group: a mild opacity is formed on the cornea (1 point on the scale of corneal opacity). В — 2nd experimental group: on the cornea a prominent scar with an ulcer defect on the surface (3 points on the scale of corneal opacity) is seen

в исходе, производили согласно приведенной выше шкале (табл. 2). Обнаружено, что в 1-й опытной группе на 9-е сутки во всех случаях сформировалось лишь легкое помутнение, оцениваемое по шкале в 0—1 балл. Во 2-й опытной группе и в группе контроля в 90 % случаев на 9-е сутки в проекции

язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение роговицы с васкуляризацией, которое соответствовало 3 баллам.

Эти данные также свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности локального УФА-кросслинкинга по сравнению с другими видами лечения язв роговицы,

которые применялись в данном экспериментальном исследовании.

Полученные клинические результаты были сопоставлены с данными морфологического изучения энуклеированных глаз опытных групп и группы контроля.

Результаты морфологических исследований. Световая микроскопия роговицы глаз *контрольной группы* позволила выявить следующую морфологическую картину. На 14-е сутки наблюдения эпителий роговицы — неравномерный, истонченный в центре рубца и утолщенный на периферии. Под ним грубая рубцовая ткань из разнонаправленных волокон с новообразованными сосудами, с очагами некротических изменений. Сохраняется инфильтрация глубоких слоев роговицы клеточными элементами. Эндотелий сохранен (рис. 5, А—В).

Морфологическая картина роговицы глаз *1-й опытной группы (УФА-кросслинкинг)* на том же сроке наблюдения (14-е сутки) существенно отличается от группы контроля. В центре роговицы имеется рубец из новообразованной фиброзной ткани, покрытый тонким эпителием, в котором сохраняется лишь тенденция к десквамации. В части образцов толщина новообразованной рубцовой ткани по периферии язвенного дефекта больше, чем в центре. В отличие от группы контроля (АБ-терапия), после УФА-кросслинкинга наблюдается достаточно упорядоченное расположение фибрилл в рубце с небольшой разрыхленностью новообразованной ткани. Воспалительные элементы единичны. В некоторых образцах наблюдается фрагмент клеточной инфильтрации и участки гомогенизированной ткани под новообразованной рубцовой тканью и в рубце. Выявляется обилие новообразованных кератоцитов. Визуализируется новообразованная рубцовая ткань с относительно упорядоченным расположением волокон. В зоне, окружающей язвенный дефект, отмечаются некротические изменения (рис. 6, А—Г).

Морфологическая картина роговицы глаз *2-й опытной группы (УФА-кросслинкинг + АБ)* на 14-е сутки наблюдения характеризуется определенными отличиями от 1-й опытной группы, коррелирующими с клиническими особенностями течения язвенного кератита в этой группе. В новообразованной рубцовой ткани в зоне язвенного дефекта визуализируются отежные разволокненные фибриллы, единичные

сосуды. Отмечается обилие кератоцитов в строме роговицы и отек роговичных пластин.

Для более детального описания процесса заживления язвенного дефекта после проведенного локального кросслинкинга необходимы дальнейшие углубленные морфологические исследования на ранних и поздних стадиях течения инфекционного кератита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные клинические результаты показали, что 3 процедуры локального кросслинкинга с помощью устройства «Кросскор» общей продолжительностью 17 мин (5, 6 и 6 мин), проведенные в течение одной недели, позволили к 9-му дню наблюдения купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного дефекта роговицы у всех кроликов 1-й опытной группы. Такой результат был получен при использовании параметров УФА-воздействия (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3,0 мВт/см²), соответствующих общепринятому в клинической практике Дрезденскому протоколу, безопасность которого полностью доказана. Стоит отметить, что согласно Дрезденскому протоколу, процедура кросслинкинга при кератоконусе длится значительно дольше — 30 мин. Такую же продолжительность УФА использовали ранее и при лечении гнойного кератита в рамках Дрезденского протокола. Ускоренный протокол РАСК-СХЛ предусматривает существенно более высокую мощность УФА-воздействия при более короткой его продолжительности: 18 мВт/см² в течение 5 мин или даже 36 мВт/см² в течение 2,5 мин, однако, как было отмечено выше, сведения о клинической эффективности и безопасности этого протокола для лечения бактериальных кератитов пока разнородны и недостаточно убедительны. В связи с этим его применение в клинике в настоящее время ограничено.

Сравнивая гистологические и клинические особенности течения экспериментального язвенного кератита в нашем исследовании, можно отметить следующее. Заживление язвенного дефекта к 14-му дню во всех группах, как после местного лечения только АБ-препаратами (группа контроля), так и локального УФА-кросслинкинга роговицы с помощью устройства «Кросскор» и комбинированного лечения (АБ-терапия в сочетании с локальным УФА-кросслинкин-

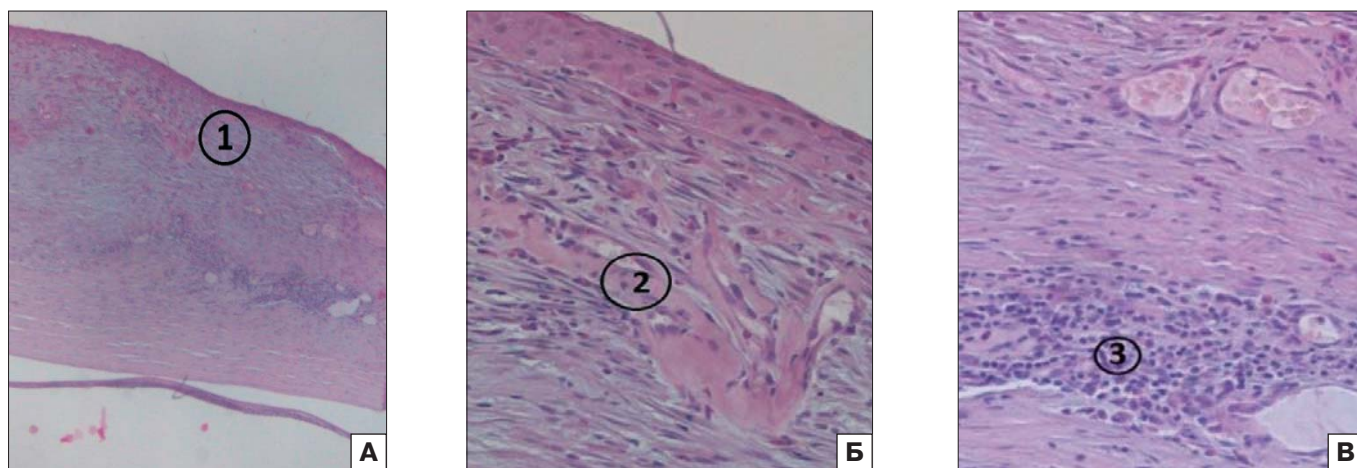


Рис. 5. Группа контроля (местное антибактериальное лечение), срок наблюдения — 14 дней. А — грубая рубцовая ткань, замещающая язвенный дефект (1). Б — очаги новообразованных сосудов (2). В — инфильтрация глубоких слоев роговицы под зоной рубцующегося язвенного дефекта клеточными элементами (3). Окраска гематоксилин-эозином (Н & Е), А — $\times 100$, Б, В — $\times 200$

Fig. 5. Control group (local antibacterial treatment), observation period — 14 days. А — coarse scar tissue replacing the ulcer defect (1). Б — foci of newly formed vessels (2). В — cells elements infiltrate into the deep layers of the cornea under the scarring ulcer (3). Hematoxylin-eosin (H & E), А — $\times 100$, Б, В — $\times 200$

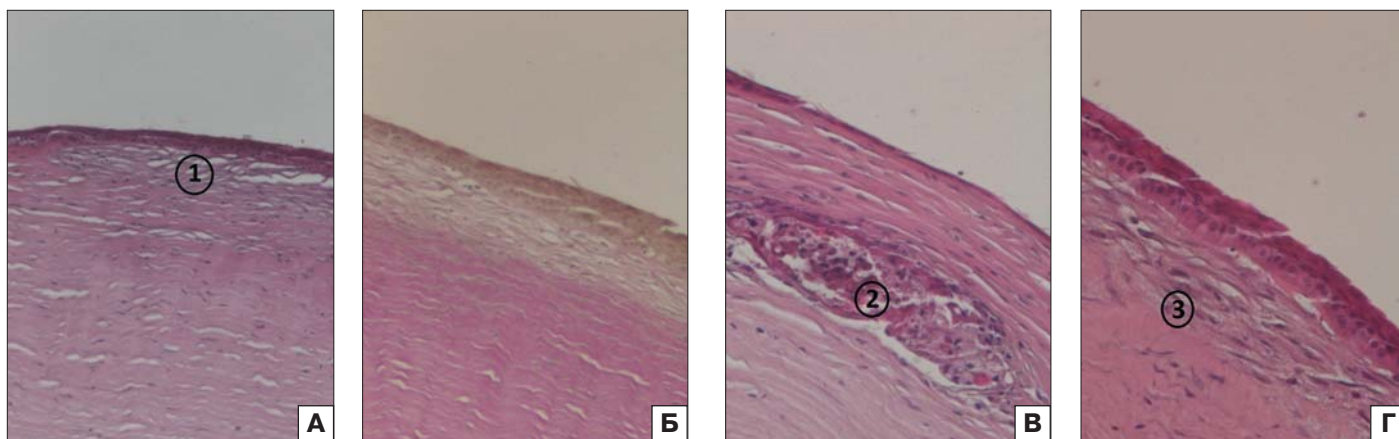


Рис. 6. 1-я опытная группа (УФА-кросслинкинг), срок наблюдения — 14 дней. А, Б — новообразованная рубцовая ткань с упорядоченным расположением фибрилл, замещающая язвенный дефект (1). В — фрагмент клеточной инфильтрации (2). Г — обилие кератоцитов (3). Окраска гематоксилин-эозином (H & E), А, В, Г — $\times 200$; окраска по Ван Гизону, Б — $\times 200$

Fig. 6. 1st group (UVA Crosslinking), observation period — 14 days. А, Б — the ulcer defect is replaced by newly formed scar tissue with an ordered fibril arrangement (1). В — a fragment of cellular infiltration (2). Г — abundant keratocytes (3). Hematoxylin — eosin (H & E), А, В, Г — $\times 200$; Van Giezon, Б — $\times 200$

гом), характеризуется формированием помутнения роговицы различной интенсивности, гистологически определяющимся в виде фиброзной ткани, замещающей язвенный дефект.

При этом легкое остаточное помутнение роговицы в 1-й опытной группе коррелирует с существенно более упорядоченным строением постязвенного рубца, чем в других экспериментальных глазах. Так, впервые проведенная нами морфологическая идентификация постязвенных рубцов показала разницу в структуре рубцовой ткани, сформированной под влиянием УФА-кросслинкинга и без него. Различие заключалось в формировании бессосудистых рубцов с мономорфным волокнистым строением фиброзной ткани только в 1-й опытной группе, что в оптическом отношении является очевидным преимуществом. Эти результаты коррелируют с клиническими данными, согласно которым существенно лучшие результаты лечения экспериментальной язвы роговицы были получены именно в 1-й опытной группе.

Во 2-й опытной группе клиническая и гистологическая картина может быть обусловлена воспалительной реакцией, вероятно, вызванной антигенами, поступающими из мазевой формы АБ-препарата. Это дает основание предположить, что УФА-кросслинкинг в комбинации с АБ лекарственной терапией может быть эффективен в лечении бактериальных язв роговицы, только если антибиотики применяются не в мазевой форме или при условии соблюдения временного интервала между их применением и процедурой кросслинкинга. В экспериментальном исследовании язвенного кератита, индуцированного *Staphylococcus aureus*, К. Та и соавт. [44] УФА-кросслинкинг также дал лучший результат, чем сочетание УФА-кросслинкинга с комплексным АБ лечением, компонентом которого был 5 % хлорамфеникол в виде мази. Однако данное предположение требует дальнейшей проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали высокую эффективность локального УФА-кросслинкинга в лечении бактериальных язв роговицы, вызванных *Staphylococcus aureus*. Три процедуры, проведенные с помощью нового устройства «Кросскор» с интервалом в 3 дня в течение одной недели общей продолжительностью 17 мин (5, 6 и 6 мин соответственно), позволили достаточно быстро (на 9-е сутки) купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного

дефекта роговицы, при этом в исходе воспаления отмечалось только легкое помутнение роговицы, в то время как при антибиотикотерапии в 90 % случаев в проекции язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией. Впервые проведенное сравнительное морфологическое изучение постязвенных рубцов, образовавшихся после УФА-кросслинкинга и после антибиотикотерапии, показало, что только после кросслинкинга сформировались бессосудистые рубцы роговицы с упорядоченным расположением фибрилл и мономорфным волокнистым строением новообразованной фиброзной ткани, что имеет большое значение для поддержания прозрачности роговицы. Углубленные морфологические исследования процесса заживления язвенного дефекта на ранних и поздних стадиях течения инфекционного кератита после локального кросслинкинга будут обязательно продолжены. Однако полученные в представленной работе результаты свидетельствуют о безусловной перспективности использования локального УФА-кросслинкинга для лечения инфекционного кератита бактериального генеза.

Литература/References

1. Oladigholu K., Rafindadi A., Abah E., Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013 Jul-Sep; 12 (3): 165–70. doi: 10.4103/1596-3519.117626
2. Al Mahmoud T., Elhanan M., Elshamsy M.H., Alshamsi H.N., Abu-Zidan F.M. Management of infective corneal ulcers in a high-income developing country. *Medicine (Baltimore).* 2019 Dec; 98 (51):e18243. doi: 10.1097/MD.00000000000018243
3. Alio J.L., Abbouda A., Valle D., et al. Corneal crosslinking 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
4. Нероев В.В., Петухова А.Б., Данилова Д.Ю., Селиверстова К.Е., Гундорова Р.А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. *Российский медицинский журнал.* 2013; 2: 25–8. [Neroev V.V., Petukhova A.B., Danilova D.Yu., Seliverstova K.E., Gundorova R.A. The cross-linking of corneal collagen in treatment of trophic and bacterial ulcers of cornea. *Russian medical journal.* 2013; 2: 25–8 (in Russian)].
5. Wollensak G., Sporn E., Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *J. Ophthalmology.* 2003; 100 (1): 44–9. doi: 10.1007/s00347-002-0700-3
6. Gomes J.A., Rapuano C.J., Belin M.W., Ambrosio R.Jr. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015; 34 (4): 359–69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408
7. Hafezi F., Kanellopoulos J., Wiltfang R., Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2007; 33 (12): 2035–40. PMID: 18053900
8. Kozobolis V., Labiris G., Gkika M. UV-A collagen cross-linking treatment of

- bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea*, 2010; 29 (2): 235–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a81802
9. Pot S.A., Gallhöfer 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: 250–60. doi: 10.1111/vop.12090
10. Tabibian D., Richoz O., Riat A., Schrenzel J., Hafezi F. Accelerated photoactivated chromophore for keratitis–corneal collagen cross-linking as a first-line and sole treatment in early fungal keratitis. *J. Refract. Surg.* 2014; 30 (12): 855–7. doi: 10.3928/1081597X-20141113-06
11. Makdoui K., Mortensen J. C. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking. *Cornea*, 2010; 29 (12): 1353–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181d2de91
12. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. Вестник российской академии медицинских наук. 2016; 71 (3): 224–32. doi: 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). doi: 10.15690/vramn562https://doi.org/10.15690/vramn562]
13. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 356–60. doi:10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
14. Иомдина Е.Н. Биомеханические аспекты кератрефракционной хирургии и корнеального кроссликинга. 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)].
15. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr. Eye Res.* 2004; 29: 35–40.
16. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2009; 87 (1): 48–51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x
17. Makdoui K., Mortensen J., Sorkhabi O., Malmvall B.E., Crafoord S. UVA-Riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 250: 95–102. doi: 10.1007/s00417-011-1754-1
18. Makdoui K., Bäckman A., Mortensen J., Crafoord S. Evaluation of antibacterial efficacy of photo-activated riboflavin using ultraviolet light (UVA). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248: 207–12. doi: 10.1007/s00417-009-1231-2
19. 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
20. Martins S.A., Combs J.C., Noguera G., et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 3402–8. doi: 10.1167/iovs.07-1592
21. Schrier A., Greebel G., Atila H., et al. In vitro antimicrobial efficacy of riboflavin and ultraviolet light on *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Refract. Surg.* 2009; 25: S799–S802. doi: 10.3928/1081597X-20090813-07
22. Lamy R., Chan E., Good S.D., et al. Riboflavin and ultraviolet-A as adjuvant treatment against *Acanthamoeba* cysts. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2015. doi: 10.1111/ceo.12644
23. Del Buey M.A., Cristóbal J.A., Casas P., et al. Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet A for *Acanthamoeba* isolates. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153: 399–404. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.025
24. Letsch J., Abou-Bacar A., Candolfi E. Evaluation of in vitro efficacy of combined riboflavin and ultraviolet-A (365 nm) for *Acanthamoeba*. *J. Fr. Ophthalmol* 2015; 38: 213–9. doi: 10.1016/j.jfo.2014.09.013
25. Makdoui K., Backman A., Mortensen J., et al. Comparison of UVA- and UVA/riboflavin-induced growth inhibition of *Acanthamoeba castellanii*. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013 Feb; 251 (2): 509–14. doi: 10.1007/s00417-012-2176-4
26. Kashiwabuchi R.T., Carvalho F.R.S., Khan Y.A., et al. Assessing efficacy of combined riboflavin and UV-A light (365 nm) treatment of *Acanthamoeba trophozoites*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 9333–8. doi: 10.1167/iovs.11-8382
27. Richtoz O., Gatzoufas Z., Hafezi F. Corneal collagen cross-linking for the treatment of *acanthamoeba* keratitis. *Cornea*. 2013; 32 (10): 189. doi: 10.1097/ICO.0b013e31829a689e
28. Lim L., Lim E.W. A review of corneal collagen cross-linking — current trends in practice applications. *Open Ophthalmol. J.* 2018 Jul 23; 12: 181–213. doi: 10.2174/1874364101812010181
29. Bertollo C.M., Oliveira A.C., Rocha L.T. Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different experimental models. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 547: 184–91.
30. Price M.O., Tenkman L.R., Schrier A., et al. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J. Refract. Surg.* 2012; 28 (10): 706–13. doi:10.3928/1081597X-20120921-06
31. Richoz O., Kling S., Hoogewoud F., et al. Antibacterial efficacy of accelerated photoactivated chromophore for keratitis–corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). *J. Refract. Surg.* 2014; 30: 850–4. doi: 10.3928/1081597X-20141118-01
32. Hafezi F., Randleman J.B. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. *J. Refract. Surg.* 2014; 30: 438–9. doi: 10.3928/1081597X-20140609-01
33. Knyazer B., Krakauer Y., Baumfeld Y., et al. Accelerated PACK-CXL for moderate therapy-resistant infectious keratitis. *Cornea*. 2018; 37: 528–31. doi: 10.1097/ICO.0000000000001498
34. Makdoui K., Mortensen J., Sorkhabi O., Malmvall B.E., Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 250 (1): 95–102. http://dx.doi.org/10.1007/s00417-011-1754-1 [PMID: 21874347]
35. Said D.G., Elalfy M.S., Gatzoufas Z., et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1377–82. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.011
36. Vajpayee R.B., Shafi S.N., Maharana P.K., Sharma N., Jhanji V. Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2015; 43 (2): 103–7. http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12399
37. Uddaraju M., Mascarenhas J., Das M.R., et al. Corneal crosslinking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: A randomized trial. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (1): 131–4 e5. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.03.024
38. Torres-Netto E., Abrishamchi R., Shetty R., et al. Corneal cross-linking for the treatment of infectious keratitis: multicentre trial results. In: Abstracts of 24th European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Marrakech, Morocco. 2020. https://www.esrcs.org/marrakech2020/Programme/free-papers-details.asp?id=35223&day=0
39. Papaioannou L., Miligkos M., Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2016 Jan; 35 (1): 62–71. doi: 10.1097/ICO.0000000000000644
40. Chan T.C., Lau T.W., Lee J.W., et al. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015 Dec; 93 (8): 689–96. doi: 10.1111/aos.1275
41. Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В. и др. Применение ультрафиолетового корнеального кроссликинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 51–7. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57 [Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., et al. 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). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57]
42. Ченцова Е.В., Веруго Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинкинг 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]
43. Каспарова Евг. А., Ян Бяо, Собкова О.И. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. Офтальмология. 2017; 14 (3): 274–7. doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277 [Kasparova E.A., Byao I., Sobkova O.I. Modified cross-linking in the treatment of advanced purulent corneal ulcer. *Clinical case. Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (3): 274–7 (In Russian). https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-274-277]
44. Tal K., Gal-Or O., Pillar S., et al. Efficacy of primary collagen cross-linking with photoactivated chromophore (PACK-CXL) for the treatment of *Staphylococcus aureus*-induced corneal ulcers. *Cornea*. 2015; 34: 1281–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000550
45. Cosar C.B., Kucuk M., Celik E., et al. Microbiologic, pharmacokinetic, and clinical effects of corneal collagen cross-linking on experimentally induced *Pseudomonas* keratitis in rabbits. *Cornea*. 2015 Oct; 34 (10): 1276–80. doi: 10.1097/ICO.0000000000000516
46. Zhu Z., Zhang H., Yue J., et al. Antimicrobial efficacy of corneal cross-linking in vitro and in vivo for *Fusarium solani*: a potential new treatment for fungal keratitis. *BMC Ophthalmol.* 2018 Mar 2; 18 (1): 65. doi: 10.1186/s12886-018-0727-0
47. Galperin G., Berra M., Tau J., et al. Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking. *Cornea*. 2012 Feb; 31 (2): 176–80. doi: 10.1097/ICO.0b013e318221cec7
48. Berra M., Galperin G., Boscaro G., et al. Treatment of *Acanthamoeba* keratitis by corneal cross-linking. *Cornea*. 2013 Feb; 32 (2): 174–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825cea99
49. Shufang Wei, Cuiying Zhang, Shaoru Zhang, Yanyun Xu, Guoying Mu. Treatment results of corneal collagen cross-linking combined with riboflavin and 440 Nm

- blue light for bacterial corneal ulcer in rabbits. *Current Eye Research*. 2017; 42 (10): 1401–6. doi:10.1080/02713683.2017.1332767
50. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Собкова О.И., Янг Бяо, Оганесян А.С. Способ лечения гнойной язвы роговицы. Патент РФ 2635454. [Kasparov A.A., Kasparova E.A., Sobkova O.I., Young Biao, Oganesyanyan A.S. Method for treatment of the purulent corneal ulcers. Patent RU 2635454 (in Russian)].
 51. Бикбов М.М., Никитин Н.А., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б. Способ моделирования бактериального кератита. Патент РФ 2480845. [Bikbov M.M., Nikitin N.A., Surkova V.K., Zaynullina N.B. Method of modeling bacterial keratitis. Patent RU, N 2480845 (in Russian)].
 52. Schmack I., Müller M., Kohnen T. Microbial keratitis: understand, recognize, and treat — Part I: general aspects and characteristics of bacterial keratitis. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2018; 235 (3): 331–50. doi: 10.1055/s-0044-101286
 53. Lietman A.A., Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology*. 2017 Nov; 124 (11): 1678–89. doi: 10.1016/j.optha.2017.05.012
 54. Нероев В.В., Яни Е.В., Голикова В.А., Позднякова В.В. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (2): 71–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77> [Neroev V.V., Yani E.V., Golikova V.A., Pozdnyakova V.V. Experimental evaluation of bacterial corneal ulcer treatment plans using glucocorticosteroid. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (2): 71–7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77>]

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн исследования, одобрение окончательной версии статьи; Е.В. Яни — концепция структуры исследования, написание текста статьи, анализ результатов исследования; Е.Н. Иомдина — концепция структуры исследования, написание текста статьи, анализ результатов исследования, окончательное редактирование текста статьи; И.П. Хорошилова-Маслова — проведение морфологических исследований, анализ и интерпретация данных, написание и коррекция текста статьи; В.А. Голикова — сбор экспериментального материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; А.В. Кирюхин — обеспечение технических условий проведения исследования.

Authors' contribution: V.V. Neroev — conceptualisation and design of the research, final approve of the article; E.V. Yani — conceptualization of study structure, writing the article and results analysis; E.N. Iomdina — conceptualization of the study structure, writing the paper, analysis of the study results, final editing; I.P. Khoroshilova-Maslova — performing the morphological study, data analysis and interpretation, writing and editing the article; V.A. Golikova — collecting the experimental data, analysis and interpretation, writing the article; A.V. Kiryukhin — technical support of the study.

Поступила: 21.05.2020

Переработана: 28.05.2020

Принята к печати: 29.05.2020

Originally received: 21.05.2020

Final revision: 28.05.2020

Accepted: 29.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Инна Петровна Хорошилова-Маслова — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела патологической анатомии и гистологии глаза

Виктория Алексеевна Голикова — аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Научно-технический центр АО «Елатомский приборный завод», ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390029, Россия

Антон Викторович Кирюхин — инженер

Для контактов: Виктория Алексеевна Голикова,
viktorydeva@gmail.com

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., department of infectious and allergic eye diseases, head

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor principal researcher department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology ergonomics

Inna P. Khoroshilova-Maslova — Dr. of Med. Sci., professor, department of the eye pathologic anatomy and histology, head

Viktorija A. Golikova — PhD student, department of infectious and allergic eye diseases

Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, JSC, building B, 48, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390029, Russia

Anton V. Kiryukhin — engineer

Contact information: Viktorija A. Golikova,
viktorydeva@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия

Н.В. Нероева, В.В. Нероев, П.А. Илюхин, А.Г. Кармокова✉, О.А. Лосанова✉, М.В. Рябина, А.М. Майбогин

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

Цель работы — разработать доступные и легко воспроизводимые модели атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и дегенерации сетчатки с помощью двух растворов (0,9 % раствора хлорида натрия и бевацизумаба) и оценить эти модели с помощью клинко-инструментальных и патоморфологических исследований. **Материал и методы.** Для создания двух моделей были использованы 60 кроликов — новозеландских альбиносов, которые были разделены на 2 группы по 30 особей (30 опытных глаз). В 1-й группе в субретинальное пространство под сетчатку на расстоянии 1–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва с формированием субретинального пузыря вводился 0,01 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, а во 2-й группе — 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. На 2, 7, 14, 24, 30-й день после вмешательства проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) и исследование аутофлюоресценции с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Гистологические исследования энуклеированных глаз животных выполняли через 14 и 30 дней после моделирования атрофии РПЭ. **Результаты.** Разработаны две легко воспроизводимые экспериментальные модели атрофии РПЭ, описаны характерные клинические и морфологические признаки поражения. По результатам гистологического исследования установлен более агрессивный характер воздействия 0,9 % раствором хлорида натрия, проявляющийся более выраженными дистрофическими изменениями внутренних структур глаза в сравнении с моделью, полученной при аналогичном субретинальном введении ингибитора ангиогенеза. **Заключение.** Полученные экспериментальные модели могут быть полезны в изучении различных видов атрофии РПЭ, в том числе возникающих на фоне применения ингибиторов ангиогенеза.

Ключевые слова: ретинальный пигментный эпителий; атрофия; 0,9 % раствор хлорида натрия; бевацизумаб; ингибиторы ангиогенеза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Нероев В.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Рябина М.В., Майбогин А.М. Моделирование атрофии ретинального пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 58–63. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium

Natalia V. Neroeva, Vladimir V. Neroev, Pavel A. Ilyukhin, Asiyat G. Karmokova✉, Oksana A. Losanova✉, Marina V. Ryabina, Artemy M. Maybogin

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia karmokova.ag@gmail.com

Purpose: to develop easy-to make and reproducible models of retinal pigment epithelium atrophy (RPE) and retinal degeneration using two types of solution (0.9 % sodium chloride and bevacizumab) and to evaluate these models using clinical instrumental and pathomorphological studies. **Material and methods.** To create the two models, we used 60 New Zealand albino rabbits divided into 2 groups of 30 animals each (30 eyes). In group 1, 0.01 ml of 0.9 % sodium chloride solution was delivered into the subretinal space at a distance of 1–1.5 mm downwards from the optic disc forming a subretinal bladder, whilst group 2 received 0.01 ml of bevacizumab solution which contained 0.025 mg of the drug. Optical coherence tomography (OCT) and fundus autofluorescence imaging were performed in live rabbits' eyes before and after the procedure on the 2nd, 7th, 14th, 24th, and 30th day using Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Germany). The enucleated eyes were histologically evaluated 14 and 30 days after RPE atro-

phy modeling. **Results.** Two easily reproducible experimental models of RPE atrophy have been developed. Clinical and morphological indications of RPE atrophy are described. Histological analysis revealed a more aggressive action of 0.9% sodium chloride solution on the retina and the choroid as compared with the model obtained with a similarly delivered subretinal angiogenesis inhibitor. **Conclusion.** The obtained experimental models may be useful in investigating various types of RPE atrophy, including those arising from the use of angiogenesis inhibitors.

Keywords: retinal pigment epithelium atrophy; 0.9 % sodium chloride solution; bevacizumab; inhibitors of angiogenesis

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.

For citation: Neroeva N.V., Neroev V.V., Ilyukhin P.A., Karmokova A.G., Losanova O.A., Ryabina M.V., Maybogin A.M. Modeling the atrophy of retinal pigment epithelium. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 58-63 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-58-63>

Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) представляет собой монослой пигментированных гексагональных клеток, соединенных плотными контактами. Расположены они между сосудистой оболочкой и нейросенсорной сетчаткой и являются частью внешнего барьера. Эти клетки выполняют множество функций, направленных на поддержание жизнедеятельности и функционирования наружных слоев сетчатки, в особенности фоторецепторов. К основным заболеваниям, вызывающим первичную атрофию РПЭ, относятся поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации (географическая атрофия) и врожденные дистрофии сетчатки [1]. Варианты терапии для данной категории заболеваний крайне ограничены и не всегда приводят к положительным результатам. В последние годы с целью изучения данной патологии были предложены экспериментальные модели. Однако многие из них отличаются относительной дороговизной, трудно воспроизводимы, недостаточно подкреплены функциональными и инструментальными данными, необходимыми для оценки адекватности моделирования атрофии РПЭ, что мотивирует на поиск новых моделей этой патологии [2–9].

В эру персонализированного применения в мировой практике антиVEGF-терапии офтальмологи столкнулись с развитием вторичных атрофических изменений РПЭ. В многочисленных работах обсуждается влияние вторичной атрофии на функциональный прогноз лечения и ее связь с применением различных ингибиторов ангиогенеза. В связи с этим представляется актуальным применение ингибитора ангиогенеза в моделировании атрофии РПЭ [10].

В витреоретинальной хирургической практике широко используется 0,9 % раствор хлорида натрия, однако его влияние на сетчатку не подвергалось детальному анализу, а возможность использования в моделировании атрофии РПЭ не обсуждалась [11–14].

В экспериментальных исследованиях используются крупные и мелкие животные разных видов, в том числе обезьяны, кролики, свиньи, крысы и мыши [2–5]. В выборе объекта для моделирования мы руководствовались следующими требованиями: широкая доступность, низкая стоимость, сходство с глазом человека.

Одними из наиболее доступных экспериментальных животных для воспроизведения офтальмологических патологий являются кролики; их легко разводить, они просты в обращении, а физиология и морфология сетчатки этих животных хорошо изучены [15]. Сетчатка кроликов состоит из 10 четко дифференцированных слоев, не имеет морфологических аналогов центральной ямки, однако функционально у них выделяют наиболее светочувствительную зону сетчатки в виде полосы («зрительная полоска», или visual streak, т. е. горизонтально вытянутая area centralis). В зрительной

полоске около 3 мм вентрально от головки зрительного нерва плотность фоторецепторов — палочек и колбочек самая высокая [16]. Поскольку глазное яблоко кроликов по размеру, строению и биомеханическим свойствам близко к человеческому, на них удобно отрабатывать широкий диапазон манипуляций, в том числе и хирургических.

ЦЕЛЬ работы — разработать две различные доступные и легко воспроизводимые модели атрофии РПЭ с помощью 0,9 % раствора хлорида натрия и бевацизумаба и изучить особенности этих моделей с использованием клинко-инструментальных и патоморфологических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 кроликов (120 глаз) породы новозеландских альбиносов в возрасте 2,5–3,0 мес и весом 2,0–2,5 кг. Работа выполнена с соблюдением правил использования экспериментальных животных и в соответствии с международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и принципами гуманности, изложенными в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС).

Кролики были разделены на 2 группы по 30 кроликов (60 глаз), операцию проводили только на правом глазу, левый глаз служил контролем. В 1-й группе использовался 0,9 % раствор хлорида натрия в шприце объемом 0,01 мл, соединенном с удлинительной трубкой (управляемой ассистентом) и канюлей 41G DORK (управляемой хирургом), предварительно срезанной под углом 45°. Во 2-й группе использовался 0,01 мл раствора бевацизумаба, содержащего 0,025 мг препарата. Предоперационная подготовка животных включала внутримышечное введение 0,3 мл золетила 50 и 0,55 мл ксилазина 2 %, до операции также внутримышечно вводили 0,3 мл дексаметазона 0,4 % и 0,5 мл дицинона. Мидриаз достигался закапыванием тропикамида 0,8 % в комбинации с фенилэфрином 5 %. Перед операцией местно закапывали моксифлоксацин 0,5 % и алкаин 0,5 %. Предварительно выделяли глазные мышцы. В проекции плоской части цилиарного тела выполняли склеротомии с установкой портов 23 Ga соответственно 2, 10 и 5 ч. На 5 ч устанавливали иригационную канюлю. Проводили частичную витрэктомия. Канюлю вводили через верхневисочный порт в субретинальное пространство на расстоянии 1–1,5 мм книзу от диска зрительного нерва. После правильного позиционирования кончика, который визуализировался побледнением сетчатки, медленно субретинально вводили раствор до образования пузыря диаметром 1 рд, который хорошо визуализировался хирургом с помощью операционного микроскопа. После хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина и дексаметазона в дозе 3 мг/кг и 0,2 мг/кг соответственно. В последующие

7 дней в конъюнктивную полость 3 раза в день закапывали раствор дексаметазона 0,1 %.

Всем кроликам до и на 2, 7, 14, 24, 30-е сутки после операции проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) и исследование аутофлюоресценции на обоих глазах с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз (согласно приказу МинВуза СССР № 724 от 13.11.1984).

Гистологические исследования энуклеированных глаз животных выполняли на 14-е (по 15 кроликов из каждой группы) и 30-е сутки (по 15 кроликов из каждой группы) после моделирования атрофии РПЭ. Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в нейтральном 10 % растворе формалина в течение суток, затем разрезали на 3 колодки таким образом, чтобы зона индуцированной атрофии оказывалась в центральной колодке. После стандартной гистологической проводки центральные колодки заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Обзорное микроскопическое исследование проводили на микроскопе Leica Axiostar 2 plus, снабженном цифровой фотокамерой при увеличении 200–400.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценивались на 2-й и 7-й день после оперативного вмешательства. Как в 1-й, так и во 2-й группе проявления изменений были схожими. На ОКТ-снимке как на 2-й, так и на 7-й день визуализировалась отслойка нейросенсорной сетчатки, дезорганизация и утолщение ее наружных слоев. Анализ аутофлюоресценции выявил неравномерную гиперфлюоресценцию (рис. 1). На 14-й день отмечалось неравномерное прилегание сетчатки с истончением нейроэпителия, повышение гиперрефлексивности в зоне предполагаемой атрофии. В этот период выявлялась зона гипофлюоресценции, соответствующая зоне атрофии, окруженной ободком крапчатой гиперфлюоресценции (рис. 2). На 24-й и 30-й день после оперативного вмешательства визуализировалась зона атрофии РПЭ, приводящая к повышенному проникновению лазерного луча в подлежащие ткани (рис. 3). В зоне атрофии определялось истончение нейроэпителия и хориоидеи, атрофия РПЭ, утрата хориокапилляров. При анализе аутофлюоресценции глазного дна определялась зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюоресценции вокруг (рис. 4).

Гистологическое исследование глаз на 15-й день после введения как раствора бевацизумаба, так и 0,9 % раствора хлорида натрия выявило слабо- и умеренно выраженные

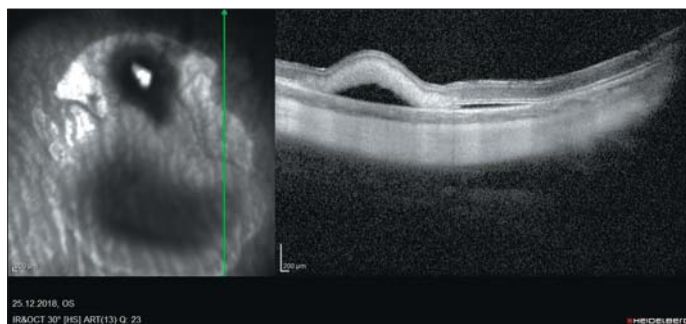


Рис. 1. Спектральная оптическая когерентная томография. 7-й день после хирургического вмешательства. Отслойка нейросенсорной сетчатки, дезорганизация и утолщение ее наружных слоев

Fig. 1. Spectral optical coherence tomography. 7 days after surgical intervention. Neurosensory retinal detachment, disorganization and thickening of its outer layers

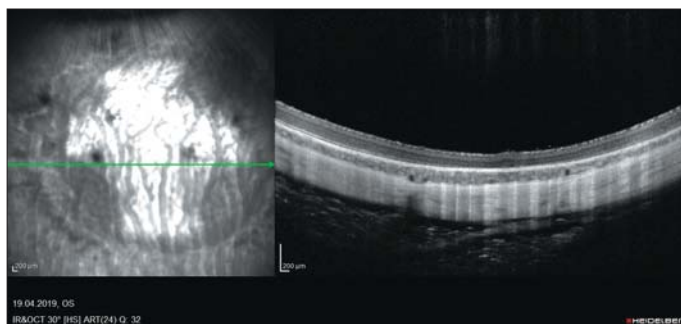


Рис. 2. Спектральная оптическая когерентная томография. 14-й день после хирургического вмешательства. Неравномерное прилегание сетчатки с истончением нейроэпителия, повышение гиперрефлексивности в зоне предполагаемой атрофии

Fig. 2. Spectral optical coherence tomography. 14 days after surgical intervention. Irregular fit of the retina, thinning of the neuroepithelium, the increase of hyperreflectivity in the expected atrophy area

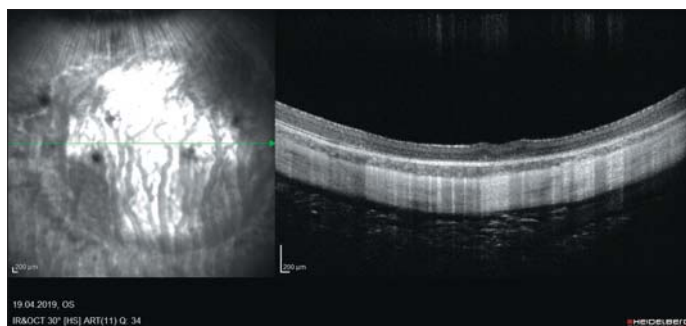


Рис. 3. Спектральная оптическая когерентная томография. 30-й день после оперативного вмешательства. Визуализация зоны атрофии РПЭ, истончение нейроэпителия и хориоидеи, утрата хориокапилляров

Fig. 3. Spectral optical coherence tomography. 30 days after surgical intervention. Visualization of the RPE atrophy area, thinning of the neuroepithelium and choroid, loss of choriocapillaries

Рис. 4. Анализ аутофлюоресценции глазного дна. 30-й день после хирургического вмешательства. Зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюоресценции вокруг

Fig. 4. Fundus autofluorescence imaging. 30 days after surgical intervention. The hyper-autofluorescence area is surrounded with punctate hypo-autofluorescence regions



альтеративно-дистрофические изменения и гибель отдельных клеток пигментного эпителия, в результате чего структура слоя РПЭ приобретала неравномерный характер. В отдельных случаях отмечались мелкие очаги отслойки сетчатки и десквамации подлежащего дистрофированного пигментного эпителия. Наблюдаемые изменения во всех случаях сопровождались проявлениями различной степени выраженности гидропической дистрофии фоторецепторного слоя сетчатки (рис. 5). После введения 0,9 % раствора хлорида натрия, в отличие от второй модели, обращало на себя внимание развитие выраженного отека хориоидеи и перихориоидального пространства в зоне оперативного вмешательства и на небольшом удалении по ее периферии.

Наиболее выраженные морфологические изменения наблюдались на 30-й день после оперативного вмешательства. Микроскопическое исследование глаз, энуклеированных в указанный срок, выявило тотальную атрофию и исчезновение пигментных клеток на всем протяжении зоны экспериментального воздействия (1,5 pd). Изменения РПЭ сопровождались дегенеративными изменениями сетчатки по типу выраженного отека фоторецепторного слоя, при котором он приобретал характерный спонгиозморфный вид, очагами клеточного разрежения в наружном и внутреннем ядерных слоях и фокальным выпадением клеток ганглиозного слоя (рис. 6). Следует отметить, что наблюдаемые изменения имели более выраженный характер после введения 0,9 % раствора хлорида натрия, в ряде случаев отмечались очаги отслойки сетчатки, а в наиболее тяжелых случаях — и сосудистой оболочки (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании для получения повреждения РПЭ мы использовали 0,9 % раствор хлорида натрия и раствор бевацизумаба и доказали, что указанные растворы вызывают значительную и устойчивую атрофию РПЭ и сетчатки кролика, что подтверждается инструментальными и гистологическими данными.

При динамическом наблюдении за животными обеих групп по данным ОКТ и исследования аутофлюоресценции в разные сроки наблюдения не было обнаружено существенных различий. В обеих группах в зоне оперативного вмешательства определялось истончение нейроэпителия и хориоидеи, атрофия РПЭ, утрата хориокапилляров. На аутофлюоресценции глазного дна определялась зона гипофлюоресценции с точечными участками гиперфлюоресценции вокруг. Стойкая дегенерация РПЭ визуализировалась с 30-го дня после хирургического вмешательства.

При морфологическом исследовании в обеих группах экспериментальных глаз наблюдались атрофия РПЭ, а также признаки дистрофических изменений сетчатки. При этом более выраженный негативный эффект на РПЭ, сетчатку и хориоидею выявлялся в группе глаз, подвергшихся введению 0,9 % раствора хлорида натрия, что должно учитываться при дальнейшем применении соответствующей модели [17, 18].

На сегодняшний день в офтальмологии разработан ряд аналогичных моделей атрофии РПЭ, которые, однако, имеют ряд недостатков. В 2019 г. Н.Л. Шеремет и соавт. был предложен способ моделирования повреждения РПЭ путем субретинального введения сбалансированного солевого раствора с предварительной витрэктомией с целью уменьшения риска послеоперационных осложнений. Для предупреждения обратного рефлюкса введенного раствора в стекловидное тело и отслойки сетчатки проводили лазеркоагуляцию сетчатки вокруг места вкола и тампонаду витреальной полости перфторорганическими соединениями с последующим их удалением. Данный способ достаточно травматичен и трудно воспроизводим [6]. В 2018 г. I. Bhutto и соавт. предложили механизм острой травмы для моделирования географической атрофии на крысах. Крысам субретинально вводили йодат натрия (5 мкг/мкл) с использованием пикоинжектора. Гистологическая оценка энуклеированных экспериментальных глаз подтвердила утрату фоторецепторных клеток, атрофию РПЭ, образование глиальной мембраны и дегенерацию хориокапиллярного слоя. Однако авторы сами обращают

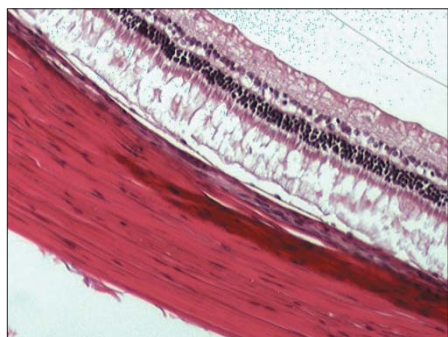


Рис. 5. Модель атрофии РПЭ введением раствора бевацизумаба, 15-й день. Атрофические изменения и частичное исчезновение клеток слоя РПЭ. Очаговая десквамация слоя РПЭ. Спонгиоз фоторецепторного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 5. RPE atrophy model by administration of bevacizumab solution, day 15. Atrophic changes and partial disappearance of cells of the RPE layer. Focal desquamation of the RPE layer. Spongiosis of the photoreceptor layer. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 200$

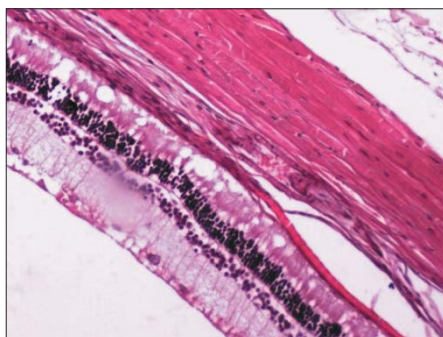


Рис. 6. Модель атрофии РПЭ введением раствора бевацизумаба, 30-й день. Тотальная атрофия слоя РПЭ. Спонгиозморфная трансформация фоторецепторного слоя, выпадение, очаги разрежения клеток наружного и внутреннего ядерного слоев, выпадение клеток ганглиозного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 6. RPE atrophy model by administration of bevacizumab solution, day 30. Total atrophy of the RPE layer. Spongiomorphic transformation of the photoreceptor layer, prolapse, rarefaction areas of cells of the outer and inner nuclear layers, cellular disappearance in ganglion cell layer. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 200$

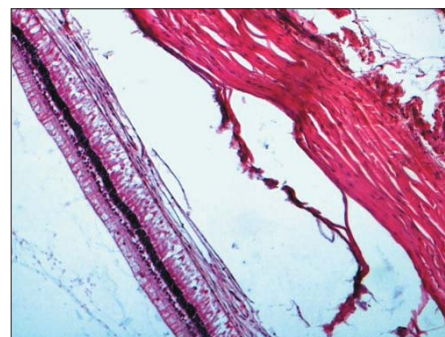


Рис. 7. Модель атрофии РПЭ введением 0,9 % раствора хлорида натрия, 30-й день. Атрофия слоя РПЭ. Спонгиозморфная трансформация фоторецепторного слоя. Выраженный отек хориоидеи и перихориоидального пространства с формированием очага отслойки хориоидеи. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 7. RPE atrophy model by administration of 0.9% sodium chloride solution, day 30. Atrophy of the RPE layer. Spongiomorphic transformation of the photoreceptor layer. Severe edema of the choroid and perichoroid space with the detachment of the choroid. Hematoxylin and Eosin. Magnification $\times 100$

внимание на острый характер повреждения, не сравнимый с механизмом гибели клеток при географической атрофии у человека [7].

В 2017 г. S. Petrus-Reurer и соавт. в эксперименте на кроликах получили модель географической атрофии сетчатки, используя йодат натрия в объеме 0,05 мл. Отмечено, что формирование субретинального пузыря в месте введения приводит к необратимым изменениям в виде дегенерации фоторецепторного слоя сетчатки. Важно подчеркнуть, что введение йодата натрия сопровождается более агрессивным характером повреждения в сравнении с 0,9 % раствором хлорида натрия и раствором бевацизумаба и приводит к развитию тяжелой географической атрофии и сопутствующей хориоидальной атрофии [8]. В 2016 г. J. Monés и соавт. также использовали йодат натрия для моделирования атрофии РПЭ и наружных слоев сетчатки на йоркширских свиньях. Для атрофических изменений было достаточно 0,1 мл йодата натрия. Однако использование этих животных достаточно трудоемко и экономически невыгодно, что делает эту модель неудобной в рутинной практике дальнейшего применения экспериментальных моделей [9].

В то же время предложенные нами модели легко воспроизводимы в экспериментальной практике, отличаются доступностью и экономически выгодны, что будет способствовать их применению в дальнейших доклинических исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны две легко воспроизводимые экспериментальные модели атрофии РПЭ: модель субретинального введения 0,9 % раствора хлорида натрия и модель субретинального введения раствора бевацизумаба.
2. Клинико-инструментальные и морфологические исследования подтвердили наличие локального повреждения РПЭ и дистрофических изменений в сетчатке и хориоиде в обеих моделях.
3. В результате гистологического исследования установлен более агрессивный характер повреждения 0,9 % раствором хлорида натрия в виде более выраженных дистрофических изменений внутренних структур глаза в сравнении с моделью, полученной при аналогичном субретинальном введении ингибитора ангиогенеза.
4. Полученные экспериментальные модели могут быть полезны в изучении различных видов атрофии РПЭ, в том числе возникающих на фоне применения ингибиторов ангиогенеза.

Литература/References

1. M'Barek B. K., Habeler W., Monville C. Stem cell-based RPE therapy for retinal diseases: engineering 3D tissues amenable for regenerative medicine. Adv. Exp. Med. Biol. 2018; 1074: 625–62. doi:10.1007/978-3-319-75402-4_76
2. Газизова И.Р., Алексеев В.Н., Никитин Д.Н. Экспериментальное воспроизведение глаукомного процесса. Офтальмологические ведомости. 2013; 6 (3): 43–50. [Gazizova I.R., Alekseev V.N., Nikitin D.N. Experimental

reproduction of the glaucomatous process. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2013; 6 (3): 43–50 (in Russian)].

3. Petters R.M., Alexander C.A., Wells K.D., et al. Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. Nat. Biotechnol. 1997; 15 (10): 965–70. doi: 10.1038/nbt1097-965
4. Chader G.J. Animal models in research on retinal degenerations: past progress and future hope. Vision Res. 2002; 42 (4): 393–9. doi: 10.1016/s0042-6989(01)00212-7
5. Kijas J.W., Cideciyan A.V., Aleman T.S., et al. Naturally occurring rhodopsin mutation in the dog causes retinal dysfunction and degeneration mimicking human dominant retinitis pigmentosa. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99 (9): 6328–33. doi:10.1073/pnas.082714499
6. Шеремет Н.Л., Микаелян А.А., Андреев А.Ю. и др. Повреждение пигментного эпителия сетчатки в эксперименте. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 3: 215–7. https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-215-217 [Sheremet N.L., Mikaelyan A.A., Andreev A.Yu., et al. Experimental damage of retinal pigment epithelium. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2019; 3: 215–7 (in Russian). https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-215-217]
7. Bhutto I.A., Ogura S., Baldeosingh R., et al. An acute injury model for the phenotypic characteristics of geographic atrophy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018; 59 (4): AMD143–AMD151. doi:10.1167/iov.18-24245
8. Petrus-Reurer S., Bartuma H., Aronsson M., et al. Integration of subretinal suspension transplants of human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cells in a large-eyed model of geographic atrophy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58 (2): 1314–22. doi:10.1167/iov.16-20738
9. Mones J., Leiva M., Pena T., et al. A swine model of selective geographic atrophy of outer retinal layers mimicking atrophic AMD: a phase I escalating dose of subretinal sodium iodate. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (10): 3974–83. doi:10.1167/iov.16-19355
10. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012; 119 (7): 1388–98. doi: https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053
11. Edelhauser H.F., Van Horn D.L., Hyndiuk R.A., et al. Intracocular irrigating solutions: their effect on the corneal endothelium. Arch. Ophthalmol. 1975; 93 (8): 648–57. doi:10.1001/archophth.1975.01010020614011
12. Merrill D.L., Fleming T.C., Girard L.J. The effects of physiologic balanced salt solutions and normal saline on intraocular and extraocular tissues. Am. Journ. of Ophthalmol. 1960; 49 (5): 895–8. https://doi.org/10.1016/0002-9394(60)91806-7
13. Breebaart A. C., Nuyts R. M., Pels E., et al. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. Arch. of Ophthalmol. 1990; 108 (8): 1121–5. doi:10.1001/archophth.1990.01070100077038
14. Анисимова С.Ю., Загребельная Л.В. Интраокулярные иригационные растворы: сравнительное исследование БСС и БСС Плюс. Офтальмохирургия. 2010; 1 (1): 45–9. [Anisimova S.Yu., Zagrebelskaya L.V. Intracocular irrigation solutions: a comparative study of BSS and BSS Plus. 2010; 1 (1): 45–9 (in Russian)].
15. Muraoka Y., Ikeda H.O., Nakano N., et al. Real-time imaging of rabbit retina with retinal degeneration by using spectral-domain optical coherence tomography. PLoS One. 2012; 7 (4): e36135. doi:10.1371/journal.pone.0036135
16. Famiglietti E.V., Sharpe S.J. Regional topography of rod and immunocytochemically characterized “blue” and “green” cone photoreceptors in rabbit retina. Vis. Neurosci. 1995; 12 (6): 1151–75. doi:10.1017/s0952523800006799
17. Нероева Н.В., Нероев В.В., Катаргина Л.А. и др. Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Патент РФ № 2709247; 2019. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Katargina L.A., et al. The method of modeling of atrophy of retinal pigment epithelium. Patent RF № 2709247; 2019 (in Russian)].
18. Нероева Н.В., Нероев В.В., Зуева М.В. и др. Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Патент РФ № 2727000; 2020. [Neroeva N.V., Neroev V.V., Zueva M.V., et al. The method of modeling of atrophy of retinal pigment epithelium. Patent RF № 2727000; 2020 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — куратор проекта, написание статьи; В.В. Нероев — руководитель проекта, дизайн исследования, научное редактирование; П.А. Илюхин — проведение хирургических вмешательств; А.Г. Кармокова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях и хирургических манипуляциях; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях и хирургических манипуляциях; М.В. Рябина — проведение оптической когерентной томографии, анализ и обработка полученных результатов, написание статьи; А.М. Майбогин — проведение гистологического исследования, анализ и обработка результатов. **Authors' contribution:** N.V. Neroeva — project curator, writing the article; V.V. Neroev — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, final editing; P.A. Ilyukhin — performing of surgical procedures; A.G. Karmokova — analysis of results, performing of all studies and surgical manipulations; O.A. Losanova — analysis of results, performing of all studies and surgical manipulations; M.V. Ryabina — performing of optical coherent tomography examinations, writing the paper; A.M. Maybodin — performing of histological studies, analysis of the results.

Поступила: 08.06.2020

Переработана: 18.06.2020

Принята к печати: 11.08.2020

Originally received: 08.06.2020

Final revision: 18.06.2020

Accepted: 11.08.2020

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

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, научный сотрудник
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук,
профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного
нерва, директор

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, научный сотрудник
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Асият Гисовна Кармокова — аспирант отдела патологии сетчатки и
зрительного нерва

Оксана Арсеновна Лосанова — аспирант отдела патологии сетчатки
и зрительного нерва

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, научный сотрудник
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Артемий Михайлович Майбогин — научный сотрудник отдела пато-
логической анатомии и гистологии

Для контактов: Асият Гисовна Кармокова,
karmokova.ag@gmail.com;
Оксана Арсеновна Лосанова,
oksana_losanova@mail.ru

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of
pathology of the retina and optic nerve

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. Med. Sci., professor,
head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director

Pavel A. Ilyukhin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of
pathology of the retina and optic nerve

Asiyat G. Karmokova — PhD student, department of pathology of the
retina and optic nerve

Oksana A. Losanova — PhD student, department of pathology of the
retina and optic nerve

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., researcher, department of
pathology of the retina and optic nerve

Artemy M. Maybogin — researcher, department of pathologic anatomy
and histology

Contact information: Asiyat G. Karmokova,
karmokova.ag@gmail.com;
Oksana A. Losanova,
oksana_losanova@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-64-69>



Послеоперационный или артифакичный (псевдофакичный) макулярный отек

И.Э. Иошин

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия

Анализируются причины, методы диагностики и профилактики макулярного отека (МО) на артифакичном глазу после факоэмульсификации катаракты. На основе литературных и собственных данных определены преимущества термина «артифакичный МО», который учитывает все многообразие патогенеза осложнения. Сформулировано предложение о внесении «артифакичный МО» в перечень Международной классификации болезней (МКБ).

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты; макулярный отек; артифакичный отек; профилактика

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Иошин И.Э. Послеоперационный или артифакичный (псевдофакичный) макулярный отек. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 64–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-64-69>

Postoperative, or pseudophakic, macular edema

Igor E. Ioshin

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia

igor.ioshin@gmail.com

Causes of macular edema (ME) occurring on the pseudophakic eye after cataract phacoemulsification, and methods of its diagnosis and prevention are analyzed. As follows from the literature and our own data, the term “pseudophakic ME” better reflects the condition that the term “postoperative ME” as it takes into account the diversity of pathogenetic complications. Accordingly, we propose to include this term into the ICD list.

Keywords: cataract phacoemulsification; macular edema; pseudophakic edema; prevention

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: Author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Ioshin I.E. Postoperative, or pseudophakic, macular edema. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 64–9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-64-69>

Макулярный отек (МО) после хирургии катаракты (факоэмульсификации) в отечественной клинической практике определяют по-разному: послеоперационный или артифакичный [1, 2]. Несмотря на очевидную близость к патогенетической сущности осложнения, определения содержат в себе некоторые различия. Очевидно их общее значение — рассматриваемый МО формируется после хирургии катаракты с имплантацией ИОЛ, т. е. учитывается факт хирургии в прошлом и артифакии в настоящем, однако расхождение — в деталях.

Так, термин «послеоперационный» во временном аспекте связан с хирургическим вмешательством, его разви-

тие предполагается непосредственно после операции (часы, дни) и требует активного лечения. «Послеоперационное осложнение» определяет прямую зависимость от травматичности, ошибок и особенностей операции, как, например, послеоперационный отек роговицы, реактивная гипертензия и др. Между тем факоэмульсификация катаракты (ФЭК) в стандартных случаях практически лишена хирургического риска, а МО в послеоперационном периоде отмечается даже при высочайшем качестве неосложненной хирургии.

Более того, МО регистрируется чаще всего через несколько недель (1–3 мес) и позже, когда непосредственное влияние хирургии и послеоперационный репаративный

процесс заканчиваются, а оперированный пациент считается выздоравливающим. Как правило, пациент через месяц после хирургии катаракты имеет стабильное зрение, ему при необходимости подобраны корректирующие очки, трудоспособность восстановлена, необходимость дальнейшего активного наблюдения отсутствует. Реабилитация практически завершена, об операции «вспоминают как о завершенном событии». В связи с этим, возможно, интервал между операциями на двух глазах при двусторонней катаракте 1–3 месяца считается многими офтальмологами наиболее безопасным.

Поэтому обращение пациента с жалобами на снижение зрения через месяцы после фактоэмульсификации (редко!) или случайное обнаружение отека макулы на оптической когерентной томографии (ОКТ) не воспринимается как очевидная причинно-следственная связь с хирургией. Данное противоречие устранимо в случае выбора определения «артифактический» МО.

Термин «послеоперационный» также объединяет МО, которые могут встречаться после некоторых видов хирургического вмешательства (экстракция катаракты, антиглаукомные операции, витрэктомии), хотя очевидна наибольшая актуальность проблемы после хирургии катаракты. Патогенетический механизм в перечисленных ситуациях несколько отличается: для глаукомы важен гипотонический синдром на фоне гидродинамических изменений, для витрэктомии имеет значение авитреальный синдром с очевидным анатомическим компонентом, но все ситуации, и в первую очередь после хирургии катаракты, объединяет важная роль послеоперационного воспаления как реакции на хирургическую травму [3, 4].

Кроме того, повсеместное использование термина «послеоперационный МО» может привести к требованию учета в статистике осложнений, несмотря на неосложненное проведение ФЭК.

Таким образом, определение «послеоперационный» носит несколько формальный характер, связано преимущественно с фактом выполнения операции, что не вполне отражает все многообразие патогенетических механизмов МО.

Определение «артифактический МО» имеет более широкое значение, которое включает не только факт проведения операции, но и принципиальное изменение анатомии оперированного глаза. В этом случае «артифактический МО» логично относится к группе осложнений, характеризующих патологию артифактного глаза: фиброз задней капсулы, децентрация ИОЛ и др. Развитие «артифактного» МО в отдаленные сроки после операции может быть представлено как сумма реакции на острое нарушение гематоофтальмического барьера (ГОБ) во время операции и хроническое нарушение ГОБ из-за наличия полимерного имплантата с хемотаксической реакцией, псевдофакодонеза/иридо-псевдофакодонеза, ретракции капсульного мешка с деформацией волокон цинновой связки и др.

В итоге выбор определения «послеоперационный МО» или «артифактический МО» влияет на выработку единой тактики ведения пациентов, а именно:

- необходимость учета МО как осложнения в статистическом отчете хирургической деятельности;
- длительность противовоспалительных профилактических инстилляций в послеоперационном периоде;
- учет особенностей диспансерного наблюдения пациентов с артифакцией.

История вопроса. МО после хирургии катаракты клинически впервые был описан А. Irvine (1953), с дополнением данных флюоресцентной ангиографии уточнен J. Gass (1966), и в течение многих лет данное осложнение фиксировалось

как синдром Irvine — Gass [5, 6]. Дополнительно авторами подчеркивалось, что синдром может развиваться после экстракции катаракты как при имплантации ИОЛ, так и без имплантации.

Изначально в соответствии с доминирующей хирургической технологией интракапсулярной экстракции (криоэкстракции) катаракты (ИЭК) основной причиной осложнения считался тракционный синдром вследствие грубого нарушения анатомии оперированного глаза. Первые случаи синдрома и были описаны как следствие выпадения стекловидного тела, в том числе с витрэктомией, с ущемлением его волокон в разрезе. Имеющий непосредственную связь с хирургическим вмешательством патогенез предопределил эволюцию в названии МО, который стали называть «послеоперационный кистозный макулярный отек» (КМО). Частота МО после ИЭК по различным источникам достигала 7–24 % [7–9].

«Механическая теория» соответствовала технологическим особенностям операции (ИЭК) периода 50-х годов — высокий риск повреждения передней гиалоидной мембраны, усугубляющийся выпадением стекловидного тела в переднюю камеру и формированием иридовитреальных, иридокорнеальных и витреокорнеальных сращений. Деформация передних слоев стекловидного тела приводила к смещению его задних слоев и развитию кистозного отека в макулярной области сетчатки [10, 11]. Тем не менее не во всех случаях интраоперационных осложнений формировался МО, что отражает многофакторный характер его патогенеза.

Современные представления о патогенезе МО. Переход на метод экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК) уменьшил риск выпадения стекловидного тела и, соответственно, благоприятно сказался на частоте КМО — 1–11 % [12, 13]. В то же время развитие МО в отсутствие механического тракционного компонента потребовало иного объяснения, а именно роли воспалительной реакции в переднем отрезке глаза и, соответственно, ответной реакции в макулярной области.

Интраоперационное повреждение тканей глаза запускает воспалительную реакцию, которая реализуется через медиаторы воспаления (простагландины, лейкотриены и др.) и усиливается на фоне предрасполагающих факторов (общих и местных). Увеличение проницаемости ГОБ в некоторых случаях приводит к нарушению динамического баланса между осмотическим, онкотическим и гидростатическим давлением в плазме и сетчатке. Итог — избыточное накопление интратретинального транссудата в макулярной зоне.

Отек макулы развивается, когда скорость капиллярной фильтрации превышает скорость оттока жидкости из сетчатки через периваскулярный интерстиций, несмотря на ауторегуляцию давления кровотока. В начале процесса отеку препятствует низкая эластичность ткани сетчатки и внутренний каркас, созданный клетками Мюллера. Поэтому для формирования МО требуется длительный период. С другой стороны, аваскулярность макулы ухудшает резорбцию отека [14].

ФЭК как самая современная технология ЭЭК еще больше снизила риск воспалительной реакции и расширила показания к имплантации ИОЛ. Практически во всех случаях ФЭК катаракты завершается имплантацией ИОЛ, поэтому особенности артифактного глаза (наличие полимерного имплантата, псевдофакодонез/иридопсевдофакодонез, ретракция капсульного мешка с деформацией волокон цинновой связки и др.) могут влиять на проницаемость ГОБ и, согласно воспалительной теории, приводить к формированию МО.

Диагностика. Большой интерес к проблеме МО в последние годы связан с несколькими обстоятельствами, первым из которых является распространенность ФЭК (в США — 2 млн в год, в РФ — 400 тыс. в год). Во-вторых, прогнозируемый уровень и стабильность зрительных функций после ФЭК, соответствующий высочайшему уровню качества жизни. Кроме того, революционное повсеместное внедрение высокоточной неинвазивной технологии — ОКТ, которая позволила количественно выявлять и измерять степень выраженности МО. И наконец, не менее важна профилактическая направленность медикаментозного сопровождения современной ФЭК, так как число осложнений, в том числе и воспалительных, значительно уменьшилось, и в соответствии с этим интенсивность и длительность инстилляций противовоспалительных средств должны быть обоснованными.

Клиника классического МО в дебюте проявляется в неспецифических жалобах на периодическое снижение остроты зрения, затуманивание, нечеткость или розоватый оттенок зрения, больше выраженных в утренние часы. Офтальмоскопия определяет отсутствие фовеолярного рефлекса, патологические парамакулярные рефлексы, срез макулы утолщается, цвет меняется на серовато-красный. В дальнейшем снижение остроты зрения становится постоянным [3].

Для подтверждения факта кистозных изменений сетчатки в течение многих лет использовался метод флюоресцентной ангиографии (ФАГ), при которой обнаруживаются очаги гиперфлюоресценции в парамакулярной области. Отдельное значение имеют спланированные проспективные исследования МО с использованием ФАГ, которые стали на длительное время стандартом диагностики КМО [14]. Благодаря этому увеличилась частота фиксируемых КМО по качественному (описательному) признаку очаговой гиперфлюоресценции, количественные измерения были недоступны. Справедливо считается, что до появления ОКТ частота выявления МО после экстракции катаракты в первую очередь зависела от использования ФАГ в исследовании. В настоящее время применение инвазивной процедуры ФАГ для диагностики артефактического МО и в качестве диспансерного метода нецелесообразно, поэтому она сохранила историческое классическое значение.

Дополнительно во многих научных исследованиях артефактического глаза в различные сроки применялась флюоресцентная иридоангиография. Зафиксировано повышение проницаемости ГОБ в виде очаговой гиперфлюоресценции радужки при артефакции, а также в раннем и позднем послеоперационном периоде [15]. На фоне глаукомы, псевдоэксфолиативного синдрома, сахарного диабета и др. гиперфлюоресценция была более выраженной и сохранялась дольше. Однако данные наблюдения *не фиксировались как осложнения*, а в большей степени трактовались как особенность артефактического глаза в виде более длительной адаптации сосудистой системы после операции и имплантации ИОЛ. Впоследствии полученные данные использовались для прогноза течения артефакции в зависимости от материала ИОЛ, метода фиксации и сопутствующей патологии, а также выработки рекомендаций по медикаментозному послеоперационному сопровождению [3, 15].

Принципиальное изменение в диагностике МО произошло благодаря ОКТ. Появилась возможность измерять количественные показатели отека и оценивать как минимальные изменения макулярной области, так и их динамику.

Для МО после экстракции катаракты на ОКТ характерна интратетинальная локализация — накопление жидкости внутри слоев сетчатки с развитием одиночных и множе-

ственных кист без отслойки пигментного и нейроэпителия — КМО (рис. 1).

Артефактический КМО можно рассматривать как неспецифическую реакцию макулярной сетчатки в виде интратетинального отека, схожего с пост-окклюзионным и диабетическим КМО (рис. 2). Как уже подчеркивалось, интратетинальный отек формируется при несовпадении уровня повышенной капиллярной фильтрации и снижения насосной функции клеток интерстиция. Причина этого заключается в изменении осмотического и онкотического давления при воспалении, ишемии, ацидозе на фоне повреждения гематоретинального барьера (ГРБ). При начальных стадиях интратетинального отека за счет коррекции ишемии и воспаления может произойти полное разрешение КМО как при артефакции, так и при диабете и венозных окклюзиях.

Отдельно стоит отметить значение ОКТ в разработке рекомендаций по профилактике КМО. Используются различные критерии, главными из которых считаются увеличение толщины сетчатки и объема макулярной области в 6-мм зоне. Считается, что увеличение толщины сетчатки на 10 мкм ухудшает скотопическое зрение, увеличение на 30 мкм снижает мезопическое зрение, увеличение толщины на 10 % от исходной величины может рассматриваться как достоверное изменение показателя [16, 17].

Диагностика отека макулы по данным ОКТ через 1–3 мес после операции может происходить случайно без активного выявления патологии и без очевидного снижения зрения, возможность саморазрешения КМО логично заставляет усомниться в том, является ли это осложнением непосредственно операции.

Еще в большей степени это относится к отдаленному периоду, патологию которого целесообразнее считать патологией артефактического глаза. Конечно, операция в виде хирургической травмы запускает механизм защитной воспалительной реакции, которая в подавляющем большинстве случаев завершается адекватным репаративным процессом. В ряде случаев происходит хронизация процесса, нарушение ГОБ не восстанавливается полностью, защитная реакция трансформируется в патологическую. Принципиальное значение имеет наличие внутриглазного имплантата, фиброзных изменений капсульного мешка, иридопсевдофакодонеа, патологии стекловидного тела и др., а также, возможно, аутоиммунный конфликт после нарушения «забарьерного статуса глазного яблока».

Прогрессирующий КМО, который приводит к снижению остроты зрения на 0,2 log, обозначается как клинически

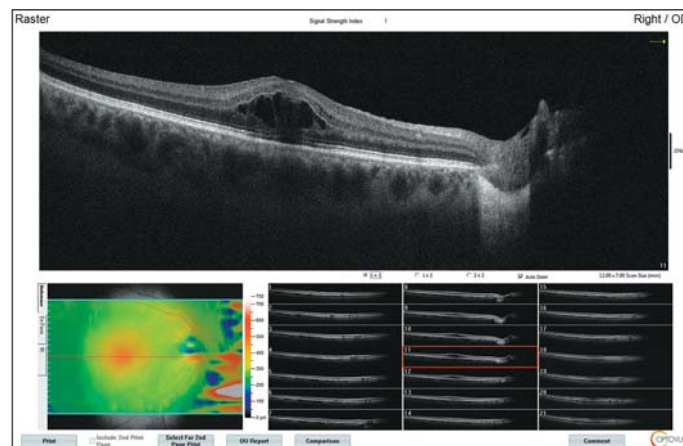


Рис. 1. Артефактический макулярный отек

Fig. 1. Pseudophakic macular edema

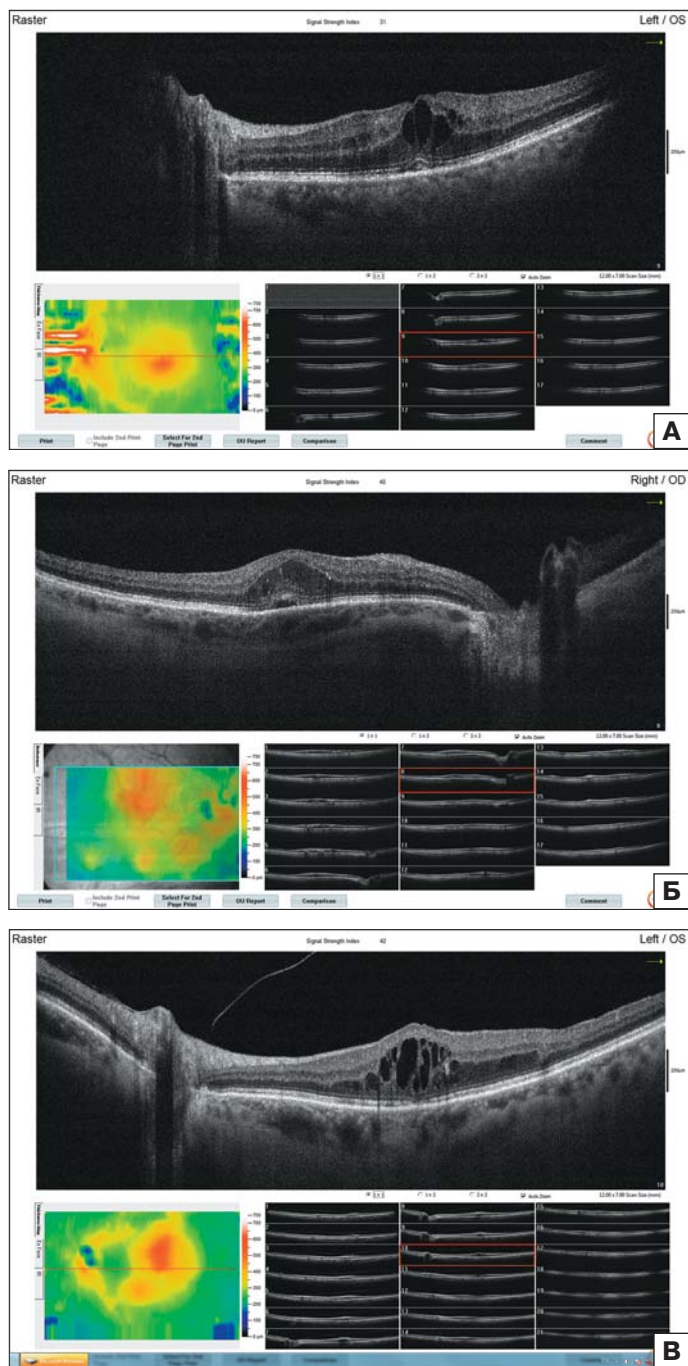


Рис. 2. Интравитреальный макулярный отек (А — артификачный, Б — пост-окклюзионный, В — диабетический)
Fig. 2. Intraretinal macular edema (A — pseudophakic, Б — after retinal vein occlusion, В — diabetic)

значимый МО (КЗМО). Оба состояния учитываются как основные показатели профилактической эффективности стероидных и нестероидных инстилляций [18].

В связи с отсутствием жалоб пациента на снижение зрительных функций, субклинические формы КМО по ОКТ возможно трактовать как адаптацию различных защитных механизмов к новым условиям артификачного глаза и как продолжение репаративного процесса, а не рассматривать как осложнение. Тем не менее выявленные по ОКТ изменения должны рассматриваться как основание для повторного исследования в динамике, особенно на фоне сопутствующей патологии пациента с артификацией (сахарный диабет,

венозные окклюзии, эпиретинальный фиброз и др.). Для профилактики перехода в клиническую форму возможно назначение инстилляций противовоспалительных средств.

В отличие от субклинических форм МО, КМО, КЗМО, изменения на ОКТ на фоне снижения зрения должны рассматриваться как осложнение, но в связи со сроками своего формирования не как послеоперационный, а как артификационный отек. С этой точки зрения, в перечне кодов международной классификации болезней (МКБ) — Z96.1 «Наличие интраокулярных линз» целесообразно уточнить как «артификация (псевдофакия)», а в кодах Т85 «Осложнения, связанные с внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами» внести уточнение: «артификационный (псевдофакичный) макулярный отек».

По аналогии с выявляемыми ранее сосудистыми изменениями оперированного глаза на флюоресцентной иридоангиографии увеличение толщины сетчатки по данным ОКТ в отсутствие жалоб пациента, клинических проявлений и стабильных высоких зрительных функций может считаться не осложнением оперированного глаза, а детализированной особенностью репаративного процесса, который по клиническим признакам заканчивается к 1-му месяцу после операции, а морфологически может продолжаться дольше. Актуальность выявления КМО на ОКТ заключается в возможности динамического наблюдения, а также в использовании как критерия профилактической эффективности противовоспалительных средств.

Клиническая практика показала, что общепринятая длительность наблюдения пациента после ФЭК — 1 месяц. Именно за этот срок реализуются осложняющие факторы и дефекты непосредственно хирургии, все последующие относятся к особенностям артификации, в том числе на фоне сопутствующей (соматической и глазной) патологии.

Профилактика и лечение КМО. Современное медикаментозное сопровождение ФЭК носит принципиально профилактический характер [19, 20]. Соответственно, профилактика «послеоперационного» МО не должна быть длительной, так как при спокойном течении и максимальной остроте зрения очевидные признаки воспаления в макулярной области, непосредственно связанные с операцией, не фиксируются. Подобный подход активно применяется в антибактериальной профилактике воспалительных осложнений после ФЭК, которая должна быть настолько короткой, насколько это возможно [21]. Обоснованный срок назначения антибактериальных препаратов — неделя, далее риски инфекционных осложнений реализуются исключительно редко. По аналогии с этим профилактика других воспалительных осложнений также должна быть аргументированной и, как правило, совпадать с общепринятыми сроками клинического выздоровления — в стандарте не более месяца. Профилактика «артификачного» МО, помимо высокого качества хирургической технологии, согласно общепринятой концепции, заключается в местном применении противовоспалительных средств — стероидов и нестероидов.

Изначально схема периоперативного сопровождения ФЭК в стандартных случаях ориентировалась в основном на длительные (месяц и более) инстилляций/инъекции стероидов [3]. Во многих случаях в связи с технологическими особенностями операции изначально такое сопровождение имело не профилактический, а терапевтический характер. В последние годы новые молекулы и лекарственные формы нестероидов вывели их на передний край профилактики КМО. Многочисленные исследования не выявили принципиальных преимуществ различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [17, 22–26].

Продолжительность инстилляций НПВС после операции активно обсуждается, при этом рекомендации по применению различных препаратов подчеркивают разницу в оценке патогенеза КМО. Так, в ряде инструкций препаратов, утвержденных в РФ (Бромксенак[®], Дикло-Ф[®]), применение ограничивается 2 нед после операции, т. е. формально поддерживается концепция «хирургического» механизма МО. Предполагается, что за данный короткий период профилактика негативного влияния хирургического вмешательства будет обеспечена.

Самым масштабным исследованием методов профилактики КМО после ФЭК стало исследование PREMED [18]. В той части исследования, которая касалась стандартной хирургии, оценивали частоту КМО после неосложненной ФЭК на фоне инстилляций стероидов (месяц), нестероидов (2 нед) и их комбинации (месяц и 2 нед соответственно). Основным выводом исследования PREMED: профилактика КМО в стандартных случаях ФЭК успешно решается совместным назначением инстилляций нестероидов и стероидов (частота КМО через 6 нед — 1,9 % в сравнении с изолированным применением нестероидов — 4,1 % и стероидов — 8,1 %; частота КМО через 12 нед — 2,3 % в сравнении с изолированным применением нестероидов — 4,1 % и стероидов — 8,5 %).

Однако исследование не ответило на вопрос: отличается ли эффективность профилактики КМО при различной длительности инстилляций НПВС — 2 и 4 нед? Актуальность такой задачи подчеркивается рядом публикаций, в том числе и национальными «Клиническими рекомендациями по фактоэммульсификации возрастной катаракты» (2015), в которых предлагается продлить инстилляции НПВС на срок не менее 4 нед — к началу типичного для КМО срока манифестации [27]. В инструкции только одного НПВС (Неванак[®]) предусмотрено увеличение срока инстилляций до 4 нед и больше, однако при наличии сопутствующего сахарного диабета [28]. В инструкциях других препаратов длительность инстилляций ограничивается 2 нед (Бромксенак[®], Дикло-Ф[®]), что представляется недостаточным для полноценной профилактики, или инстилляций предлагается продолжать до стихания признаков воспалительной реакции, что для профилактической цели выглядит не вполне определенно (Индоколлир[®]).

Итак, если придерживаться термина «послеоперационный МО», то его формирование требуется оценивать как осложнение хирургии, как, например, наиболее типичные для экстракции катаракты «послеоперационный отек роговицы», «послеоперационный иридоциклит», «послеоперационная гипертензия». Однако данные осложнения фиксируются преимущественно в раннем послеоперационном периоде и далее при адекватном лечении чаще купируются, редко — прогрессируют и приводят к развитию эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, фиброзу и синехиям, вторичной глаукоме. МО после ФЭК фиксируется в позднем и отдаленном послеоперационных периодах. Все вышеперечисленное определяет целесообразность использования термина «артифактический макулярный отек».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перечисленные обстоятельства определяют следующие ответы на поставленные вопросы.

Какое определение МО предпочтительно: «послеоперационный» или «артифактический»? МО после ФЭК с учетом большинства патогенетических факторов (острое нарушение ГБО в результате хирургической травмы, осложнения операции и раннего послеоперационного периода, а также

хроническое нарушение ГОБ как патология артифакционного глаза) целесообразнее определять как «артифактический МО». Данное определение более широкое, так как артифакция исходно предопределяет проведение операции, что учитывает непосредственно хирургические патогенетические факторы, а ФЭК практически всегда завершается имплантацией ИОЛ, т. е. учитывает возможную патологию артифакционного глаза. Частным случаем при отказе от имплантации ИОЛ может считаться «афактический МО».

В каких случаях считать КМО осложнением операции?

С учетом того, что в ранние сроки после хирургии МО, как правило, не регистрируется, а пик его обнаружения на ОКТ отмечается через месяц и более после операции, КМО без снижения зрения можно считать особенностью течения артифакции. Только в случае развития КЗМО (КМО со снижением зрения) состояние фиксируется как осложнение артифакционного/псевдофакционного глаза — «артифактический МО». Данная концепция требует внесения в коды МКБ: в перечне кодов Z96.1 «Наличие интраокулярных линз» удобнее заменить на «артифакция (псевдофакция)», а в кодах T85 «Осложнения, связанные с внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами» внести формулировку: «артифакционный/псевдофакционный макулярный отек».

Какова длительность профилактики КМО/КЗМО? Патогенетически обоснованная длительность профилактики (инстилляций НПВС) КМО при стандартной неосложненной ситуации составляет месяц с расчетом адекватного подавления каскада послеоперационной воспалительной реакции на фоне восстановления ГОБ. При осложнениях хирургии или соответствующей патологии сетчатки — диабетической, пост-окклюзионной ретинопатии и др. в связи с более выраженным повреждением ГОБ профилактика может быть продлена на больший срок (как правило, не более 2–3 мес) с контролем ОКТ [29]. Возможна альтернативная тактика в виде субтенонового интраоперационного введения депо-стероидов, однако она требует дополнительной детализации — комбинация с инстилляциями НПВС [30].

Отдельные факты обнаружения в отдаленном послеоперационном периоде КМО не являются поводом бесспорно продлевать профилактику, а требуют правильной организации диспансеризации артифакционных пациентов с контролем зрительных функций и данных ОКТ в группах с известными факторами риска. В собственной практике принята такая схема.

- Неосложненная операция и ранний послеоперационный период в отсутствие очевидных факторов риска — месяц инстилляций НПВС с контролем остроты зрения. При неполной остроте зрения в отсутствие других причин — контроль ОКТ. В отсутствие КМО — прекращение инстилляций. Далее наблюдение в первый год — 2 раза в год, в последующие годы — один раз в год. При регистрации КМО (крайне редко!) продление инстилляций до 2 мес и контролем остроты зрения и ОКТ.

- Осложненная операция или ранний послеоперационный период, а также известные факторы риска (сахарный диабет, эпиретинальный фиброз, венозные окклюзии, увеит и др.) — 2 мес инстилляций НПВС. Контроль остроты зрения и ОКТ через 1 и 2 мес после операции. В отсутствие КМО — прекращение инстилляций. Далее наблюдение в первый год — 2 раза в год, в последующие годы — один раз в год. При регистрации КМО продление до 3 мес и наблюдение в динамике. Как правило, длительный КМО приводит к снижению зрения. При КЗМО — решение о субтеноновом или интравитреальном введении депо-стероидов [30].

Литература/References

1. Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина — Гасса. Клиническая офтальмология. 2010; 1: 5–10. [Astakhov S.Yu., Gobedzhishvili M.V. Postoperative macular edema, Irvine — Gass syndrome. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2010; 1: 5–10 (in Russian)].
2. Гобеджишвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии. Офтальмологические ведомости. 2011; 4: 57–9. [Gobedzhishvili M.V., Astakhov S.Yu., Kugleev A.A. Macular edema in pseudophakia. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2011; 4: 57–9 (in Russian)].
3. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. Москва; 1992. [Fedorov S.N., Egorova E.V. Errors and complications in the implantation of an artificial lens. Moscow; 1992 (in Russian)].
4. Иошин И.Э. Интраокулярная коррекция афакии. Москва: Апрель; 2014. [Ioshin I.E. Intraocular correction of aphakia. Moscow: April; 2014 (in Russian)].
5. Irvine A.V. Macular edema after cataract extraction. Am. J. Ophthalmol. 1953; 36: 599–619.
6. Gass J.D., Norton E.V. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein funduscopy and angiographic study. Arch. Ophthalmol. 1966 Nov; 76 (5): 646–61. doi: 10.1001/archophth.1966.03850010648005
7. Федоров С.Н. Имплантация искусственного хрусталика. Москва: Медицина; 1977. [Fedorov S.N. Implantation of an artificial lens. Moscow: Meditsina; 1977 (in Russian)].
8. Binkhorst C.D., Leonard P.A. Results of 208 iris-clip pseudophakos implantations. Amer. J. Ophthalmol. 1967; 64 (5): 947–56. https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)92241-6
9. Choyce D.P. Cataract surgery and intraocular implants. Lancet. 1970 Jun 27; 1 (7661): 1400. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91310-3
10. Jaffe N.S., Clayman H.M., Jaffe M.S. The results of lens implantation in eyes with operative loss of vitreous. J. Amer. Intraocular Implant Soc. 1980 Jul; 6 (3): 243–5. doi: 10.1016/s0146-2776(80)80069-3
11. Irvine A.V. Cystoid maculopathy. Surv. Ophthalmol. Jul-Aug 1976; 21 (1): 1–17. doi: 10.1016/0039-6257(76)90045-x
12. Goodman D.F., Stark W.J., Gottsch J.D. Complication of cataract extraction with intraocular lens implantation. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 1989; 20 (2): 132–40. https://doi.org/10.3928/1542-8877-19890201-15
13. Severin T.D., Severin S.L. Pseudophakic cystoid macular edema: a revised comparison of incidence with intracapsular and extracapsular extraction. Ophthalmic Surg. 1988 Feb; 19 (2): 116–8. PMID:3347455
14. Flach A.J. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. Trans. Am. Ophthalm. Soc. 1998; 96: 557–634. PMID: 10360304
15. Федоров С.Н., Ронкина Т.К., Пашинова Н.Ф. Сравнительный анализ основных типов фиксации интраокулярных линз. Хирургия катаракт. Москва; 1983: 93–102. [Fedorov S.N., Ronkina T.K., Pashinova N.F. Comparative analysis of the main types of fixation of intraocular lenses. In: Surgery of cataract. Moscow; 1983: 93–102 (in Russian)].
16. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Оздербаева А.А. Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в профилактике отека сетчатки макулярной области после фактоэмульсификации возрастной катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 77–82. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-77-82 [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Ozderbaeva A.A. Using nonsteroidal anti-inflammatory drugs to prevent retinal macular edema after age-related cataract phacoemulsification. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (2): 77–82 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-77-82]
17. Tzelikis P., Vieira M., Hida W., et al. Comparison of Ketorolac 0.4% and Nepafenac 0.1% for the prevention of cystoid macular edema after phacoemulsification: prospective placebo-controlled randomised study. Br. J. Ophthalmol. 2015; 99 (5): 654–8. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305803
18. Wielders L.H.P., Schouten J.S.A., Winkens B., et al. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMED study report 1. J. Cataract. Refract Surg. 2018 Apr; 44 (4): 429–39. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.01.029
19. Иошин И.Э. Профилактика воспалительных осложнений после фактоэмульсификации. Москва: Апрель; 2014. [Ioshin I.E. Prevention of inflammatory complications after phacoemulsification. Moscow: April; 2014 (in Russian)].
20. Иошин И.Э. Амбулаторная хирургия катаракты. Москва: Апрель; 2016. [Ioshin I.E. Outpatient cataract surgery. Moscow: April; 2016 (in Russian)].
21. Alio J.L., Bodaghi B., Tassignon M.J. Guidelines for managing post-cataract surgery inflammation. Can we reach a consensus. Ophthalmology Times Europe. 2008; 11: 2–11. https://europeophthalmologytimes.com/view/guidelines-managing-post-cataract-surgery-inflammation-can-we-reach-consensus
22. Kim S.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Survey of ophthalmology. 2010; 55 (2): 108–33. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.07.005
23. Lim B.X., Lim C.H., Lim D.K., et al. Prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 11:CD006683. https://doi:10.1002/14651858.CD006683.pub3
24. Lee T.H., Choi W., Ji Y.S., Yoon K.C. Comparison of ketorolac 0.45% versus diclofenac 0.1 % for macular thickness and volume after uncomplicated cataract surgery. Acta Ophthalmol. 2016; 94:e177–e182. https://doi: 10.1111/aos.12780
25. Stock R.A., Galvan D.K., Godoy R., Bonamigo E.L. Comparison of macular thickness by optical coherence tomography measurements after uneventful phacoemulsification using ketorolac tromethamine, nepafenac, versus a control group, preoperatively and postoperatively. Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 607–11. https://doi.org/10.2147/OPTH.S157738
26. Zhao X., Xia S., Wang E., Chen Y. Comparison of the efficacy and patients' tolerability of nepafenac and ketorolac in the treatment of ocular inflammation following cataract surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2017; 12 (3): e0173254. https://doi: 10.1371/journal.pone.0173254. eCollection 2017.
27. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». Москва: «Офтальмология». 2015. [Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataract. Expert Council on the Problem of Surgical Treatment of Cataract. LLC "Interregional Association of Ophthalmologists". Moscow: Oftal'mologiya; 2015 (in Russian). https://3z.ru/upload/documents/Federal_prescribing_cataract_treatment.pdf]
28. Chu J., Johnston R.L., Buscombe C., et al. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery. Ophthalmology. 2016; 123: 316–23. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.00
29. Малогиин Б.Э., Марцинкевич А.О. Современные подходы к профилактике послеоперационных воспалительных осложнений в хирургии катаракты у больных сахарным диабетом. Офтальмохирургия. 2016; 1: 85–8. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-85-90 [Malyugin B.E., Marcinkevich A.O. Modern approaches to the prevention of postoperative inflammatory complications in cataract surgery in patients with diabetes mellitus. Oftal'mokhirurgiya. 2016; 1: 85–8 (in Russian). https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-85-90]
30. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Багиров А.М. Лечение послеоперационного макулярного отека (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2018: 99–107. https://doi:10.17116/oftalma2018134399 [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Bagirov A.M. Treatment of postoperative macular edema (clinical observation). Vestnik oftal'mologii. 2018; 134 (3): 99–107. (in Russian). https://doi:10.17116/oftalma2018134399]

Поступила: 15.09.2019

Переработана: 30.09.2019

Принята к печати: 22.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия

Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий офтальмологическим отделением.

Для контактов: Игорь Эдуардович Иошин,
igor.ioshin@gmail.com

Originally received: 15.09.2019

Final revision: 30.09.2019

Accepted: 22.10.2019

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia
Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmological department

Contact information: Igor E. Ioshin,
igor.ioshin@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных)

Л.А. Катаргина, Е.Н. Демченко✉

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

Недостаточная эффективность лазеркоагуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки при плюс-болезни I зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) обосновала поиск новых подходов к лечению, основанных на регуляции ангиогенеза сетчатки, и применение ингибиторов эндотелиального сосудистого роста (антиVEGF-препаратов) при этом заболевании. Первым крупным рандомизированным исследованием антиVEGF-терапии при РН стало исследование BEAT-ROP, доказавшее большую эффективность бевацизумаба по сравнению с ЛК сетчатки при III стадии плюс-болезни I зоны. Проспективное рандомизированное исследование RAINBOW доказало эффективность ранибизумаба при плюс-болезни I, II и III стадии в I зоне и III стадии во II зоне, а также ЗАРН и позволило рекомендовать препарат к применению у детей с РН. Полученная высокая эффективность антиVEGF-терапии при РН согласуется с нашими данными. АнтиVEGF-терапия открывает новые возможности в лечении строго определенных форм РН. Достоинствами антиVEGF-терапии являются: более высокая клиническая эффективность лечения РН I типа с локализацией в заднем полюсе глаза (I и задняя II зона), отсутствие «блокады» периферической сетчатки, меньшая частота развития миопии и ее степень, относительная быстрота процедуры, возможность лечения пациентов с трудностью визуализации глазного дна и соматически ослабленных пациентов, которым противопоказан длительный наркоз, применяемый для проведения ЛК сетчатки. Следует обратить внимание на повышенные риски прогрессирования пролиферации и развития отслойки сетчатки при применении антиVEGF-препаратов в постпороговых стадиях заболевания. Недоношенные дети с регрессом РН после проведения антиVEGF-терапии требуют увеличения длительности регулярного и частого наблюдения до 70 нед постконцептуального возраста в связи с риском развития рецидива и экстраретинальной пролиферации в отдаленные сроки.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов; рецидив ретинопатии; задняя агрессивная ретинопатия; плюс-болезнь

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 70-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

New opportunities in management of patients with retinopathy prematurity (literature review and analysis of own data)

Ludmila A. Katargina, Elena N. Demchenko✉

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

Insufficient effectiveness of laser coagulation of the avascular retinal areas in retinopathy of prematurity (ROP) plus-disease in zone I and aggressive posterior retinopathy of prematurity (APROP) requires new treatment approaches, based on the regulation of retinal angiogenesis and anti-VEGF drugs use. The BEAT-RAP study, which was the first major randomized study of anti-VEGF therapy in ROP, revealed

a higher effectiveness of bevacizumab compared to retinal laser coagulation in stage 3 plus-disease of zone I. A prospective randomized trial, RAINBOW, demonstrated the effectiveness of ranibizumab in plus-disease stages 1, 2 and 3 in zone I and stage 3 in zone II and in APROP, so that the drug may be recommended for use in children with ROP. The demonstrated high effect of anti-VEGF therapy in ROP is consistent with our own data. Anti-VEGF therapy opens up new possibilities in the treatment of a particular class of ROP forms. The advantages of anti-VEGF therapy include higher clinical effectiveness of treatment of ROP type I with localization in the posterior pole (I and posterior II zone), absence of "blockage" of the peripheral retina, lower frequency of myopia development and degree, relative fastness of the procedure, the acceptability for patients whose fundus is difficult to visualize, and somatically burdened patients who are contraindicated for prolonged anesthesia used for retinal laser coagulation. When using anti-VEGF drugs in the post-threshold stages of the disease, one should take account of an increased risk of proliferation progression and retinal detachment development. Premature infants with retinopathy regression after anti-VEGF therapy require a longer duration of regular and frequent follow-up (up to 70 weeks of postmenstrual age) due to the risk of relapse and extraretinal proliferation in future.

Keywords: retinopathy of prematurity; inhibitors of vascular endothelial growth factor; recurrence of retinopathy; aggressive posterior retinopathy of prematurity; plus disease

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.

For citation: Katargina L.A., Demchenko E.N. New opportunities in management of patients with retinopathy prematurity (literature review and analysis of own data). Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 70-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>

Ретинопатия недоношенных (РН) — вазопротрофическое заболевание глаз недоношенных детей, в основе которого лежит незрелость структур глаза, в частности сетчатки, к моменту преждевременного рождения ребенка. РН является одной из наиболее распространенных предупреждаемых причин слепоты в развитых странах [1, 2]. Ежегодно в мире у 28 300—45 600 новорожденных диагностируются необратимые нарушения зрения вследствие РН. 25-летний опыт применения лазеркоагуляции (ЛК) аваскулярных зон сетчатки продемонстрировал возможности ее влияния на прогрессирование заболевания и предотвращение развития слепоты. При «классическом» течении РН проведенная в пороговой стадии ЛК останавливает прогрессирование заболевания в 98—100 %, а при плюс-болезни I зоны и задней агрессивной ретинопатии недоношенных (ЗАРН) эффективность ЛК ниже и не превышает 55—77 % [3, 4]. В случае ее успешного проведения при тяжелых формах у пациентов отмечаются обширные рубцовые изменения сетчатки с выраженным сужением поля зрения и миопией высокой степени (рис. 1). Эти особенности лечения центральных форм ретинопатии заставляют вести поиск новых подходов к лечению, основанных на регуляции ангиогенеза сетчатки.

Прогрессирование заболевания является следствием неконтролируемой неоваскуляризации сетчатки, которая, в свою очередь, вызывается локальной секрецией VEGF в ишемизированных тканях сетчатки. Обоснованием для проведения антиVEGF-терапии у детей с РН является возможность нормализации уровня VEGF и восстановления физиологического гомеостаза и ретинального ангиогенеза, а также уменьшение патологической вазопротрофии в результате блокады VEGF.

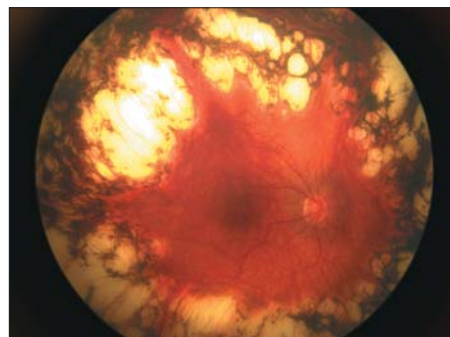


Рис. 1. Регресс ретинопатии I зоны после сливной лазеркоагуляции сетчатки

Fig. 1. Regression of zone I retinopathy after retinal laser coagulation

По сравнению с лазерной терапией данная терапевтическая оп-

ция имеет ряд преимуществ, связанных с относительной простотой и меньшей длительностью процедуры интравитреальной инъекции, и не требует длительной анестезии [2].

В мировой практике антиVEGF-терапия применяется при РН *off-label* более 10 лет, и уже накоплены вопросы, касающиеся таких аспектов применения в детской практике, как оценка эффективности, выбор препарата и дозы, потребность в повторной терапии [5—8]. В то же время интравитреальные инъекции антиVEGF-препаратов сопровождаются риском интраокулярных инфекций [9] и требуется выяснение аспектов безопасности в ходе более длительного и частого наблюдения [10], изменений сетчатки [11], а также потенциальных локальных и системных воздействий на развитие ребенка [8]. В свете нерешенных вопросов имеется острая потребность в систематизированных результатах как клинических исследований, проведенных в контролируемых условиях, так и в реальной клинической практике.

Стандартом терапии РН является ЛК сетчатки, поэтому существенное значение приобретает сравнительная оценка антиVEGF- и лазерной терапии с точки зрения эффективности и безопасности. Несмотря на большое количество публикаций по антиVEGF-терапии РН, хорошо контролируемых исследований насчитывается немного.

Первым крупным рандомизированным исследованием антиVEGF-терапии при РН стало исследование BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity), результаты которого опубликованы в 2011 г. [12]. В исследование были включены 150 детей с III стадией плюс-болезни в I или II зоне, 75 из них в оба глаза интравитреально вводили бевацизумаб, 75 проводили ЛК аваскулярных зон сетчатки. В качестве основного критерия успешности лечения оценивалась частота рецидивов заболевания, потребовавших дополнительной терапии до 54 нед постконцептуального возраста (ПКВ). Показаны преимущества бевацизумаба перед лазерной абляцией сетчатки при РН I зоны. Так, частота рецидивирования заболевания в зоне I в группе бевацизумаба была существенно ниже (6 %), чем в группе с ЛК сетчатки (42 %); при изменениях зоны II значимых отличий не регистрировалось.

Таким образом, в этом исследовании выявлена нетипично высокая частота рецидивов после проведения ЛК сетчатки. Отслойка сетчатки отмечена в единичных случаях как после антиVEGF-терапии, так и в результате

проведения ЛК сетчатки (по 2 глаза), несмотря на наличие III стадии плюс-болезни I зоны у половины пациентов в обеих группах. В то же время тракционная деформация макулы выявлена после антиVEGF-терапии только на двух, а после проведения ЛК сетчатки — на 22 глазах. Поскольку частота рецидивов использовалась в качестве основного исхода, затруднительны прямые сопоставления результатов данного исследования, например, с другим крупным исследованием, ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study) [13], где в качестве основного критерия оценивалась острота зрения, а дополнительным результатом являлись анатомические параметры. Необходимо отметить, что в исследованиях антиVEGF-терапии, как и в BEAT-ROP, принято использовать в качестве основного критерия частоту рецидивирования заболевания. Возможно, это обусловлено крайне низкой частотой неблагоприятных анатомических исходов, несмотря на исходно тяжелые формы РН.

На нашем материале (20 детей, 40 глаз) у пациентов после проведения антиVEGF-терапии благоприятные анатомические исходы без тракционных изменений глазного дна при использовании препарата по показаниям отмечены в 100 % случаев.

Единственным проспективным рандомизированным исследованием другого антиVEGF-препарата — Пегаптаниба является исследование R. Aultrata и соавт. [14], однако в нем сравнивалась эффективность комбинированной терапии (ЛК в сочетании с введением пегаптаниба 0,3 мг) с ЛК сетчатки (с криотерапией или без нее). Более обнадеживающие результаты наблюдались в группе комбинированной терапии.

Одним из наиболее значимых крупных исследований эффективности и безопасности антиVEGF-терапии у детей с активной РН стало проспективное рандомизированное открытое интервенционное исследование применения ранибизумаба RAINBOW. Ранибизумаб (Луцентис®) представляет собой Fab-фрагмент гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста, который с высокой степенью связывает и нейтрализует все изоформы VEGF-A, эффективно подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию сетчатки и уменьшая проницаемость сосудов.

Исследование RAINBOW [2] включало 225 недоношенных детей с РН, родившихся ранее 32 нед гестационного возраста с массой тела при рождении менее 1500 г. У всех детей наблюдалась двусторонняя активная РН I, II или III стадии с плюс-болезнью в зоне I, III стадии с плюс-болезнью в зоне II либо ЗАРН. Все дети были разделены на 3 примерно одинаковые по численности группы: в 1-й группе интравитреально вводили ранибизумаб в дозе 0,2 мг, во 2-й группе вводили ранибизумаб в дозе 0,1 мг, в 3-й группе выполнялась ЛК аваскулярных зон сетчатки. Наиболее эффективным оказалось интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,2 мг (таблица). Именно в группе применения ранибизумаба

в дозе 0,2 мг частота терапевтической эффективности, определяемой как отсутствие активной РН и неблагоприятных структурных изменений через 24 нед, составила 80 %. Терапевтическая эффективность в группе применения ранибизумаба в дозе 0,1 мг достигнута в 75 %, а в группе ЛК — в 66 % ($p = 0,051$ при сравнении ранибизумаба в дозе 0,2 мг и ЛК). Различия в эффективности между терапией ранибизумабом и ЛК было клинически значимым с отношением шансов 2,19 (95%-ный ДИ 0,9932, 4,8235). Кроме того, в 75 % случаев достигнуто разрешение плюс-болезни в течение 8 дней при применении 0,2 мг ранибизумаба. После проведения ЛК сетчатки подобный эффект развивался в течение 22,5 дня.

Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови после интравитреального введения 0,2 мг составляла 7,82 пкг/мл и к 29-му дню после инъекции снижалась до 1,07 пкг/мл, в то же время системный уровень VEGF в сыворотке крови в первые 15 дней после инъекции снижался незначительно: со 136 до 130 пкг/мл — и возвращался к исходному уровню к 29-му дню. Таким образом, не отмечалось признаков супрессии системного VEGF, а также отсутствовали различия между тремя группами терапии [2].

Полученные результаты позволили рекомендовать ранибизумаб к применению у детей с активной РН. Согласно инструкции, у недоношенных детей препарат показан для лечения РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне I, III+ стадии в зоне II и ЗАРН. Рекомендуемая доза препарата Луцентис® у недоношенных детей составляет 0,2 мг, что соответствует 0,02 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Лечение РН начинают с введения одной дозы, при этом инъекции можно проводить в оба глаза в один день. В течение 6 мес после начала лечения при признаках активности заболевания может быть проведено до 3 инъекций в каждый глаз. В клинических исследованиях большинству пациентов (78 %) было произведено однократное введение препарата в каждый глаз. Проведение более 3 инъекций в один глаз не изучалось. Промежуток между введениями двух доз в один глаз должен составлять не менее 4 нед [15]. Таким образом, в инструкции ранибизумаба отражена возможность повторного введения препарата в случае рецидива РН. Однако на сегодняшний день тактика лечения рецидивов РН после антиVEGF-терапии является предметом активной дискуссии. Повторные инъекции антиVEGF-препаратов используются для лечения реактивации заболевания [16, 17], но большинство исследователей предпочитают проводить ЛК аваскулярных зон сетчатки [10, 16, 18, 19]. Сочетание этих методов используется при очень высокой сосудистой активности, сопровождающей реактивацию заболевания [18]. Необходимо учитывать, что повторное введение антиVEGF-препарата чаще приводит к остановке продолженной васкуляризации сетчатки, поэтому лечение рецидива заболевания этим методом целесообразно только при наличии высокой сосудистой

Таблица. Показатели частоты терапевтической эффективности ранибизумаба и ЛК сетчатки в зависимости от зон РН в группах лечения
Table. Indicators of the frequency of therapeutic effectiveness of ranibizumab and laser coagulation depending on the ROP zones in the treatment groups

Зона РН Zone ROP	Ранибизумаб 0,2 мг Ranibizumab 0,2 mg n/N (%)	Ранибизумаб 0,1 мг Ranibizumab 0,1 mg n/N (%)	Лазерная терапия Laser therapy n/N (%)
Зона I Zone I	19/28 (68)	21/30 (70)	14/23 (61)
Зона II Zone II	37/42 (88)	36/46 (78)	31/45 (70)

Примечание. n — количество пациентов, достигших терапевтической эффективности, N — количество пациентов в каждой подгруппе.
Note. n — number of patients achieved therapeutic effectiveness, N — the number of patients in each subgroup.

активности по типу ЗАРН или росте экстраретинальной пролиферации с локализацией процесса в центральной зоне глазного дна. При рецидивах с локализацией демаркации на периферии глазного дна более целесообразно проведение ЛК аваскулярных зон сетчатки [20].

Вопрос определения наиболее подходящей для лечения РН дозы ранибизумаба поднимался и в другом исследовании — CARE-ROP. Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое проспективное исследование эффективности и безопасности применения двух доз ранибизумаба (0,12 и 0,20 мг) у 19 младенцев с РН. В начале исследования все дети получили инъекцию ранибизумаба в оба глаза. В случае рецидива ретинопатии проводили повторные инъекции. Основным критерием эффективности было количество детей, которым не потребовалась повторная инъекция в течение 24 нед. Из 19 включенных в исследование детей зарегистрировано 3 смертельных исхода, не связанных с исследуемым лечением. Среди выживших 16 детей безрецидивное течение РН отмечено у 8 детей в группе применения ранибизумаба в дозе 0,12 мг (17 глаз, 94,4 %) и у 6 детей в группе применения ранибизумаба в дозе 0,20 мг (13 глаз, 92,9 %). У двух детей на 2 глазах потребовалось проведение дополнительной терапии, при этом в парных глазах у этих детей рецидива заболевания не наблюдалось. Таким образом, обе дозы ранибизумаба были одинаково эффективны с точки зрения контроля острой РН. Физиологическая интравитреальная васкуляризация преобладала в группе применения ранибизумаба в дозе 0,12 мг (11 глаз по сравнению с 3 глазами). Средние уровни VEGF в плазме крови оставались неизменными в обеих группах, что указывает на ограниченное системное воздействие ранибизумаба при всех изучаемых дозах препарата [21]. Мы полагаем, что вопрос о дозе препарата с точки зрения нормального ангиогенеза сетчатки требует дальнейшего изучения.

Некоторые исследователи отмечают более высокую частоту рецидивов РН после интравитреального введения ранибизумаба, чем после проведения ЛК сетчатки. Так, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном G. Zhang и соавт. [22], 50 младенцев (100 глаз) разделили на 2 группы: монотерапии ранибизумабом в дозе 0,3 мг и ЛК сетчатки. В конце периода наблюдения рецидив РН отмечен у 13 детей (26 глаз) в группе применения ранибизумаба и у одного ребенка (2 глаза) в группе ЛК сетчатки.

Среди наших пациентов с регрессом ретинопатии после антиVEGF-терапии рецидивы заболевания отмечены в 37,5 % в сроки от 6 до 22 нед (ср. $11,21 \pm 5,67$) после интравитреального введения антиVEGF-препарата. Полученная нами частота рецидивов РН соответствует данным литературы. Так, на большом клиническом материале (629 глаз 331 пациента) после введения 0,25 мг ранибизумаба реактивация заболевания отмечена в 39 % случаев [23].

В настоящее время проводится продленное нерандомизированное открытое исследование RAINBOW, направленное на оценку долгосрочной безопасности и эффективности применения ранибизумаба у пациентов с РН, получавших лечение в основном исследовании до 5-летнего возраста. Задачи исследования будут выполнены при сравнении результатов применения ранибизумаба и ЛК у пациентов, которые получили лечение РН в основном исследовании (RAINBOW). Данное ис-

следование направлено на более детальную оценку функциональных показателей и соматического состояния, вплоть до 5-летнего возраста. Ключевым показателем эффективности в данном исследовании является острота зрения лучше видящего глаза. В число ключевых дополнительных показателей входят: частота развития нежелательных явлений, острота зрения глаза с более низким зрением, отсутствие активной РН и офтальмологических структурных изменений, а также наличие рецидивов РН в анамнезе. Завершение исследования планируется к концу 2022 г. [24].

Таким образом, антиVEGF-терапия открывает новые возможности в лечении строго определенных форм РН. К несомненным достоинствам антиVEGF-терапии относятся: более высокая клиническая эффективность лечения РН I типа с локализацией в заднем полюсе глаза (I и задняя II зона) и ЗАРН (рис. 2, 3), отсутствие «блокады» периферической сетчатки с возможностью продолжения роста сосудов и созревания сетчатки, меньшая частота развития и степень миопии, относительная быстрота процедуры, возможность лечения пациентов с трудностью визуализации глазного дна и соматически ослабленных пациентов, которым противопоказан наркоз, применяемый для проведения ЛК [20]. Необходим тщательный отбор пациентов для проведения антиVEGF-терапии. Полагаем, что ингибиторы ангиогенеза в качестве терапии первой линии должны применяться только у пациентов с центральными формами РН и соответствующими стадиями. Следует обратить внимание на повышенные риски прогрессирования пролиферации и развития отслойки сетчатки при применении антиVEGF-препаратов в постпороговых стадиях заболевания [25]. Необходимо помнить, что недоношенные дети с регрессом ретинопатии после проведения антиVEGF-терапии требуют увеличения длительности регулярного частого наблюдения до 70 нед ПКВ в связи с риском развития рецидива и экстраретинальной пролиферации в отдаленные сроки.

Литература/References

1. Solebo A.L., Teoh L., Rahi J. Epidemiology of blindness in children. Arch. Dis. Child. 2017; 102: 853–7. doi:10.1136/archdischild-2016-310532
2. Stahl A., Lepore D., Fielder A., et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2019; 394 (10208): 1551–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31344-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31344-3)
3. The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch. Ophthalmol. 2010 June; 128(6): 663–71. doi:10.1001/archophthalmol.2010.72
4. Yoon J.M., Shin D.H., Kim S.J., et al. Outcomes after laser versus combined laser and bevacizumab treatment for type 1 retinopathy of prematurity in zone 1. Retina. 2017; 37 (1): 88–96. doi:10.1097/IAE.0000000000001125



Рис. 2. Активная ретинопатия недоношенных, плюс-болезнь, III стадия, I зона
Fig. 2. Active retinopathy of prematurity plus-disease stage 3 zone I



Рис. 3. Задняя агрессивная ретинопатия недоношенных
Fig. 3. Aggressive posterior retinopathy of prematurity

5. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 1: CD009734. doi:10.1002/14651858.CD009734.pub3
6. Kennedy K.A., Mintz-Hittner H.A. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2018; 22: 61–5. doi:10.1016/j.jaapos.2017.10.006
7. Lien R., Yu M.H., Hsu K.H., et al. Neurodevelopmental outcomes in infants with retinopathy of prematurity and bevacizumab treatment. *PLoS One* 2016; 11: e01480. doi:10.1371/journal.pone.0148019
8. Morin J., Luu T.M., Superstein R., et al. Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2016; 137: e20153218. doi:10.1542/peds.2015-3218
9. Storey P.P., Tauqeer Z., Yonekawa Y., et al. The impact of prefilled syringes on endophthalmitis following intravitreal injection of ranibizumab. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 199: 200–8. doi:10.1016/j.ajo.2018.11.023
10. Lyu J., Zhang Q., Chen C.L., et al. Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy: timing and risk factors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58: 1719–25. doi:10.1167/iovs.16-20680
11. Lepore D., Quinn G.E., Molle F., et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings. *Ophthalmol.* 2018; 125: 218–26. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.005
12. Mintz-Hittner H.A., Kennedy K.A., Chuang A.Z. Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N. Engl. J. Med.* 2011 Feb 17; 364 (7): 603–15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374
13. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch. Ophthalmol.* 2003 Dec; 121 (12): 1684–94. doi: 10.1001/archophth.121.12.1684
14. Autrata R., Krejcirova I., Senkova K., et al. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur. Jour. Ophthal.* 2012; 22 (5): 687–94. doi:10.5301/ejo.5000166
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лусцентис® ЛСР-004567/8 от 15.06.2020. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> [Lucentis®: Medical Guidelines. LSR-004567/8, 15.06.2020. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (In Russian)].
16. Gonzales J.M.G., Snider L., Blair M., et al. Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina.* 2018; 38 (4): 764–72. doi:10.1097/IAE.0000000000001581
17. Wallace D.K., Dean T.W., Hartnett M.E., et al. A dosing study of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2018 Dec; 125 (12): 1961–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.001
18. Chan J.J., Lam C.P., Kwok M.K., et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep.* 2016; 6: 27082. doi: 10.1038/srep27082
19. Moshfeghi D.M. Systemic solutions in retinopathy of prematurity. *Am. J. Ophthalmol.* 2018 Sep; 193:xiv–xviii. doi: 10.1016/j.ajo.2018.05.013
20. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Медикаментозное лечение активной РН (антиVEGF-терапия активной РН). В кн.: Нероев В.В., Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных. Москва: Издательство ИКАР, 2020. [Katargina L.A., Demchenko E.N. Medicament therapy of active retinopathy of prematurity (anti-VEGF therapy of retinopathy of prematurity). V kn.: V.V. NEROEV, L.A. Katargina. Retinopathy of prematurity. Moscow: Izdatel'stvo IKAR. 2020 (in Russian)].
21. Stahl A., Krohne T.U., Eter N., et al. Comparing alternative Ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics.* 2018; 172 (3): 278–86. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4838>
22. Zhang G., Yang M., Zeng J., et al. Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone ii treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina.* 2017; 37 (4): 710–7. <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0000000000001241>
23. Feng J., Qian J., Jiang Y., et al. Efficacy of primary intravitreal ranibizumab for retinopathy of prematurity in China. *Ophthalmology.* 2017 March; 124 (3): 408–9. doi:10.1016/j.ophtha.2016.10.032
24. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. NCT02640664. Rainbow Extension Study (Rainbow Ext). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02640664>
25. Yonekawa Y., Wu W.-C., Nitulescu C.E., et al. Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Retina.* 2018; 38: 1079–83. doi:10.1097/IAE.0000000000001685

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — научное редактирование; Е.Н. Демченко — сбор и анализ литературы и собственного материала, написание статьи.

Author's contribution: L.A. Katargina — scientific editing; E.N. Demchenko — literature and own data collection and analysis, writing the article.

Поступила: 06.10.2020

Переработана: 18.10.2020

Принята к печати: 19.10.2020

Originally received: 06.10.2020

Final revision: 18.10.2020

Accepted: 19.10.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

Елена Николаевна Демченко — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Для контактов: Елена Николаевна Демченко, ddddemchenko@yandex.ru

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

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Elena N. Demchenko — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology

Contact information: Elena N. Demchenko, ddddemchenko@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев)

С.В. Милаш¹ ✉, И.В. Зольникова¹, В.В. Кадышев²

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

В серии клинических случаев представлены примеры мультимодальной визуализации наследственных дистрофий сетчатки (НДС) на приборе Mirante (Nidek, Япония) и их сопоставление с результатами электрофизиологических методов диагностики. Обследовано 4 пациента с различными НДС: вителлиформной макулодистрофией взрослых, болезнью Штаргардта, в том числе с fundus flavimaculatus, и пигментным ретинитом. Мультимодальная визуализация включала цветную фундус-фотографию, аутофлуоресценцию глазного дна, ретрорежим и оптическую когерентную томографию. Электроретинографию выполняли на электроретинографе MBN (Россия), электроокулографию — на системе ReTISCAN Science (Roland Consult, Германия). С помощью неинвазивных методов визуализации сетчатки показаны специфические паттерны наследственных дистрофий, хорошо коррелировавшие с данными электрофизиологических исследований. Комбинация мультимодальной визуализации на платформе Mirante (Nidek, Япония) в сочетании с электрофизиологическими методами диагностики может быть успешно использована в комплексной диагностике, мониторинге прогрессирования и оценке результатов лечения НДС.

Ключевые слова: вителлиформная макулодистрофия взрослых; болезнь Штаргардта; fundus flavimaculatus; пигментный ретинит; cSLO; FAF; ОКТ; ретрорежим

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Милаш С.В., Зольникова И.В., Кадышев В.В. Мультимодальная визуализация наследственных дистрофий сетчатки (серия клинических случаев). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 75-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

Multimodal imaging of hereditary retinal dystrophies (a series of clinical cases)

Sergei V. Milash¹ ✉, Inna V. Zolnikova¹, Vitaly V. Kadyshchev²

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

² Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia

sergey_milash@yahoo.com

Multimodal visualization data of inherited retinal degeneration (IRD) on a Mirante platform (Nidek, Japan), used in a number of clinical cases, is compared with the data obtained by electrophysiological diagnostic methods. 4 patients with varying IRD were examined: adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, Stargardt disease, including those with fundus flavimaculatus, and retinitis pigmentosa. Multimodal imaging includes: colour fundus imaging, fundus autofluorescence, retro mode, and optical coherence tomography. Electrorretinography was performed using an MBN electrorretinograph (Russia), and electrooculography was performed using a RETIScan Science system (Roland Consult, Germany). Using non-invasive retinal imaging methods, specific patterns of inherited dystrophies were shown, which correlated well with the data of electrophysiological research methods. The combination of multimodal imaging on the Mirante platform (Nidek, Japan) in combination with electrophysiological diagnostic methods can be successfully used in complex diagnostics, monitoring of the progression, and evaluation of the results of IRD treatment.

Keywords: adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy; Stargardt disease; *fundus flavimaculatus*; retinitis pigmentosa; cSLO; FAF; OCT; retro mode

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.

For citation: Milash S.V., Zolnikova I.V., Kadyshch V.V. Multimodal imaging of hereditary retinal dystrophies (a series of clinical cases). Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 75-82 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-75-82>

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — большая группа наследственных заболеваний глаз. На сегодняшний день известно более 260 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями сетчатки [1]. НДС развиваются в результате мутаций, которые приводят к поражению фоторецепторных клеток, проявляются дисфункцией сетчатки и потерей зрения. НДС являются клинически гетерогенными, различаются по степени тяжести, возрасту возникновения, патогенезу, характеру прогрессирования заболевания и характеру наследования [1, 2]. За последнее десятилетие предпринято множество попыток охарактеризовать каждый вид дистрофии с помощью различных неинвазивных диагностических методов, включая аутофлуоресценцию глазного дна (FAF), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ретромодальную визуализацию [3–5]. Но, учитывая высокую фенотипическую вариабельность НДС, общепринятым является мультимодальный подход к визуализации сетчатки. Под термином «мультимодальная визуализация» в научной литературе понимают подход к диагностике одного заболевания путем комбинации различных методов визуализации. Технологии визуализации сетчатки *in vivo* вместе с электрофизиологическими исследованиями являются фундаментальными для диагностики, мониторинга прогрессирования и контроля результатов лечения НДС [1, 3].

В данной статье в серии клинических случаев мы приводим пример мультимодальной визуализации НДС на приборе Mirante (Nidek, Япония) и сопоставляем полученные данные с результатами электрофизиологических методов диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 пациента с различными НДС: пигментным ретинитом (ПР), болезнью Штаргардта, в том числе с *fundus flavimaculatus* (FF) и вителлиформной макулодистрофией взрослых.

Всем пациентам проводили электрофизиологические исследования и обследование на приборе Mirante (Nidek, Япония).

Электроретинографию (ЭРГ) выполняли на электроретинографе фирмы MBN (Россия), электроокулографию (ЭОГ) — на системе RETIscan Science (Roland Consult, Германия).

Мультимодальная диагностическая система Mirante (Nidek, Япония) представляет собой комбинацию конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа (cSLO) высокого разрешения (4K HD) и спектрального ОКТ. ОКТ Mirante захватывает 85 000 А-сканов в секунду. Максимальная длина скана — 16,5 мм. cSLO имеет 4 отдельных лазерных источника (синий лазер — 488 нм, зеленый лазер — 532 нм, красный лазер — 670 нм и инфракрасный лазер — 790 нм), способных проникать на разную глубину сетчатки, что позволяет их использовать в разных технологиях диагностики. В приведенных примерах использованы следующие методы визуализации сетчатки: цветная фундус-фотография cSLO (синий, зеленый и красный лазер), в том числе ультраширо-

кого поля 163°, FAF (синий и зеленый лазер) и ретрорежим (инфракрасный лазер).

FAF — неинвазивный метод визуализации флуорофоров природных молекул, которые поглощают и излучают свет определенной длины волны. Флуоресценция — это свойство определенных молекул излучать свет с большей длиной волны, чем длина волны возбуждающего излучения. Основным источником сигнала аутофлуоресценции сетчатки является возбуждение флуорофоров в липофусцине.

Ретрорежим основан на использовании инфракрасного лазера 790 нм, центрального упора и эксцентричной апертуры для получения псевдо-3D-изображения. В стандартном режиме cSLO прямой отраженный свет воспринимается центральной апертурой, а рассеянный свет блокируется. В ретрорежиме все наоборот, прямой отраженный свет блокируется, а боковая апертура воспринимает только рассеянный свет с определенной стороны (в боковом направлении) [4]. Изображение появляется как тень от силуэтов ретинохориоидальных деталей и интравитреальных объектов. Выпуклый объект может визуализироваться как вогнутый или выпуклый в зависимости от выбранной апертуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вителлиформная макулодистрофия взрослых. Пациент Т., 55 лет, обратился в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца с жалобами на снижение зрения. Острота зрения OD — движение руки у лица OS 0,1.

Электрофизиологические исследования: ЭОГ — оценка постоянного потенциала глаза и функции пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). У пациента ЭОГ имеет нормальный вид с темновым спадом в темповую фазу и световым подъемом в световую. Коэффициент Ардена составляет 2,4 на OD и 2,5 на OS.

Данные мультимодальной визуализации у пациента с вителлиформной макулодистрофией взрослых представлены на рисунке 1, А–Д.

Болезнь Штаргардта. Пациент Т., 45 лет. Анамнез: двусторонняя прогрессирующая потеря центрального зрения, дефекты цветового зрения по таблицам Рабкина. Острота зрения с максимальной коррекцией составила OU 0,17. Длительность течения заболевания составляет более 15 лет.

Молекулярная генетика: у пациента обнаружены три наиболее часто встречающиеся мутации в гене *ABCA4*: p.L541P, p.A1038V и p.G1961E. Белок *ABCA4*, кодируемый одноименным геном (ОМIM* 601691), представляет собой ретиноспецифический мембранный белок, который экспрессируется в дисках наружных сегментов палочковых и колбочковых фоторецепторов. Этот белок использует энергию АТФ для переноса N-ретинил-фосфатидилэтаноламина, участвующего в рециркуляции ретиналя, играющего важную роль в зрительном цикле. Учитывая комплексные данные ДНК-диагностики и инструментального обследования, у пациента верифицировали болезнь Штаргардта с аутосомно-рецессивным типом наследования, являющуюся наиболее

частой макулярной дистрофией. Пациенту и его родителям не проводили сегрегационно-молекулярный анализ ввиду недоступности родителей пробанда. Однако наличие трех ранее описанных патогенных мутаций с большой долей вероятности подтверждает диагноз.

Электрофизиологические исследования: максимальная ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ — в норме; макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная (амплитуда b-волны составила 60 % от нормы на обоих глазах).

Данные мультимодальной визуализации у пациента с болезнью Штаргардта представлены на рисунке 2, А–Д.

Fundus flavimaculatus. Пациент Л., 28 лет. Предъявляет жалобы на снижение зрения, нарушение цветоощущения и снижение зрения в темноте. Острота зрения с максимальной коррекцией составляет ОУ 0,7–0,8.

Электрофизиологические исследования: амплитуда b-волны максимальной ЭРГ умеренно снижена и составляет около 70 % от нижней границы нормы. Латентность a- и b-волн максимальной ЭРГ удлинена. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц снижена и составляет около 20 % от нормы. Амплитуда b-волны макулярной хроматической ЭРГ на красный стимул снижена до 40 % от нормы.

Данные мультимодальной визуализации пациента с FF представлены на рисунке 3, А–Д.

Пигментный ретинит. Пациент А., 67 лет. Диагноз ПР установлен в возрасте 29 лет. Никталопия (жалобы на отсутствие зрения в темноте). Острота зрения с коррекцией бинокулярно 0,4. Концентрическое сужение поля зрения до 5 град. от точки фиксации.

Молекулярная генетика: обнаружены ранее описанные патогенные мутации: миссенс-мутация p.Thr2465Ser, нонсенс-мутация p.Cys385* и делеция p.Thr2883fs в гене EYS (ОМИМ 612424), который кодирует одноименный белок, экспрессирующийся в наружных сегментах фоторецепторов и значимый для поддержания морфологии фоторецепторов и зрительных функций, опосредованных ими. Все мутации установлены в гетерозиготном состоянии. Данные молекулярно-генетической диагностики позволили установить ПР 25-го типа с аутосомно-рецессивным наследованием. В данном случае пробанду и его родителям не проводили сегрегационно-молекулярный анализ ввиду недоступности родителей пробанда. Однако наличие трех ранее описанных патогенных мутаций с большой долей вероятности подтверждает диагноз.

Электрофизиологические исследования: скотопическая ЭРГ, максимальная ЭРГ, высокочастотная и ритмическая ЭРГ на 30 Гц — нерегистрируемые; макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная.

Данные мультимодальной визуализации пациента с ПР и кистозным макулярным отеком (КМО) представлены на рисунке 4, А–Д.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали серию клинических случаев НДС на основе мультимодальной визуализации при помощи платформы Mirante (Nidek, Япония) и электрофизиологических методов исследования.

Вителлиформная макулодистрофия взрослых — редкая наследственная макулопатия, впервые описанная Гассом в 1974 г., характеризуется поздним началом (40–60 лет), медленным прогрессированием и высокой вариабельностью морфологических и функциональных изменений [6]. Типичным проявлением на глазном дне являются билатеральные, асимметричные фовеолярные или перифовеолярные субретинальные

поражения округлой или овальной формы желтого цвета [5].

В представленном клиническом случае правый глаз соответствовал атрофической стадии вителлиформной макулодистрофии взрослых. На цветном изображении в фовеолярной области визуализировался округлый атрофический очаг с четкими границами (рис. 1, А), которому на FAF соответствовала зона гипоаутофлуоресценции (рис. 1, Б), а в ретрорежиме — гиперрефлективный фокус (рис. 1, В). ОКТ подтверждает атрофическую стадию заболевания, выявляя характерные структурные изменения в виде отсутствия наружного ядерного слоя, наружной пограничной мембраны, наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и ПЭС (рис. 1, Г).

Левый глаз соответствовал стадии псевдогипопиона вителлиформной макулодистрофии взрослых. На цветном изображении хорошо виден приподнятый очаг в форме вертикального овала с небольшим желтоватым фокусом в нижней части (рис. 1, А). Ключом к определению стадии болезни явилось обнаружение горизонтального уровня жидкости с помощью сопоставления изображений вителлиформного очага, полученных с помощью цветной фундус-фотографии cSLO, FAF и ретромодалной визуализации (рис. 1, Д). На стадии псевдогипопиона вителлиформный материал оседает в нижних отделах субретинального пространства, а в верхних отделах образуется оптически пустая зона, четко визуализируется горизонтальная граница раздела двух сред. FAF обнаружила интенсивную гипераутофлуоресценцию в нижних отделах вителлиформного очага с хорошо видимой горизонтальной границей сверху, которой полностью соответствовала гипорефлективная область (тень), выявленная на псевдо-3D-изображении. Вителлиформный материал состоит из внеклеточных структур, включающих остатки наружных сегментов фоторецепторов с накопленным липофузином, что и определяет интенсивность сигнала аутофлуоресценции. ОКТ верифицирует наличие субфовеолярного куполообразного вителлиформного очага между ПЭС и мембраной Бруха (см. рис. 1, Г).

Для оценки функции ПЭС выполнена ЭОГ. У пациента ЭОГ имеет нормальный вид с темновым спадом в темновую фазу и световым подъемом в световую. Коэффициент Ардена составляет 2,4 на правом глазу и 2,5 на левом при норме более 1,5. Нормальные показатели ЭОГ позволяют классифицировать изменения, выявленные клинически и с помощью ОКТ, FAF и ретроизображения, как вителлиформную макулодистрофию взрослых. Она возникает у взрослых, чем отличается от болезни Беста, при которой коэффициент Ардена снижен.

Болезнь Штаргардта — это, как правило, аутосомно-рецессивная макулярная дистрофия, связанная с мутацией в гене *ABCA4* [7, 8]. В описываемом клиническом случае имеются типичные изменения, связанные с поздней стадией болезни Штаргардта: билатеральная потеря центрального зрения при нормальной функциональной активности периферической сетчатки, атрофические очаги в макуле, окруженные разнообразными по форме пятнами. Центральной зоне атрофии на цветном изображении глазного дна (рис. 2, А, Б) соответствовал гипоаутофлуоресцентный сигнал FAF с четкими границами, отражающий потерю ПЭС (рис. 2, В). Вокруг зоны атрофии на FAF присутствовало гало гипераутофлуоресценции (рис. 2, В), связанной с нарушением метаболизма на уровне комплекса «ПЭС/фоторецепторы» с накоплением липофуцина (пятна). FAF, кроме возможности определения границ области атрофии, позволяет отслеживать прогрессирование болезни Штаргардта. Показано, что скорость роста макулярной атрофии зависит от исходной

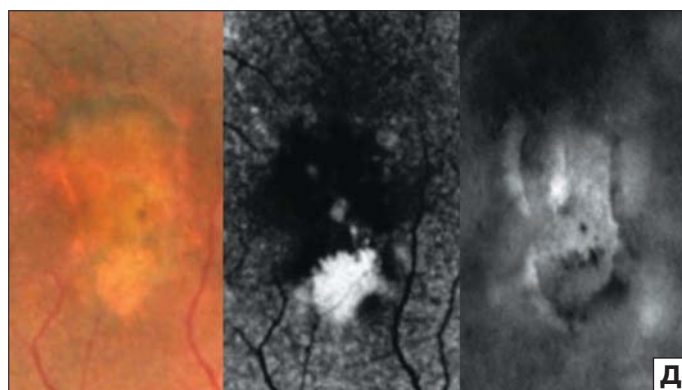
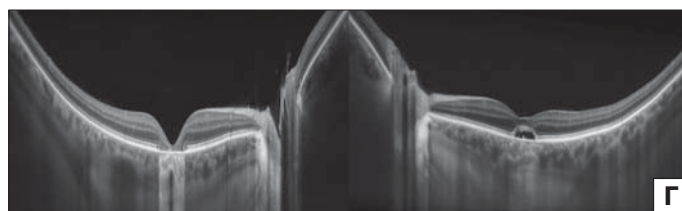
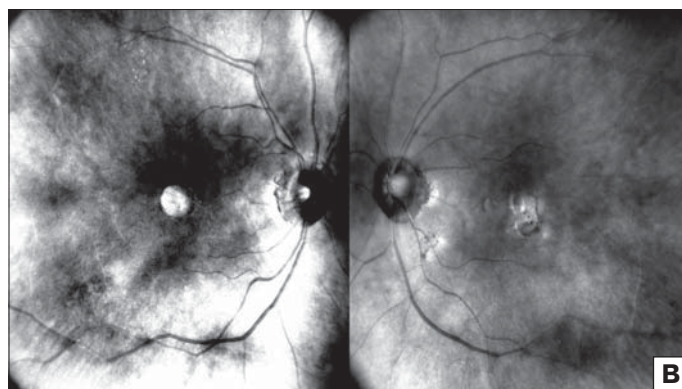
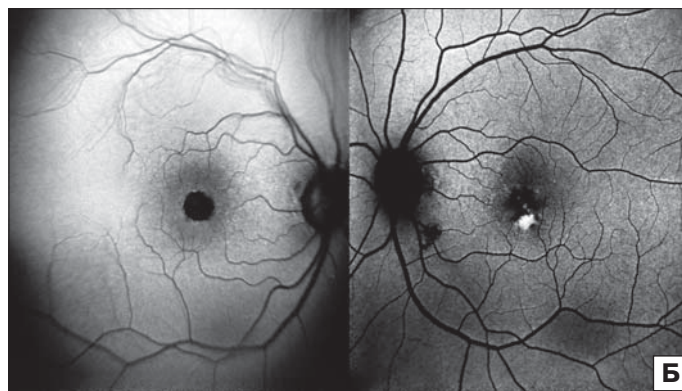
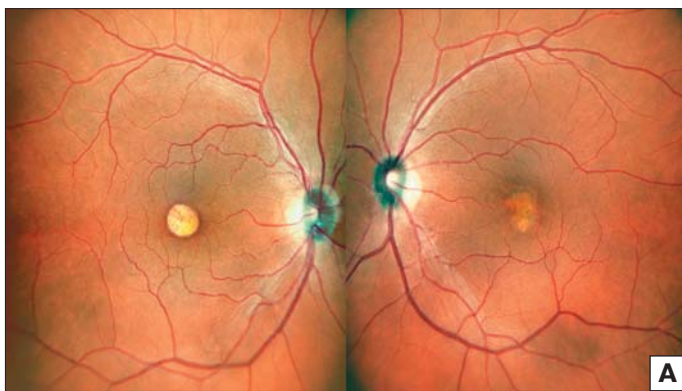


Рис. 1. Пациент с вителлиформной макулодистрофией взрослых. А — цветная фундус-фотография cSLO. Двустороннее асимметричное фовеолярное поражение. OD — атрофическая стадия. Округлый очаг атрофии в фовеа с четкими границами. OS — стадия псевдогипопиона. Приподнятый очаг в фовеа в форме вертикального овала с желтоватым фокусом (в нижней части), соответствующий субретинальному скоплению материала. Б — FAF. OD — очаг гипоавтофлуоресценции с четкими границами, соответствует зоне атрофии пигментного эпителия сетчатки. OS — фокус гиперавтофлуоресценции в фовеолярной зоне, соответствует субретинальному скоплению вителлиформного материала. В — ретрорежим. OD — гиперрефлективный фокус округлой формы с четкими границами. OS — область с четкими границами в форме выпуклого вертикального овала с гипорефлективным уровнем жидкости (темная тень). Г — ОКТ. OD — атрофия пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и наружных слоев сетчатки, усиленная рефлективность хориоидеи. OS — субфовеолярный куполообразный гипорефлективный субретинальный вителлиформный очаг между ПЭС и мембраной Бруха. Д — OS — детекция уровня жидкости с помощью сопоставления изображений вителлиформного очага по данным цветной фундус-фотографии cSLO, FAF и ретрорежима

Fig. 1. Patient with vitelliform adult-onset foveomacular dystrophy. A — color fundus image cSLO. Bilateral asymmetric foveolar lesion. OD atrophic stage. Rounded focus of atrophy in the fovea with clear boundaries. OS stage of pseudohypopyon. Elevated focus in the fovea in the form of a vertical oval with a yellowish focus (in the lower part), corresponding to a subretinal accumulation of material. Б — FAF. OD focus of hypo-autofluorescence with clear boundaries, corresponds to the zone of retinal pigment epithelium atrophy. OS focus of hyper-autofluorescence in the foveolar zone, corresponding to subretinal accumulation of vitelliform material. B — retro mode. OD hyperreflective focus of a rounded shape with clear boundaries. OS area with clear boundaries in the form of a convex vertical oval with a hyporeflective fluid level (dark shadow). Г — OCT. OD atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) and outer layers of the retina, increased choroid reflectivity. OS subfoveal dome-shaped hyporeflective subretinal vitelliform focus between RPE and Bruch's membrane. Д — OS liquid level detection using image matching of vitelliform lesion from, color fundus imaging cSLO, FAF and retro-mode

площади гипоавтофлуоресценции (мм^2), более крупные поражения прогрессировали быстрее, чем более мелкие [8]. Псевдотрехмерная картина детально визуализирует зону атрофии и примыкающие к ней иррегулярные по форме пятна, коррелируя с картиной FAF (рис. 2, Г). С учетом этой корреляции можно по аналогии использовать ретрорежим для оценки прогрессирования заболевания. Ретрорежим использует инфракрасную длину волны и является более комфортным для пациентов, чем FAF. Однако в литературе нам не встретилось продольных исследований с использованием ретромодалной визуализации при болезни Штаргардта. ОКТ объективно подтверждает структурные изменения, связанные с атрофией ПЭС и фоторецепторов (рис. 2, Д).

Максимальная ЭРГ и высокочастотная ритмическая ЭРГ были в норме, что характеризует соответственно функ-

цию периферической сетчатки и колбочковой системы сетчатки как нормальную. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная (амплитуда b-волны составила 60 % от нормы на обоих глазах), что свидетельствует о нарушении функции и коррелирует с данными цветной фундус-фотографии, ОКТ, ретрорежима и FAF.

Fundus flavimaculatus (FF) — фенотипическое проявление болезни Штаргардта, описанное Franceschetti, характеризуется поздним началом и медленным прогрессированием [9]. Типичным проявлением заболевания являются множественные пятна, выявляемые при офтальмоскопии. Пятна возникают в результате накопления липофусцина на уровне ПЭС, имеют различную форму и размеры. В приведенном клиническом случае чаще всего встречались пятна вытянутой формы (что отличает пятна

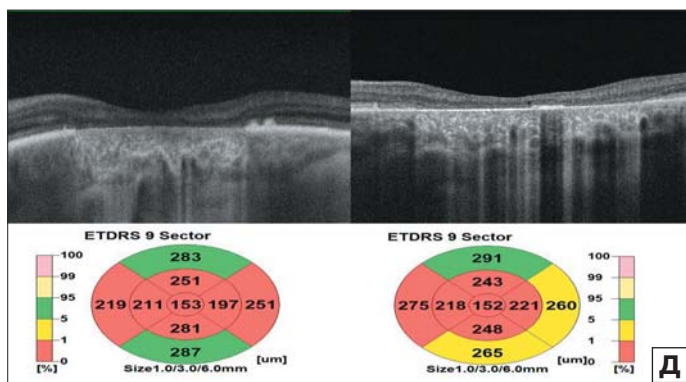
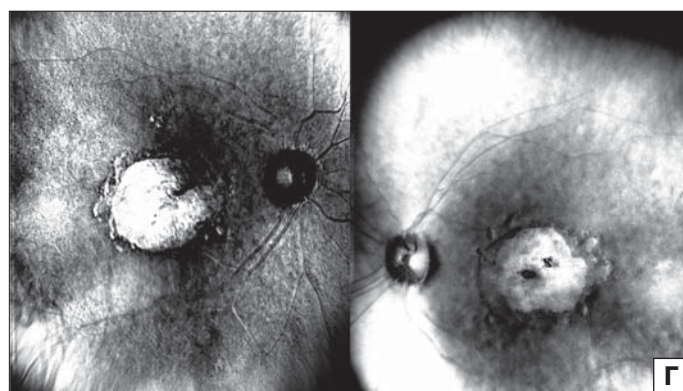
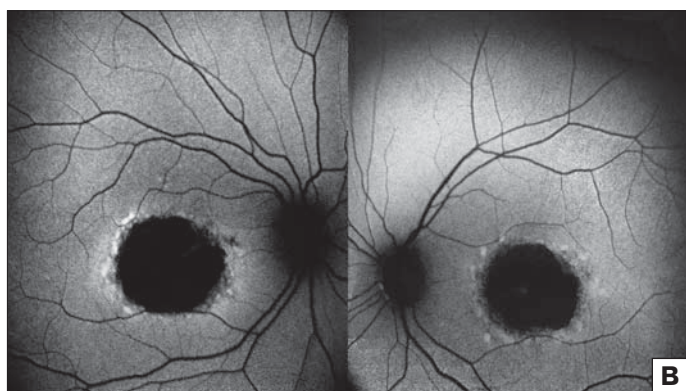
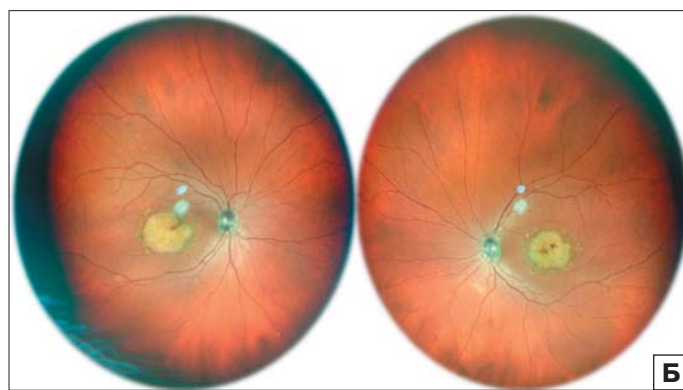
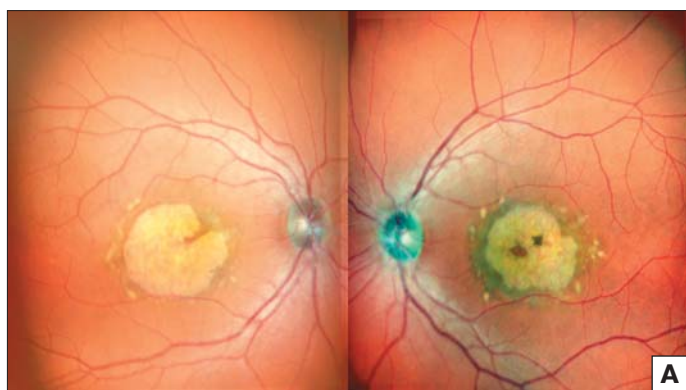


Рис. 2. Пациент с болезнью Штаргардта. А — цветная фундус-фотография cSLO. OU — визуализируется центральная зона атрофии, окруженная полиморфными желтыми перифовеолярными пятнами. Б — цветная фундус-фотография cSLO ультраширокого поля. В — FAF. OU — гипоавтофлуоресцентная область в макуле с четкими границами, окруженная гиперавтофлуоресцентными пятнами (галло). Г — изображение в ретрорежиме. OU — гиперрефлективный очаг с четкими границами, вокруг которого визуализируются иррегулярные по форме образования, соответствующие пятнам на цветном изображении. Д — ОКТ у пациента с болезнью Штаргардта. OU — истончение сетчатки в фовеолярной зоне. OU — потеря ПЭС и фоторецепторов, усиление сигнала от хориоидеи

Fig. 2. Patient with Stargardt's disease. А — color fundus image. OU, the central zone of atrophy is visualized, surrounded by polymorphic yellow juxtafoveal flecks. Б — ultra-wide field cSLO color fundus image. В — FAF. OU a hypo-autofluorescent area in the macula with clear boundaries surrounded by hyper-autofluorescent flecks (halos). Г — retro-mode image of a patient with Stargardt's disease. OU a hyperreflective focus with clear boundaries, around which formations of irregular shape are visualized, corresponding to retinal flecks on a color image. Д — OCT in a patient with Stargardt's disease. OU thinning of the retina in the foveolar zone. OU loss of RPE and photoreceptors, increased signal from the choroid

от друз), соприкасающиеся друг с другом под разными углами, они могли формировать х-образную, у-образную или форму, напоминающую рыбий хвост (рис. 3, А, Б). Пятна диффузно распределялись от фовеа до средней периферии сетчатки. Глазное дно приобрело характерный сотовидный узор (рис. 3, А, Б). FAF выявила как гипо- так и гиперавтофлуоресценцию пятен, что отражает изменение состава липофусцина в ПЭС и время появления пятен (рис. 3, В). Продольные исследования пятен с помощью FAF показали изменение характера флуоресцентного сигнала с течением времени: от постепенного увеличения гиперавтофлуоресценции с последующим постепенным снижением до гипоавтофлуоресценции. В работе М. Voigt и соавт. [10] была обнаружена корреляция интенсивности аутофлуоресценции пятен и степени проникновения гиперрефлективного материала через слои сетчатки по данным ОКТ с максимальным сигналом FAF при наличии депозитов на уровне наружного ядерного слоя сетчатки. В рассматриваемом клиническом случае гиперрефлективные фокусы депозитов (рис. 3, Д), соответствующие пятнам, в основном располагались на уровне внутренней части ПЭС (тип I по данным ОКТ-классификации пятен G. Querques и соавт. [11]).

Одной из особенностей болезни Штаргардта и FF, хорошо видимой на цветных изображениях и FAF, яв-

ляется относительная перипапиллярная сохранность, характеризующаяся отсутствием пятен и атрофии ПЭС в перипапиллярной области сетчатки (рис. 3, А–В). Точные причины относительной сохранности области сетчатки вокруг диска зрительного нерва при наличии распространенного заболевания остаются неясными. Предполагают, что в данной области сетчатки более благоприятное соотношение «фоторецептор / клетка ПЭС», а также меньшее фотоокислительное повреждение и накопление липофусцина на уровне комплекса «фоторецептор / ПЭС» вследствие более толстого вышележащего перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки [12].

Псевдо-3D-изображение демонстрирует иррегулярную топографию поверхности пятен на уровне наружной сетчатки и ПЭС в виде уникальной картины, напоминающей лунную поверхность или поверхность листа железа после чеканки (рис. 3, Г). Большинство патологических участков соот-

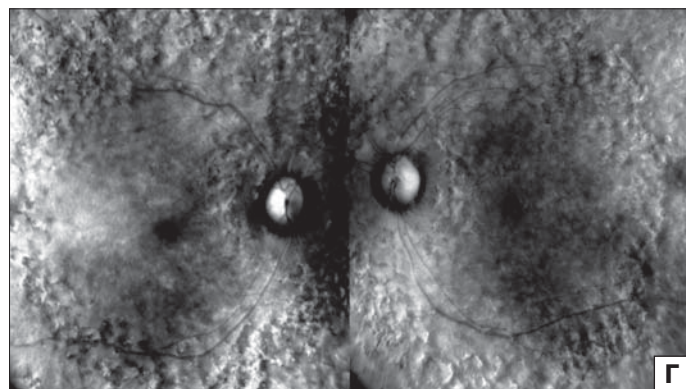
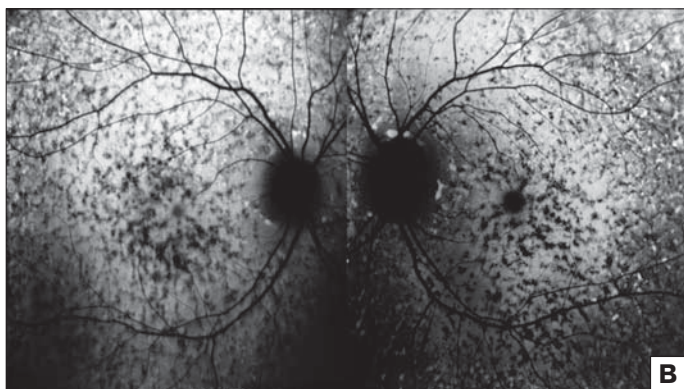
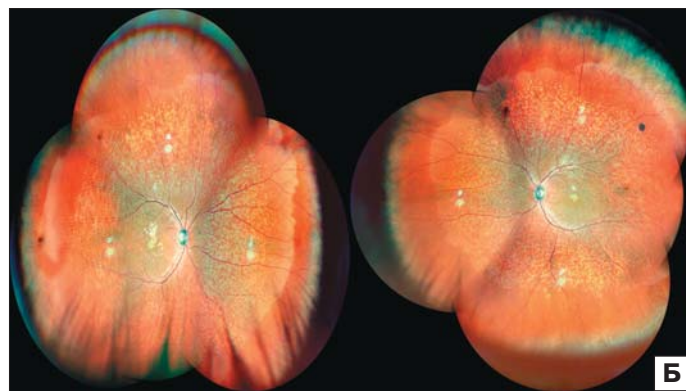
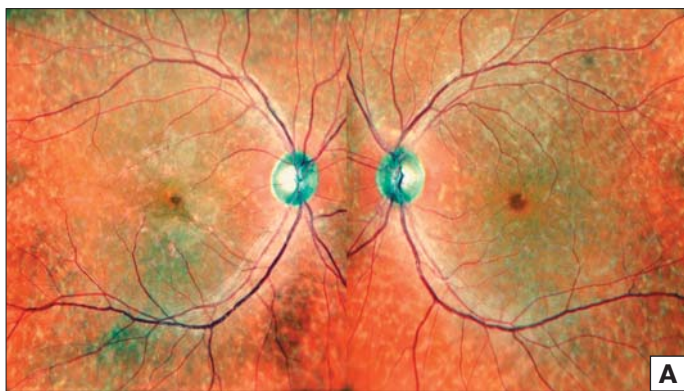


Рис. 3. Пациент с *Fundus flavimaculatus*. А — цветная фундус-фотография cSLO. OU — диффузное распределение желто-белых пятен от фовеа до средней периферии сетчатки. Перипапиллярная зона (зона вокруг ДЗН) интактна от пятен. Б — панорамное изображение (комбинация ультрашироких изображений). В — FAF. OU — множественные фокальные участки гипер- и гипоаутофлуоресценции, соответствующие пятнам, выявленным на цветном изображении глазного дна. Г — изображение в ретрорежиме. OU — псевдо-3D-визуализация накопления липофусцина (пятен) на уровне ПЭС, в виде вытянутых возвышений с разной формой и размерами, напоминающих лунную поверхность или поверхность листа железа после чеканки. Д — ОКТ в проекции пятен. Гиперрефлективные фокусы депозитов на уровне ПЭС

Fig. 3. Patient with *Fundus flavimaculatus*. А — color fundus photograph of a cSLO. OU diffuse distribution of yellow-white flecks from fovea to the mid-periphery of the retina. The peripapillary zone (the area around the optic disc) is intact from flecks. Б — panoramic image (combination of ultra-wide images). В — FAF. OU multiple focal areas of hyper- and hypo-autofluorescence corresponding to the flecks identified in the color image of the fundus. Г — retro-mode image. OU pseudo-3D visualization of lipofuscin accumulation (retinal flecks) at the RPE level, in the form of elongated elevations with different shapes and sizes, resembling the lunar surface or the surface of an iron sheet after minting. Д — OCT in the projection of the flecks. Hyperreflective focuses of deposits at the RPE level

ветствуют пятнам, выявленным на цветном изображении, но некоторые более мелкие изменения были видны только в ретрорежиме.

Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ, отражающей функцию фоторецепторов и биполярных клеток периферической сетчатки, умеренно снижена и составляет около 70 % от нижней границы нормы. Латентность а- и b-волн максимальной ЭРГ удлинена. Амплитуда высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц снижена и составляет около 20 % от нормы, что характеризует снижение биоэлектрической активности колбочковой системы сетчатки как более выраженное. Амплитуда b-волны макулярной хроматической ЭРГ на красный стимул снижена до 40 % от нормы, что свидетельствует об относительной сохранности функции фовеа. Из данных ЭРГ следует, что у пациента в большей степени скомпрометирована колбочковая система сетчатки, в наименьшей степени затронута фовеа, что коррелирует с остротой зрения, картиной

глазного дна, FAF, ОКТ и ретрорежимом.

Пигментный ретинит представляет собой гетерогенную группу наследственных дистрофий сетчатки, характеризующихся нарушением сумеречного зрения, прогрессирующими дефектами поля зрения от периферии к центру и в конечном итоге, на поздних стадиях заболевания, слепотой. Прогрессирование заболевания сопровождается снижением биоэлектрической активности сетчатки, морфоструктурными изменениями на уровне наружной и внутренней сетчатки и сосудистой оболочки [13, 14]. Потеря зрения при ПР является результатом гибели фоторецепторов и клеток ПЭС.

Мы описали клинический случай ПР с КМО. Наиболее характерными признаками, видимыми на цветном изображении глазного дна у пациента на поздних стадиях ПР, являются: отложение пигмента в виде «костных телц» на периферии сетчатки, сужение и уменьшение количества ретинальных сосудов, «восковидная бледность» диска зрительного нерва (рис. 4, А, Б). «Костные телца» представляют собой меланинсодержащие клетки ПЭС на уровне внутренней сетчатки, они хорошо видны на цветном изображении (рис. 4, А, Б) и в ретрорежиме (рис. 4, Г). На FAF отчетливо видны участки гипоаутофлуоресценции на периферии сетчатки вследствие дегенерации фоторецепторов и ПЭС (рис. 4, В). Обращает на себя внимание хорошо

видимая сосудистая сеть хориоидеи на периферии псевдо-3D-изображения, коррелирующая с участками атрофии по данным FAF. Парафовеально выявляется гиперавтофлуоресцентное кольцо, известное как кольцо Робсона — Холдера, которое отражает границу между функционально нормальной сетчаткой и сетчаткой с отсутствием функциональной активности. Предполагают, что гиперавтофлуоресценция кольца связана с локальным накоплением липофусцина из-за интенсивного фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов ПЭС [15]. Сужение диаметра кольца может служить объективным критерием прогрессирования заболевания.

КМО при ПГ, по данным литературы, встречается у 10–50 % пациентов [16]. Точный патогенез образования КМО при ПР неизвестен, предполагают несколько возможных механизмов или их комбинацию: нарушение гематоретинального барьера, дисфункция насосной функции ПЭС, дисфункция клеток Мюллера,

вitreoretinalная тракция и антиретиальные антитела [16]. На FAF КМО визуализировался как слегка приподнятые мультифокальные участки гиперавтофлуоресценции в виде лепестков или лучей (OD > OS) (рис. 4, В). Гиперавтофлуоресценция при КМО может быть обусловлена наличием флуорофоров в кистах, а также смещением макулярных пигментов (лютеин, зеаксантин), что дает возможность визуализировать естественную аутофлуоресценцию ПЭС. FAF не дает информацию о структуре и площади отека. Ретрорежим позволяет более детально идентифицировать каждое из многочисленных кистозных пространств и оценить площадь отека (рис. 4, Г). На ОКТ в поперечном сечении хорошо видны многочисленные кистозные пространства на уровне внутреннего ядерного слоя (рис. 4, Д).

Выявленные с помощью мультимодальной системы Mirante структурные изменения хорошо коррелировали с данными ЭРГ. Скотопическая ЭРГ была нерегистрируемая, что свидетельствует об

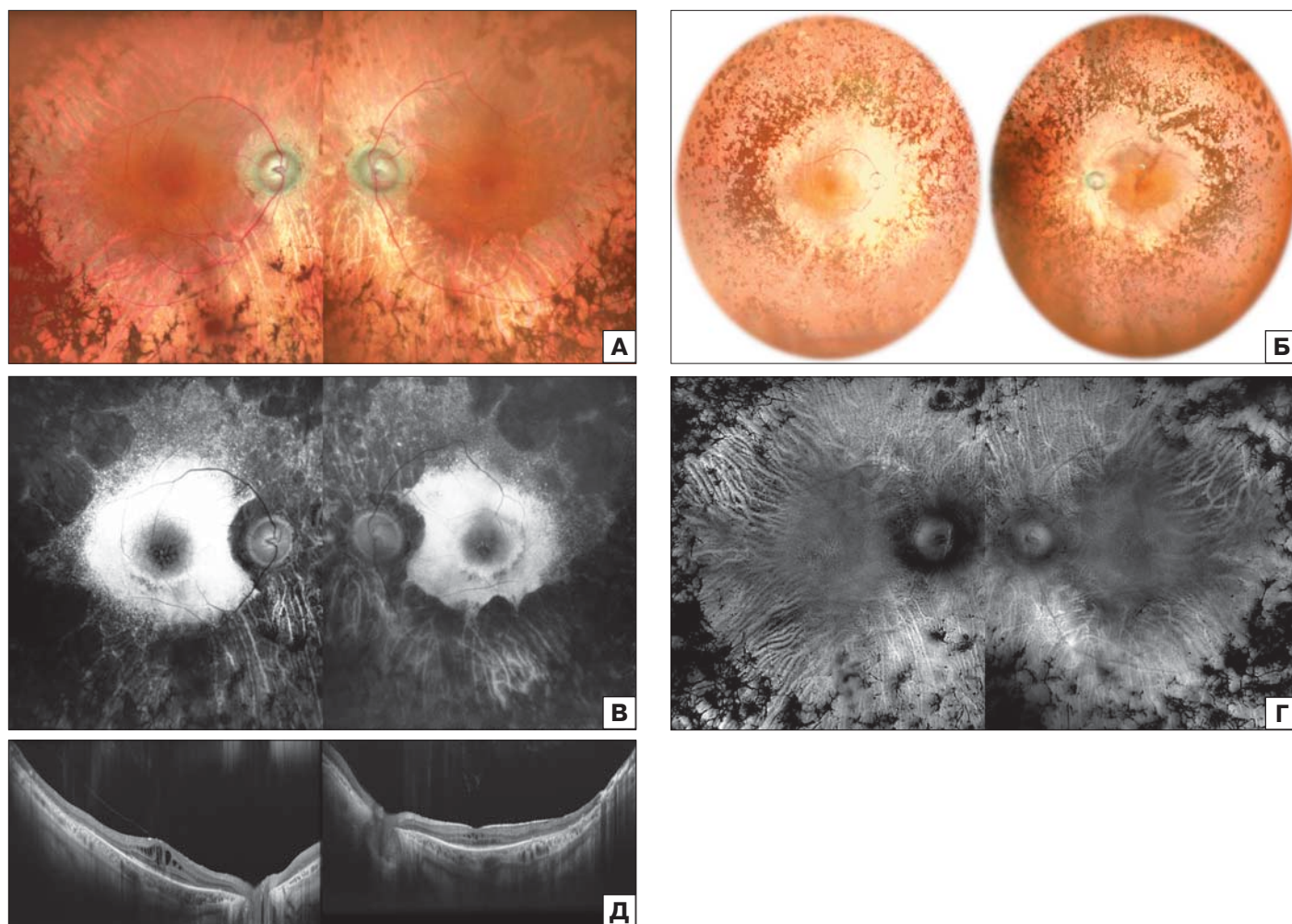


Рис. 4. Пациент с пигментным ретинитом. А — цветная фундус-фотография cSLO. OU — отложение пигмента по типу «костных телец» за пределами сосудистых аркад, ДЗН имеет восковидную бледность, сужение и уменьшение количества ретинальных сосудов. Б — цветная фундус-фотография cSLO ультраширокого поля. В — FAF. OU — участки гипоавтофлуоресценции вследствие дегенерации фоторецепторов и ПЭС. Парафовеолярное кольцо гиперавтофлуоресценции (кольцо Робсона — Холдера). Визуализируется кистозный макулярный отек OD > OS в виде мультифокальной гипер- или изофлуоресценции в центре макулы, по форме напоминающей «лепестки». Г — изображение в ретрорежиме. Псевдо-3D-визуализация многочисленных полигональных кистозных пространств, более крупных на OD, чем на OS. На периферии изображения хорошо видны «костные тельца» и сосуды хориоидеи. Д — ОКТ пациента с кистозным макулярным отеком, ассоциированным с пигментным ретинитом. Многочисленные полиморфные кистозные пространства OD > OS на уровне внутреннего ядерного слоя

Fig. 4. Patient with retinitis pigmentosa. А — color fundus photograph of a cSLO. OU pigment deposition by the type of “bone spicules” outside the vascular arcades, the optic disc has “waxy pallor”, narrowing and a decrease in the number of retinal vessels. Б — ultra-wide field cSLO color fundus photograph. В — FAF. OU areas of hypo-autofluorescence due to degeneration of photoreceptors and RPE. Parafoveal hyper-autofluorescence ring (Robson — Holder ring). Cystic macular edema OD > OS is visualized as multifocal hyper- or isofluorescence in the center of the macula, shaped like “petals”. Г — retro-mode image. Pseudo-3D visualisation of numerous polygonal cystic spaces, larger on OD than on OS. On the periphery of the image, “bone spicules” and vessels of the choroid are clearly visible. Д — OCT in a patient with cystic macular edema associated with retinitis pigmentosa. Numerous polymorphic cystic spaces OD > OS at the level of the inner nuclear layer

отсутствии функции палочковой системы сетчатки, максимальная — также нерегистрируемая, что отражает отсутствие функции фоторецепторов и биполярных клеток периферической сетчатки. Высокочастотная и ритмическая ЭРГ на 30 Гц — нерегистрируемые, что говорит об отсутствии функции колбочковой системы. Макулярная хроматическая ЭРГ на красный стимул — субнормальная, что свидетельствует о снижении функции фоторецепторов и биполярных клеток макулярной области сетчатки и в то же время об остаточной функции колбочковой системы в пределах кольца Робсона — Холдера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цветная фундус-фотография cSLO, FAF, ретрорежим и ОКТ, выполненные на единой платформе Mirante, предоставляют важную информацию как для клинических, так и для фундаментальных исследований НДС. С помощью неинвазивных методов визуализации сетчатки показаны специфические морфоструктурные паттерны заболеваний, хорошо коррелировавшие с данными функциональных методов диагностики. Комбинация мультимодальной визуализации на платформе Mirante (Nidek, Япония) в сочетании с электрофизиологическими методами исследований может быть успешно использована в комплексной диагностике, мониторинге прогрессирования и оценке результатов лечения НДС.

Литература/References

1. Duncan J.L., Pierce E.A., Laster A.M., et al. Inherited retinal degenerations: current landscape and knowledge gaps. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; 7 (4): 6. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.4.6>
2. Ellingford J.M., Barton S., Bhaskar S., et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J. Med. Genet.* 2016; 53 (11): 761–7. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837>
3. Pichi F., Morara M., Veronesi C., Nucci P., Ciardella A.P. Multimodal imaging in hereditary

retinal diseases. *J. Ophthalmol.* 2013; 2013: 63435. <https://doi.org/10.1155/2013/634351>

4. Maurizio B.P., Pierluigi I., Stelios K., et al. Retro-mode imaging and fundus autofluorescence with scanning laser ophthalmoscope of retinal dystrophies. *BMC Ophthalmol.* 2012; 12:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-12-8>
5. Grob S., Yonekawa Y., Elliott D. Multimodal imaging of adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014; 28 (2): 104–10. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.02.001>
6. Gass J.D. A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1974; 72: 139–56.
7. Tanna P., Strauss R.W., Fujinami K., Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101: 25–30. <https://dx.doi.org/10.1167%2Ftvst.8.2.16>
8. Strauss R.W., Kong X., Ho A., et al. Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence over a 12-month period: ProgStar Report No. 11. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137 (10): 1134–45. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.2885>
9. Franceschetti A., François J. Fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol. Rev. Gen. Ophthalmol.* 1965; 25 (6): 505–30.
10. Voigt M., Querques G., Atmani K., et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 330–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.001>
11. Querques G., Leveziel N., Benhamou N., et al. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (9): 1157–62. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094136>
12. Cideciyan A.V., Swider M., Aleman T.S., et al. ABCA4-associated retinal degenerations spare structure and function of the human parapapillary retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (12): 4739–46. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0805>
13. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б. и др. Постфоторецепторные слои сетчатки и макулярная электроретинограмма при пигментном ретините. *Офтальмология.* 2020; 17 (1): 81–7. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-81-87> [Zol'nikova I.V., Milash S.V., Chernyak A.B., et al. Retinal postphotoreceptor layers and macular electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Oftal'mologiya.* 2020; 17 (1): 81–7 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-81-87>]
14. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б. и др. Толщина фоторецепторных слоев сетчатки, хориоидеи и биоэлектрическая активность макулярной области при пигментном ретините. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (3): 39–45. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139> [Zol'nikova I.V., Milash S.V., Chernyak A.B., et al. Thickness of the retinal photoreceptor layers and the choroid, and bioelectrical activity of the macula in retinitis pigmentosa. *Vestnik oftal'mologii.* 2019; 135 (3): 39–45 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139>]
15. Lima L.H., Cella W., Greenstein V.C., et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 2009; 29 (7): 1025–31. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181ac2418>
16. Strong S., Liew G., Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (1): 31–7. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309376>

Вклад авторов в работу: С.В. Милаш — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; И.В. Зольникова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; В.В. Кадышев — написание текста.

Authors' contribution: S.V. Milash — conceptualisation and design of the research, data collection and analysis, writing the article, editing; I.V. Zolnikova — conceptualisation and design of the research, data collection and analysis, writing the article, editing; V.V. Kadyshchev — writing the article.

Поступила: 24.08.2020

Переработана: 13.09.2020

Принята к печати: 14.09.2020

Originally received: 24.08.2020

Final revision: 13.09.2020

Accepted: 14.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Викторович Милаш — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники, <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, <https://orcid.org/0000-0001-7264-396X>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, <https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Для контактов: Сергей Викторович Милаш, sergey_milash@yahoo.com

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

Sergei V. Milash — researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior research, Kravkov laboratory of clinical electrophysiology of vision

Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., senior research associate of the laboratory of clinical epidemiology

Contact information: Sergei V. Milash, sergey_milash@yahoo.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-83-86>

Диагностика и комплексное восстановительное лечение астенической формы аккомодационной астенопии при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза. Клинический случай

И.Г. Овечкин¹ ✉, В.Е. Юдин¹, И.С. Гаджиев², А.А. Кожухов³, Е.И. Беликова³

¹ Филиал № 2 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь Минобороны России», ул. Левобережная, д. 11, Москва, 125445, Россия

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Мира, д. 310, Ставропольский край, г. Ставрополь, 355017, Россия

³ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Представлена динамика показателей аккомодационной системы глаза и медико-психологического статуса пациента с явлениями компьютерного зрительного синдрома и астенической формой аккомодационной астенопии при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза на фоне восстановительной терапии. Лечение предусматривало комплексный подход, учитывающий диагностические критерии (объем абсолютной аккомодации, показатели объективной аккомодографии, выраженность астенопии, состояние психологической адаптации), а также основные принципы проведения лечебно-восстановительных мероприятий, включающие, наряду с традиционными методами коррекции астено-невротических состояний, последовательное и этапное физиотерапевтическое и оптико-рефлекторное воздействие на аккомодационную систему глаза.

Ключевые слова: астеническая форма аккомодационной астенопии; компьютерный зрительный синдром; аккомодация; астено-невротическое состояние

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Гаджиев И.С., Кожухов А.А., Беликова Е.И. Диагностика и комплексное восстановительное лечение астенической формы аккомодационной астенопии при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 83-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-83-86>

Diagnostics and comprehensive recovery treatment of an astenic form of accommodative asthenopia in an asteno-neurotic state of psychosomatic genesis. A clinical case

Igor G. Ovechkin¹ ✉, Vladimir E. Yudin¹, Imran S. Gadzhiev², Arseniy A. Kozhukhov³, Elena I. Belikova³

¹ 3rd Central Military Clinical Hospital, Branch 2, 11, Levoberezhnaya St., Moscow, 125445, Russia

² Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125371, Russia
doctoro@mail.ru

Rehabilitation treatment of a patient with symptoms of computer visual syndrome and concomitant asthenic form of accommodative asthenopia in an asthenic-neurotic state of psychosomatic genesis is discussed. The treatment was based on an integrated approach that takes into account diagnostic criteria (the volume of absolute accommodation, indicators of objective accommodation, the severity of asthenopia,

the state of psychological adaptation) and the basic principles of medical and rehabilitation measures, including, along with traditional methods of correcting asthenic-neurotic states, sequential and staged physiotherapeutic and optical-reflex effects on the accommodative system of the eye.

Keywords: asthenic form of accommodative asthenopia; computer visual syndrome; accommodation; astheno-neurotic state

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.

For citation: Ovechkin I.G., Yudin V.E., Gadzhiev I.S., Kozhukhov A.A., Belikova E.I. Diagnostics and comprehensive recovery treatment of an asthenic form of accommodative asthenopia in an asteno-neurotic state of psychosomatic genesis. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 83-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-83-86>

К настоящему моменту накоплен достаточно большой объем исследований, посвященных диагностике и лечению компьютерного зрительного синдрома (КЗС). Установлено, что ведущим функциональным зрительным нарушением у пациентов с КЗС является астинопия, которая характеризуется субъективными проявлениями (глазные, зрительные жалобы) и рядом объективных признаков (ухудшение аккомодационной функции, нарушение мышечного равновесия и др.), связанных с чрезмерными аккомодационно-конвергенционными нагрузками в течение длительного времени [1–4]. Согласно данным Экспертного совета по аккомодации и рефракции (ЭСАР), достаточно часто встречается спазматическая форма аккомодационной астинопии в виде привычного избыточного напряжения аккомодации (ПИНА) [5]. В то же время существует и астеническая форма аккомодационной астинопии (АФАА), частота которой также достаточно высока, и в силу своих особенностей АФАА требует специфических лечебно-профилактических мероприятий [6, 7].

Следует также подчеркнуть, что аккомодационная астинопия у пациентов зрительно-напряженного труда может рассматриваться с позиций проявлений астено-невротических или астено-депрессивных состояний, а также синдрома хронической усталости [8]. Представляется достаточно очевидным, что наиболее часто АФАА может возникать на фоне астено-невротических состояний, что в свою очередь требует включения в комплекс традиционных диагностических офтальмологических методов обследования оценку медико-психологического статуса пациента [9].

ЦЕЛЬ работы — исследовать динамику показателей аккомодационной системы глаза и состояние медико-психологического статуса пациента с АФАА при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза на фоне восстановительного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент (мужчина) 27 лет обратился в медицинский кабинет (реабилитации органа зрения) филиала № 2 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь Минобороны России» с жалобами на снижение остроты зрения вдаль, болевые ощущения в глазах, выраженные затруднения при выполнении зрительной работы. Проведение исследований было регламентировано документами международной Хельсинкской декларации о защите прав пациентов [10]. Пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в обследовании и публикацию полученных результатов.

Данные анамнеза свидетельствуют о том, что пациент является руководителем проекта по разработке компьютерных систем. В последние две недели проходил заключительный этап разработки проекта, что потребовало длительной (до 14 ч в сутки) интенсивной зрительной работы за персональным компьютером и сопровождалось выраженным психоэмоциональным напряжением. Последний визит к

офтальмологу был 6 мес назад, диагноз: «Практически здоров». Пациент перед настоящим исследованием осмотрен неврологом, установлен диагноз: «Астено-невротическое состояние».

Данные объективного обследования: острота зрения обоих глаз 0,8 sph — 0,75 D -1,0; объем абсолютной аккомодации (ОАА), измеренный с помощью аккомодометра с асептометром «АКА-01» по традиционной методике, составлял 5,6 дптр (при возрастной норме 8,0–11,0 дптр [11]); коэффициент выраженности астинопии составлял 6,4 балла, что соответствовало стадии декомпенсации астинопии (согласно данным ЭСАР, полученным на основе стандартного анкетирования [5]). Результаты медико-психологического обследования по тесту СМОЛ («Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности») свидетельствовали о наличии у пациента умеренно выраженных признаков психологической дезадаптации [12]. Исследование аккомодационной системы глаза выполнялось методом объективной аккомодографии на приборе Righton Speedy-I (Япония). Обработка аккомодограмм осуществлялась с помощью специально разработанной компьютерной программы, позволяющей, наряду с качественной оценкой, определять количественные параметры: коэффициент аккомодационного ответа (КАО), коэффициент роста аккомодограммы (КР), коэффициент микрофлюктуаций (КМФ). Эти показатели, по данным литературы, считаются наиболее информативными при оценке аккомодационных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда [13]. Результаты аккомодографии, проведенной до лечения, представлены на рисунке 1.

Пациенту, наряду с традиционным лечением астено-невротических состояний (медикаментозная (ноотропная) терапия, массаж, лечебная физкультура, фитотерапия, когнитивные тренировки), на первом этапе восстановительного лечения был назначен курс (8 сеансов) воздействия низкоэнергетическим лазерным излучением (аппарат «МАКДЭЛ-09») [14].

В рамках второго этапа лечения пациент прошел курс (10 сеансов) оптико-рефлекторных тренировок на офтальмотренажере-релаксаторе «Визотроник», эффективность тренировочного процесса на котором достигается за счет бинокулярной и анизотропической раскачки цилиарной мышцы путем чередования положительных и отрицательных сферических линз, а также призматических линз, расположенных основаниями по направлению к носу и к виску [2]. Кроме того, в течение всего периода лечебных мероприятий пациент самостоятельно выполнял тренировки абсолютной аккомодации по разработанной одним из авторов настоящей статьи методике [15], а также соблюдал рекомендации по снижению объема зрительной нагрузки.

Результаты обследования пациента после курса лечебно-восстановительных мероприятий: острота зрения обоих глаз — 1,0; ОАА = 8,4 дптр; коэффициент выраженности астинопии — 2,8 балла, что соответствует стадии компенсации;

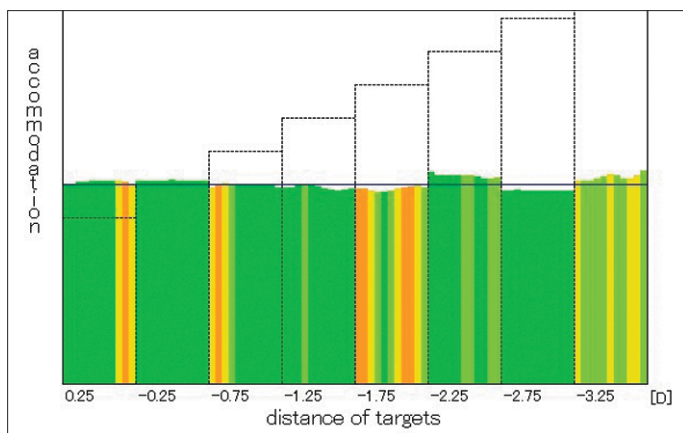


Рис. 1. Аккомодограмма пациента (правый глаз) до лечения; параметры аккомодограммы: КАО = 0,02; КР = 0,14; КМФ = 50,2. Практически отсутствует рост аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена преимущественно зеленым цветом, что соответствует слабой выраженности флюктуаций цилиарной мышцы глаза

Fig. 1. Patient's accommodogram (right eye) before treatment; accommodation parameters: accommodative response coefficient (ARC) = 0.02; growth rate of the accommodogram (GA) = 0.14; micro fluctuations coefficient (MFC) = 50.2. There is practically no growth of the ARC (color bars) in accordance with the presented stimulus (outline bars). The palette of the accommodation is presented mainly in green, which corresponds to a weak expression of fluctuations in the ciliary muscle of the eye

медико-психологическое тестирование не выявило у пациента признаков психологической дезадаптации. Результаты объективной аккомодографии, проведенной после лечения, представлены на рисунке 2.

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности проведенного восстановительного лечения, что подтверждается достижением возрастных нормативных значений показателя ОАА, нормализацией параметров объективной аккомодографии (КАО, КР, КМФ), а также снижением выраженности астенопии от стадии декомпенсации до стадии компенсации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай, с нашей точки зрения, может представлять практический интерес вследствие трех положений. Первое определяет необходимость дифференцированного подхода к диагностике формы астенопии. Применительно к пациентам с АФАА наиболее физиологическим методом представляются монокулярные оптические тренировки, направленные на увеличение ОАА, в то время как большинство методов направлены на расслабление аккомодации, что более применимо при ПИНА. Важно также подчеркнуть, что при проведении восстановительного лечения пациентов с АФАА целесообразно соблюдать определенную последовательность («МАКДЭЛ-09», «Визотроник») и этапность (амбулаторный кабинет, домашние условия) проведения тренировок. Особое место в поддержании лечебного эффекта занимают самостоятельные тренировки, так как оптико-рефлекторное воздействие характеризуется достаточно непродолжительной по времени сохранностью полученного клинического результата [7, 11]. Второе положение подтверждает накопленный опыт диспансерного наблюдения за лицами зрительно-напряженного труда, свидетельствующий о том, что объективные параметры аккомодации могут рассматриваться в качестве одного из

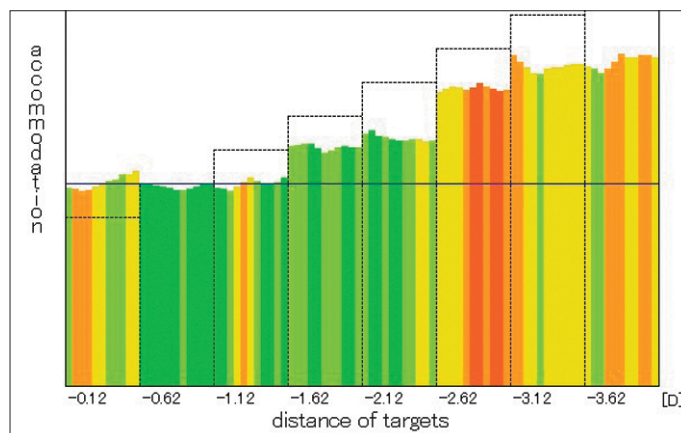


Рис. 2. Аккомодограмма пациента (правый глаз) после восстановительного лечения, параметры аккомодограммы: КАО = 0,48; КР = 0,45; КМФ = 56,3. Отмечается практически нормальное нарастание аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы). Палитра аккомодограммы представлена зелено-бурым цветом, что соответствует нормальным показателям микрофлюктуаций цилиарной мышцы глаза (практически «нормальная» аккомодограмма)

Fig. 2. Accommodogram of the patient (right eye) after rehabilitation treatment, parameters of the accommodation: ARC = 0.48; GA = 0.45; MFC = 56.3. There was an almost normal increase in the accommodative response (color bars) in accordance with the presented stimulus (outline bars). The palette of the accommodation is presented in green-brown color, which corresponds to the normal indicators of microfluctuations of the ciliary muscle of the eye (almost "normal" accommodation)

ведущих предикторов функционального состояния организма в целом [16]. Третье положение определяет актуальность проведения пациентам с астенопией исследования медико-психологического статуса. Применительно к данному клиническому случаю возникновение психологической дезадаптации у пациента с АФАА может быть связано с существенными сложностями по перефокусировке взора при данном виде астенопии. В этой связи следует еще раз подчеркнуть практическую целесообразность включения в комплекс традиционных диагностических офтальмологических методов оценку медико-психологического статуса пациента [9]. Накопленный нами опыт указывает на возможность такой оценки врачом-офтальмологом с учетом достаточной простоты (компьютерные опросники) как самой процедуры обследования, так и анализа полученных результатов [17]. Психозоматические нарушения (в виде расстройств психологической адаптации) могут сопровождать интенсивную зрительную работу и являются не столько причиной, сколько следствием возникновения астенопии. В соответствии с классификацией ЭСАР, а также предлагаемыми нами дополнениями [18] окончательный диагноз у пациента в изложенном клиническом случае можно сформулировать следующим образом: «Компьютерный зрительный синдром, астеническая форма аккомодационной астенопии с наличием явлений психологической дезадаптации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановительное лечение АФАА при астено-невротическом состоянии психосоматического генеза основывается на комплексном подходе, учитывающем диагностические критерии (ОАА, показатели объективной аккомодографии, выраженность астенопии, состояние психологической адаптации) и основные принципы проведения лечебно-восстановительных мероприятий, включающих, наряду с традиционным лечением астено-невротических состоя-

ний, последовательное и этапное физиотерапевтическое и оптико-рефлекторное воздействие на аккомодационную систему глаза.

Литература/References

1. Ефимова Е.Л., Бржецкий В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции. Российский офтальмологический журнал. 2015; 2: 27–33. [Efimova E.L., Brzhesky V.V., Alexandrova A.S. Visual disorders caused by using electronic textbooks and prospects of their correction (preliminary report). Russian ophthalmological journal. 2015; 2: 27–33 (in Russian)].
2. Мыкольников Е.С., Егорова А.В., Лялин А.Н. Применение аппарата «Визотроник МЗ» в лечении компьютерного зрительного синдрома. Вестник Оренбургского государственного университета. 2011; 14 (133): 274–7. [Mykolnikova E.S., Egorova A.V., Lyalin A.N. The use of the Visotronic MZ apparatus in the treatment of computer visual syndrome. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; 14 (133): 274–7 (in Russian)].
3. Jaiswal S., Asper L., Long J., et al. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. Clin. Exp. Optom. 2019 Sep; 102 (5): 463–77. doi: 10.1111/cxo.12851
4. Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol. Opt. 2011 Sep; 31 (5): 502–15. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x
5. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Страхов В.В., Бржецкий В.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. Российский офтальмологический журнал. 2016; 4: 69–73. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73 [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N., Strakhov V.V., Brzhesky V.V. A modern classification of asthenopias: clinical forms and stages. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (4): 69–73 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73]
6. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (2): 18–21. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21 [Vorontsova T.N. Results of medication therapy of habitually excessive tension of accommodation in children and higher-school students. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (2): 18–21 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21]
7. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2016; 4: 204–10. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. Russian medical journal. Clinical ophthalmology. 2016; 4: 204–10 (in Russian)].
8. Емельянов Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013; 1: 23–5. [Emelyanov G.A. The state of accommodation as an indicator of chronic fatigue syndrome in patients with visually-intensive work. Cataract and refractive surgery. 2013; 1: 23–5 (in Russian)].
9. Щукин С.Ю. Медико-психологические аспекты проведения кераторефракционной хирургии у военных специалистов. Военно-медицинский журнал. 2013; 134 (1): 60–2. [Shchukin S.Yu. Medical and psychological aspects of carrying

- out keratorefractive surgery by military specialists. Voenno-medicinskij zhurnal. 2013; 134 (1): 60–2 (in Russian)].
10. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. November 22, 2010. Available at: https://www.wma.net/policiespost/
11. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей». Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 2: 49–62. [Federal clinical guidelines “Diagnosis and treatment of myopia in children”. Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2014; 2: 49–62 (in Russian)].
12. Зайцев В.П., Айвазян Т.А. Оценка уровня психологической дезадаптации при соматических заболеваниях на этапе восстановительного лечения. Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. 2008; 9: 12–8. [Zaitsev V.P., Ayvazyan T.A. Assessment of the level of psychological maladjustment in somatic diseases at the stage of rehabilitation treatment. Novye meditsinskije tekhnologii. Novoe meditsinskoe oborudovanie. 2008; 9: 12–18 (in Russian)].
13. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Эффективность метода объективной аккомодографии при оценке функциональных нарушений аккомодации у пациентов зрительно-напряженного труда. Вестник восстановительной медицины. 2013; 2: 32–5. [Shakula A.V., Emelyanov G.A. The effectiveness of the objective accommodationography in assessing functional disorders of accommodation in patients with visually-intensive work. Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny. 2013; 2: 32–5 (in Russian)].
14. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения расстройств аккомодации и приобретенной прогрессирующей близорукости. Вестник офтальмологии. 2015; 1: 24–8. doi: 10.17116/oftalma2015131124-28 [Tarutta E.P., Tarasova N.A. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of accommodation disorders and acquired progressive myopia. Vestnik oftalmologii. 2015; 1: 24–8 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2015131124-28]
15. Пашиков В.А., Гаджиев И.С., Ледовской И.Ф. Способ тренировки абсолютной аккомодации и устройство для его осуществления. Патент RU 2 704 781, 30.10.2019. [Pashkov V.A., Gadzhiev I.S., Ledovskoy I.F. A method for training absolute accommodation and the device for its implementation. Patent RU 2 704 781, 30.10.2019 (in Russian)].
16. Шакула А.В., Емельянов Г.А., Щукин С.Ю. Современные методы физиотерапевтического воздействия на аккомодационно-рефракционную систему глаза. Вестник восстановительной медицины. 2012; 4: 68–72. [Shakula A.V., Emelyanov G.A., Shchukin S.Yu. Modern methods of physiotherapeutic effects on the accommodation-refractive system of the eye. Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny. 2012; 4: 68–72 (in Russian)].
17. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Матвиенко В.В., Емельянов Г.А., Шакула А.В. Аккомодационные нарушения у лиц зрительно-напряженного труда с явлениями психологической дезадаптации. Российский офтальмологический журнал. 2014; 1: 39–41. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Matvienko V.V., Emelyanov G.A., Shakula A.V. Accommodative disorders in subjects involved in intensive visual work with symptoms of psychological maladjustment. Russian ophthalmological journal. 2014; 1: 39–41 (in Russian)].
18. Овечкин И.Г., Грищенко И.В. К вопросу о классификационных признаках астенопии. Современная оптометрия. 2017; 5: 8–9. [Ovechkin I.G., Grishchenko I.V. On the issue of classification signs of asthenopia. Sovremennaya optometriya. 2017; 5: 8–9 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.Г. Овечкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; В.Е. Юдин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования; И.С. Гаджиев — значимое участие в сборе данных, написание статьи; А.А. Кожухов — значимое участие в разработке дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; Е.И. Беликова — значимое участие в разработке дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: I.G. Ovechkin — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, writing the article; V.E. Yudin — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research; I.S. Gadzhiev — substantial contribution to the data collection, writing the article; A.A. Kozhukhov — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, final preparation of the article; E.I. Belikova — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, final preparation of the article.

Поступила: 03.08.2020

Переработана: 18.08.2020

Принята к печати: 19.08.2020

Originally received: 03.08.2020

Final revision: 18.08.2020

Accepted: 19.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Филиал № 2 ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь Минобороны России», ул. Левобережная, д. 11, Москва, 125445, Россия

Игорь Геннадьевич Овечкин — д-р мед. наук, профессор, заведующий медицинским кабинетом (реабилитации органа зрения)

Владимир Егорович Юдин — д-р мед. наук, профессор, начальник ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Мира, д. 310, Ставропольский край, г. Ставрополь, 355017, Россия

Имран Салаутдинович Гаджиев — врач-офтальмолог клиники микрохирургии глаза

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Арсений Александрович Кожухов — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии

Елена Ивановна Беликова — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Для контактов: Игорь Геннадьевич Овечкин,

doctoro@mail.ru

Branch No. 2 FSBI “3 Central Military Clinical Hospital”, 11, Levoberezhnaya st., Moscow, 125445, Russia

Igor G. Ovechkin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the medical office (vision rehabilitation)

Vladimir E. Yudin — Dr. of Med. Sci., professor, head FSBEI HE “Stavropol State Medical University”, 310, Mira st., Stavropol, Stavropol Territory, 355017, Russia

Imran S. Gadzhiev — ophthalmologist of the Eye Microsurgery Clinic Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution FSCC FMBA, 91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

Arseniy A. Kozhukhov — Dr. of Med. Sci., associate professor, professor of chair of ophthalmology

Elena I. Belikova — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology

Contact information: Igor G. Ovechkin,

doctoro@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>



О возможных механизмах положительного влияния на сетчатку защитных очков с красными светофильтрами у недоношенных новорожденных

М.В. Зуева¹ ✉, О.А. Ушникова², Л.А. Катаргина¹

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

² ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

В недавних публикациях были представлены положительные результаты применения очков с красными защитными светофильтрами у преждевременно рожденных младенцев с низкой массой тела, которые предположительно связывались со снижением уровней освещенности окружающей ребенка среды. Однако на сегодняшний день не доказано, что снижение количества света, достигающего сетчатки новорожденного, влияет на частоту и тяжесть ретинопатии недоношенных (РН). Анализ литературы по терапевтическому воздействию различных режимов красного и ближнего инфракрасного излучения на сетчатку позволил иначе взглянуть на механизмы защитного действия очков-светофильтров у недоношенных младенцев. Представлено обоснованное предположение, что наблюдаемый эффект может относиться к феномену предкондиционирующей фотостимуляции, позволяющей уменьшить риск развития РН и ослабить тяжесть заболевания за счет индукции адаптивных пластических реакций в сетчатке.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; фотостимуляция; излучение красного и инфракрасного диапазона; кондиционирующие стимулы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зуева М.В., Ушникова О.А., Катаргина Л.А. О возможных механизмах положительного влияния на сетчатку защитных очков с красными светофильтрами у недоношенных новорожденных. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 87-90. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>

On the possible mechanisms of a positive effect on the retina of goggles with red filters in premature infants

Marina V. Zueva¹ ✉, Olga A. Ushnikova², Lyudmila A. Katargina¹

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

² State Budgetary Institution "Regional Children's Clinical Hospital", 14, 339th Rifle Division St., Rostov on Don, 344015, Russia
visionlab@yandex.ru

In recent publications, positive results have been reported with the use of glasses with red protective filters in prematurely born infants with low body weight, which were presumably associated with a decrease in the levels of illumination of the environment of the child. However, to date, it has not been proven that a decrease in the amount of light reaching the retina of the newborn affects the frequency and severity of retinopathy of prematurity (RP). The analysis of the literature on the therapeutic effect of various modes of red and near infrared radiation on the retina is presented, which allowed a different look at the protective mechanisms of glasses-filters in premature babies. It has been sug-

gested and substantiated that the observed effect may relate to the phenomenon of pre-conditioning photostimulation, which reduces the risk of developing RP and reduces the severity of the disease due to the induction of adaptive plastic reactions in the retina.

Keywords: retinopathy of prematurity; photostimulation; red and infrared radiation; conditioning stimuli

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.

For citation: Zueva M.V., Ushnikova O.A., Katargina L.A. On the possible mechanisms of a positive effect on the retina of goggles with red filters in premature infants. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 87-90 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-87-90>

Слепота и слабовидение вследствие ретинопатии недоношенных (РН) являются доминирующей причиной нарушения зрения с детства, и эта проблема особенно актуальна в настоящее время в связи с повышением выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении [1, 2]. Система профилактики слепоты и слабовидения у детей с РН является междисциплинарной медицинской проблемой и включает в том числе оптимизацию условий выхаживания недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде и коррекцию сопутствующей патологии. Отмечается, что для обеспечения благоприятных отдаленных исходов, определяющих качество жизни недоношенных пациентов, необходим комплексный подход к профилактике [3].

Свет является одним из важнейших факторов внешней среды, влияющих на развитие ребенка после рождения, он стимулирует созревание и развитие структуры нейронных сетей и функциональной активности нейронов сетчатки [4, 5]. При этом излучение коротковолновой части спектра специфически стимулирует палочковую систему сетчатки, наиболее чувствительную к повреждениям при РН [6]. Учитывая также роль яркого света в индукции световой дегенерации сетчатки [7], длительное время предполагали, что преждевременная экспозиция к дневному свету недоношенных младенцев может приводить к компенсаторному ускоренному росту неполноценных сосудов и развитию РН. Однако многочисленные работы показывают, что высокие освещенности среды, так же как и искусственное уменьшение количества света, достигающего сетчатки новорожденных, не влияют на частоту возникновения и тяжесть РН [8–11].

Тем не менее в недавних исследованиях получены обнадеживающие результаты применения очков с красными защитными светофильтрами по методу А.Н. Епихина у преждевременно рожденных новорожденных с разной массой тела [12, 13], которые были предположительно связаны со снижением уровней освещенности окружающей ребенка среды. Отмечалась тенденция к уменьшению частоты развития РН, снижению неблагоприятных исходов и необходимости использования лазерного лечения у недоношенных детей, носивших с момента рождения до периода зрелости сетчатки (к 40–42 нед ПКТВ) мягкие очки из красной ткани. В процессе созревания сетчатки проводили смену защитных очков, постепенно повышая их светопрозрачность (от 25 до 75 %).

Действительно, первоначально предполагалось, что использование таких светофильтров оберегает незрелую сетчатку от преждевременного контакта с дневным светом путем постепенной ее адаптации к световой среде по мере созревания зрительной системы ребенка. Однако данные литературы убедительно свидетельствуют о малой вероятности того, что наблюдаемый положительный эффект красных очков связан с ограничением уровня естественной освещенности. С другой стороны, известны механизмы непосредственных терапевтических эффектов излучения в красной и ближней

инфракрасной (БИК) области спектра, которые сегодня активно изучаются и могут быть привлечены к объяснению указанного выше феномена.

Прежде всего отметим известные уже более полувека и хорошо описанные терапевтические воздействия лазерного излучения низких уровней интенсивности, а также фотобиомодуляцию сетчатки красным излучением [14, 15]. В зависимости от параметров и режимов стимуляции механизмы этих видов фототерапии могут быть различными. Сегодня значительный интерес исследователей привлекают механизмы так называемых кондиционирующих воздействий. Активно развивается новое направление кондиционирующей медицины, и охарактеризовано множество стимулов, используемых, в частности, для кондиционирования сетчатки, из которых наибольшим вниманием пользуется неповреждающее воздействие красного света и кратковременная ишемия (световое и ишемическое предкондиционирование) [14, 16, 17]. Предварительное кондиционирование с помощью кратковременных воздействий света, ишемии, гипертермии, гипотермии, гипербарического кислорода и многих других факторов является быстроразвивающейся областью исследований, которая использует кондиционирующие стимулы при патологических состояниях, где можно ожидать повреждения тканей. И острое повреждение, и хроническое заболевание можно смягчить, предварительно подвергнув сетчатку или любую другую ткань воздействию низкими уровнями стимула, вызывающего стресс, который запускает адаптивную защитную реакцию против последующего серьезного повреждения. В литературе широко обсуждаются механизмы кондиционирующих эффектов [14, 16–19]. Надежная защита сетчатки, обеспечиваемая адаптивными эпигенетическими реакциями на кондиционирующий стресс, говорит о значительном потенциале этой терапии, который еще предстоит раскрыть в будущих исследованиях.

Показано, что терапия низкоинтенсивным красным или инфракрасным светом ($\lambda = 600–1070$ нм) может являться безопасной и эффективной стратегией, способной остановить гибель нейронов при гипоксии, токсическом поражении нервной ткани, при генетических мутациях и митохондриальной дисфункции (цит. по [20]). Например, сообщалось о пользе применения низкоинтенсивной световой терапии в БИК-диапазоне на животных моделях патологии сетчатки [21–26] и зрительного нерва [27]. Более того, в настоящее время предлагается использовать БИК-терапию в качестве модифицирующего болезнелечения у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона [20, 28].

Кондиционирующий эффект красного излучения продемонстрирован и для животных моделей РН. Установлено, что экспозиция к красному свету с длиной волны 670 нм при ее предварительном применении защищает сетчатку крыс и мышей с моделями РН от ее последующего повреждения, вызванного кислородом [23]. Красное излучение снижало неоваскуляризацию на периферии сетчатки в этих моделях ретинопатии (см. также обзор [11]). Более того, фототерапия

светом в красном и БИК-диапазонах в качестве предкондиционирующего стимула защищает структуру и функцию сетчатки от нарушения при последующем воздействии интенсивного света и других повреждающих факторов [21, 22, 29–31]. Важно, что эффекты предкондиционирования длинноволновым светом различаются в зависимости от его диапазона. В недавней работе обнаружено, что лазерное и светодиодное облучение и красным, и БИК-излучением (670 и 830 нм) улучшает функциональные результаты при частичной перерезке зрительного нерва, вызванной светом дегенерации сетчатки, черепно-мозговой травме и повреждении спинного мозга [32]. Но результат лечения при стимуляции зрительной системы был неизменно более высоким при использовании красного света.

Таким образом, анализируя с учетом существующих научных данных недавний положительный опыт применения очков-светофильтров из красной ткани у преждевременно рожденных младенцев [12, 13], можно предположить, что наблюдаемый эффект, наиболее вероятно, относится к феномену кондиционирующей стимуляции сетчатки. Красные светофильтры могут индуцировать адаптивные пластические реакции в сетчатке [11], тем самым предотвращая, ослабляя или замедляя развитие РН.

Следует, однако, отметить, что воздействие красным светом на сетчатку в исследовании [12, 13] имеет специфические особенности. Оно происходит длительно, в отличие от классических примеров кратковременного светового или ишемического предкондиционирования [14, 16, 17]. Кроме того, оно низкоинтенсивное, т. е. его нельзя отнести к стрессорным воздействиям, и не ассоциировано с быстрым и неизбежным развитием тяжелой РН. Известно явление отсроченного предкондиционирования, когда имеется большой интервал между кондиционирующим воздействием и заболеванием. Однако ранее в литературе не были описаны примеры долговременного предкондиционирования (с длительностью специального светового режима до 3 мес), и данный феномен, интересный и с научной, и с практической точки зрения, нуждается в дальнейшем изучении. В частности, необходимо оценить, как будет меняться результат предкондиционирования красным светом при различной длительности ношения младенцами очков с постоянной степенью светопропускания.

Возможно, для обсуждения механизмов длительного предкондиционирования могут оказаться полезными исследования, обнаружившие, что разные реакции ЦНС на предварительное ишемическое воздействие происходят в определенные периоды после него [16] и описываются как «ранняя» и «поздняя» фазы. Реакция ранней фазы развивается, если длительность периода между предварительным кондиционированием и повреждающим ишемическим инсультом составляет до одного часа и при интервале 1 ч проявляется максимальное защитное действие предкондиционирования. При большом интервале между предварительным и повреждающим воздействием (реакция поздней фазы) высвобождение специфической комбинации факторов приводит к отсроченному предварительному кондиционированию. Отмечено, что, если эта поздняя фаза продолжается до нескольких дней после предкондиционирующего воздействия, она может обеспечить надежную и длительную нейропротекцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы по механизмам терапевтического действия различных режимов красного излучения на сетчатку позволяет предположить, что положительный результат

применения красных очков-светофильтров у недоношенных младенцев может относиться к феномену предкондиционирующей фотостимуляции, позволяющей уменьшить риск развития РН и ослабить тяжесть заболевания за счет индукции адаптивных пластических реакций в сетчатке.

Литература/References

1. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 5–7. [Katargina L.A. Retinopathy of prematurity, the current state of the problem and the problem of organization of ophthalmological care for premature children in Russia. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2012; 1: 5–7 (in Russian)].
2. Саидашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 2 (10): 28–32. [Saydasheva E.I., Gorelik Yu.V., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: features of the course and results of treatment in children with a gestation period of less than 27 weeks. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2015; 2 (10): 28–32 (in Russian)].
3. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слеповидения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 265–70. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296 [Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 265–70 (in Russian). doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296]
4. Wong R.O.L. Retinal waves and visual system development. Annu. Rev. Neurosci. 1999; 22: 29–47. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.29
5. Tian N. Visual experience and maturation of retinal synaptic pathways. Vis. Res. 2004; 44 (28): 33. doi: 10.1016/j.visres.2004.07.041
6. Moskowitz A., Hansen R., Fulton A. Retinal, visual, and refractive development in retinopathy of prematurity. Eye and Brain. 2016; 8: 103–1. doi: 10.2147/EB.S9502
7. Grimm C., Remé C.E. Light damage models of retinal degeneration. Methods Mol. Biol. 2019; 1834: 167–78. doi: 10.1007/978-1-4939-8669-9_12
8. Reynolds J.D., Hardy R.J., Kennedy K.A., et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. N. Engl. J. Med. 1998; 338 (22): 1572–6. doi: 10.1056/NEJM199805283382202
9. The Effects of Light Reduction on Retinopathy of Prematurity (Light-ROP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000156. First Posted: September 24, 1999. Last Update Posted: June 5, 2006. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000156
10. Jorge E.C., Jorge E.N., El Dib R.P. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (8). Art. No.: CD000122. doi: 10.1002/14651858.CD000122.pub2
11. Зуева М.В., Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 77–84. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84 [Zueva M.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 77–84 (in Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84]
12. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Применение светофильтров очков в профилактике развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; (1): 6–13. http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-6-13 [Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. The use of filter glasses in the prevention of the development and progression of retinopathy of prematurity. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologiya. 2018; (1): 6–13 (in Russian). http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-1-6-13]
13. Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Применение очков с красными защитными светофильтрами как метод профилактики развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. Предварительные результаты. Офтальмология. 2020; 17 (4): 390–6. [Epikhin A.N., Epikhina Yu.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. The use of glasses with red protective filters, as a method of preventing the development and progression of retinopathy of premature babies. Preliminary results. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (4): 390–6 (in Russian)].
14. Agrawal T., Gupta G.K., Rai V., Carroll J.D., Hamblin M.R. Pre-conditioning with low-level laser (light) therapy: light before the storm. Dose Response. 2014 Dec; 12 (4): 619–49. doi:10.2203/dose-response.14-032.Agrawal
15. Зуева М.В., Панопорт С.И., Цапенко И.В. и др. Альтерации физиологических ритмов при нейродегенеративных заболеваниях: проблемы и перспективы световой терапии. Клиническая медицина. 2016; 94 (6): 427–32. [Zueva M.V., Rapoport S.I., Tsapenko I.V., et al. Alterations of physiological

- rhythms in neurodegenerative diseases: problems and prospects of light therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (6): 427–32 (in Russian)].
16. *Narayanan S.V., Dave K.R., Perez-Pinzon M.A.* Ischemic preconditioning and clinical scenarios. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26 (1): 1–7. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835bf200
 17. *Giddy J.M.* Adaptive plasticity in the retina: protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Cond. Med.* 2018 Feb; 1 (2): 85–97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696944/>
 18. *Das M., Das D.K.* Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life*. 2008; 60 (4): 199–203. doi: 10.1002/iub.31
 19. *Koch S., Della-Morte D., Dave K.R., Sacco R.L., Perez-Pinzon M.A.* Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 2014; 34 (6): 933–41. doi: 10.1038/jcbfm.2014.42
 20. *Johnstone D.M., Moro C., Stone J., Benabid A.-L., Mitrofanis J.* Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Neurosci.* 2016; 9. Art. No 500. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00500>
 21. *Eells J.T., Wong-Riley M.T., VerHoeve J., et al.* Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004; 4: 559–67. doi:10.1016/j.mito.2004.07.033
 22. *Natoli R., Zhu Y., Valter K., et al.* Gene and noncoding RNA regulation underlying photoreceptor protection: microarray study of dietary antioxidant saffron and photobiomodulation in rat retina. *Mol. Vis.* 2010; 16: 1801–22. PMID: 20844572
 23. *Natoli R., Valter K., Barbosa M., et al.* 670 nm photobiomodulation as a novel protection against retinopathy of prematurity: evidence from oxygen induced retinopathy models. *PLoS ONE*. 2013; 8 (8): e72135. doi: 10.1371/journal.pone.0072135
 24. *Albarracin R., Natoli R., Rutar M., Valter K., Provis J.* 670 nm light mitigates oxygen-induced degeneration in C57BL/6J mouse retina. *BMC Neurosci.* 2013; 14: 125. doi: 10.1186/1471-2202-14-125
 25. *Begum R., Powner M.B., Hudson N., Hogg C., Jeffery G.* Treatment with 670 nm light upregulates cytochrome C oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS ONE*. 2013; 8:e57828. doi: 10.1371/journal.pone.0057828
 26. *Gkotsi D., Begum R., Salt T., et al.* Recharging mitochondrial batteries in old eyes. Near infra-red increases ATP. *Exp. Eye Res.* 2014; 122: 50–3. doi: 10.1016/j.exer.2014.02.023
 27. *Fitzgerald M., Bartlett C.A., Payne S.C., et al.* Near infrared light reduces oxidative stress and preserves function in CNS tissue vulnerable to secondary degeneration following partial transection of the optic nerve. *J. Neurotrauma*. 2010; 27 (11): 2107–19. doi: 10.1089/neu.2010.1426
 28. *Quirk B.J., Desmet K.D., Henry M., et al.* Therapeutic effect of near infrared (NIR) light on Parkinson's disease models. *Front. Biosci. (Elite. Ed.)*. 2012; 4: 818–23. PMID: 22201916
 29. *Ying R., Liang H.L., Whelan H.T., Eells J.T., Wong-Riley M.T.* Pretreatment with near-infrared light via light-emitting diode provides added benefit against rotenone- and MPP+-induced neurotoxicity. *Brain Res.* 2008; 1243: 167–73. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.057
 30. *Albarracin R., Eells J., Valter K.* Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52: 3582–92. doi:10.1167/iovs.10-6664
 31. *Albarracin R., Valter K.* 670 nm red light preconditioning supports Muller cell function: evidence from the white light-induced damage model in the rat retina. *Photochem. Photobiol.* 2012; 88 (6): 1418–27. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01130.x
 32. *Giacchi M.K., Wheeler L., Lovett S., et al.* Differential effects of 670 and 830 nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury. *PLoS ONE*. 2014; 9 (8): e104565. doi:10.1371/journal.pone.0104565

Вклад авторов в работу: М.В. Зуева — дизайн обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи; О.А. Ушникова — сбор и анализ литературы; Л.А. Катаргина — финальное редактирование статьи.

Authors' contribution: M.V. Zueva — design of the review, literature data collection and analysis, writing the article; O.A. Ushnikova — literature data collection and analysis; L.A. Katargina — final editing of the article.

Поступила: 22.11.2019

Переработана: 10.12.2019

Принята к печати: 27.12.2019

Originally received: 22.11.2019

Final revision: 10.12.2019

Accepted: 27.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

Ольга Александровна Ушникова — детский офтальмолог

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

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

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science, head of the department of eye pathology in children *State Budgetary Institution "Regional Children's Clinical Hospital", 14, Str. of the 339th Rifle Division, Rostov on Don, 344015, Russia*

Olga A. Ushnikova — ophthalmologist

Contact information: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-91-98>

Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 3

Е.Б. Мякошина

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

В третьей части обзора литературы (первую часть см. РОЖ, 2019; 12 (4): 99–108, вторую часть — РОЖ, 2020; 13 (2): 88–98) описаны признаки, характерные для начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом (невуса хориоидеи, отграниченной гемангиомы хориоидеи, меланоцитомы, метастатической карциномы хориоидеи, врожденной гипертрофии пигментного эпителия сетчатки, поздней стадии возрастной макулярной дегенерации, очаговых ретинохориоидитов, организованного субретинального кровоизлияния, гемангиомы сетчатки), выявленные с помощью методов оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии-ангиографии. Подчеркивается необходимость дальнейших сравнительных исследований для определения дифференциально-диагностических критериев анализируемых заболеваний.

Ключевые слова: начальная меланома хориоидеи; псевдомеланомы; оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография-ангиография

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Мякошина Е.Б. Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 3. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 91–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-91-98>

Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics (literature review). Part 3

Elena B. Myakoshina

Helmholtz National Medical Research Center Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
myakoshina@mail.ru

The third part of literature review (see first part in ROJ 2019; 12 (4): 99–108, second part in ROJ 2020; 13 (2): 88–98) discusses the features characteristic of small uveal melanoma and pseudomelanomas (choroidal nevus, circumscribed choroidal hemangioma, melanocytoma, choroidal metastatic carcinoma, congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium, late-stage age-related macular degeneration, focal retinochoroiditis, organized subretinal hemorrhage, retinal hemangioma) which were revealed by optical coherence tomography and optical coherence tomography-angiography. The need for further comparative studies aimed at defining differential diagnostic is emphasized.

Keywords: small choroidal melanoma; pseudomelanomas; optical coherence tomography; optical coherence tomography-angiography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: Author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics (literature review). Part 3. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 91–8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-91-98>

Методы диагностики начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом: оптическая когерентная томография. Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный информативный, высокочувствительный метод, разработанный в конце XX в., позволяет количественно и качественно оценить состояние сетчатки и прилежащих к ней отделов стекловидного тела и хориоидеи [1–89].

Первые работы по применению ОКТ в офтальмоонкологии появились в начале XXI в. Исследование оказалось информативным при опухолях хориоидеи, проминенция которых не превышала 2,5 мм и диаметр основания — 10 мм.

При *начальной меланоме хориоидеи* (МХ) отмечают элевацию хориоидального профиля в сторону стекловидного тела, высокорефлективную полосу во внутренней хориоидеи с эффектом тени (100 %) без визуализации хориоидальных сосудов и внутренней склеры, истончение и компрессию хориокапилляров, прилежащих к зоне элевации (100 %).

Часть начальных меланом (50–92 %) сопровождается экссудацией с серозной отслойкой нейроэпителия над опухолью и в сопредельной зоне (90 %), кистовидным или диффузным (16 %) ретинальным отеком. Над опухолью может наблюдаться также нарушение архитектоники слоев сетчатки: наружной пограничной мембраны (43 %), наружного (16 %) и внутреннего (8 %) ядерного, наружного (11 %) и внутреннего (8 %) плексиформного слоя, ганглиозных клеток (8 %), нервных волокон (5 %). Встречают опухоли с атрофией (11 %) или фиброзной метаплазией (90 %) ретинального пигментного эпителия (РПЭ). Субретинальные липофусциновые депозиты (оранжевый пигмент) проявляются морфометрически в виде гиперрефлективных фокусов (61–95 %) [6, 12–16, 19, 27, 30, 32, 33, 35, 42–49] (рис. 1).

При *прогрессирующих невусах хориоидеи* в зоне новообразования отмечают гиперрефлективную полосу с «эффектом тени» (рис. 2). Центральная часть невуса может быть гипорефлективна (62 %), изорефлективна (29 %) или гиперрефлективна (9 %).

Над очагом определяют утолщение (45 %), вызванное ретинальным отеком (15 %), истончение (22 %) или нормальную структуру (32 %) сетчатки. Выявляют также субретинальную жидкость (16–26 %), друзы (41 %), отслойку (12 %), атрофию (43 %), разрушение (14 %) или формирование узлов (8 %) в РПЭ, истончение хориокапилляров (94 %), нарушение слоев сетчатки: фоторецепторов (43 %), наружной

пограничной мембраны (18 %), наружного (8 %) и внутреннего (6 %) ядерного, наружного плексиформного (8 %) слоя [6, 12–15, 17, 19, 27, 30, 32, 33, 35, 42–44].

В исследованиях томографических признаков меланомы и невусов большое значение придают интра- и субретинальному экссудату. Наличие экссудата при меланоме может свидетельствовать о метастатическом потенциале опухоли и агрессивном ее течении, при невусе — указывать на риск его прогрессирования и вероятность трансформации в меланому [33, 48].

При *меланоцитоме диска зрительного нерва* (ДЗН) морфологически отмечают куполообразную тонкую гиперрефлективную линию, обозначающую внутреннюю поверхность очага и экранирующую все детали ДЗН (100 %). Опухолевые массы, образуя скошенный переход, могут распространяться на прилежащую сетчатку, вызывая ее дезорганизацию и разрушая внутреннюю пограничную мембрану. В редких случаях диагностируют отсевы в стекловидное тело (13 %), выявляют оптически плотный материал в слое нервных волокон, незначительную элевацию сосудистой оболочки с наличием субретинальной жидкости (7 %) [7, 19, 24, 50] (рис. 3).

Отграниченная гемангиома хориоидеи на ОКТ с улучшенным углубленным изображением представляет округлыми полостями на уровне хориокапилляров и гипорефлективностью стромы. Возможно контурирование периферии образования. Выявляется также субретинальная жидкость (19 %), ретинальный отек (42 %), ретиношизис (12 %), локальная деструкция фоторецепторов (35 %). Гемангиомы хориоидеи в 24 % случаев сопровождаются макулярным отеком [10, 18, 30, 34, 35, 43, 44] (рис. 4).

При *метастатической карцине хориоидеи* отмечают мелкобугристое изменение хориоидального профиля, дугообразную элевацию нейросенсорной сетчатки и РПЭ с субретинальной жидкостью. Кроме того, может наблюдаться утолщение, альтерация или отслойка РПЭ, нарушение нормальной архитектоники сетчатки с ретинальным отеком (рис. 5). Высокорефлективные депозиты, выявляемые в 14,2 % в зоне РПЭ над опухолью или в отслоенной нейросенсорной сетчатке, могут являться опухолевыми клетками или макрофагами [8, 9, 11, 19, 27, 30, 32, 35, 51].

При *врожденной гипертрофии ретинального пигментного эпителия* (ВГРПЭ) диагностируют утолщение РПЭ с «эффектом тени» и частичной визуализацией хориоидеи в зонах лакун, истончение прилежащей сетчатки (68 %) с деструкцией фоторецепторов [19, 29, 53] (рис. 6).

Для *организованных субретинальных кровоизлияний* характерна элевация сетчатки в сторону стекловидного тела под прямым углом к хориоидальному профилю, что является морфометрической находкой и может объясняться законами распределения патологических жидкостей в субретинальном пространстве. Область самого кровоизлияния гипорефлективна [1–5, 9, 10, 19, 23, 34, 52] (рис. 7).

Морфологическая картина *очаговых ретинохориоидитов* очень полиморфна. В активной фазе отмечают утолщение сетчатки с темными зонами, увеличение гиперрефлективного сигнала и гиперрефлективные депозиты в стекловидном теле, связанные со скоплением экссудата. В зоне очага наблюдают гиперрефлективность ретинальных слоев (плотный экссудат, кровоизлияния) с их дезорганизацией, утолщение хориоидеи (рис. 8).

В области хориоретинального рубца выявляют гиперрефлективные очаги (рубцовая ткань), уменьшение высоты (атрофические изменения) нейроэпителия и хориокапилляров, атрофию или гипертрофию РПЭ [9, 20, 31, 34, 37, 54–59].

Для *поздней стадии возрастной макулярной дегенерации* (ВМД) харак-

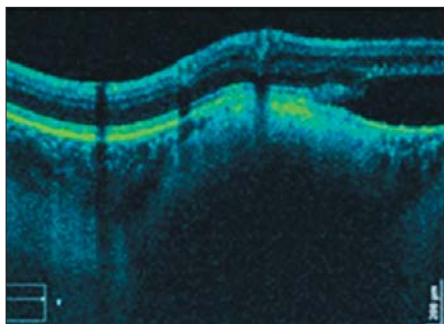


Рис. 1. ОКТ начальной меланомы хориоидеи [49]
Fig. 1. Optical coherent tomography of the small choroidal melanoma [49]

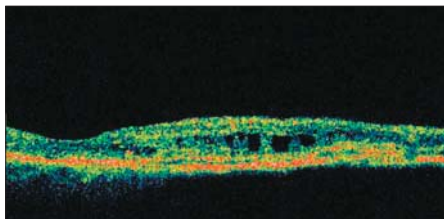


Рис. 2. ОКТ прогрессирующего невуса хориоидеи [44]
Fig. 2. Optical coherent tomography of the suspicious nevus of the choroid [44]

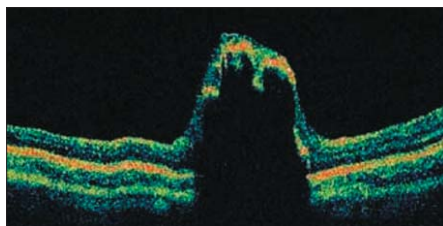


Рис. 3. ОКТ меланоцитомы [44]
Fig. 3. Optical coherent tomography of melanocytoma [44]

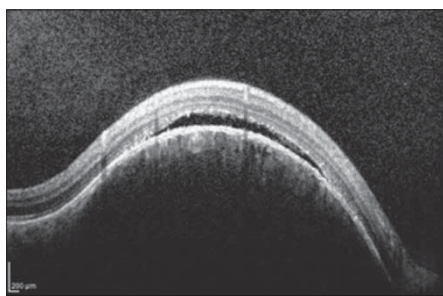


Рис. 4. ОКТ отграниченной гемангиомы хориоидеи [80]
Fig. 4. Optical coherence tomography of circumscribed choroidal hemangioma [80]

терно гиперрефлективное утолщение с нечеткими границами на уровне РПЭ — хориокапилляры (неоваскулярная мембрана) при ровном хориоидальном профиле, скопление интра- и субретинальной жидкости, возможна отслойка РПЭ геморрагического или серозного характера в виде его куполообразной приподнятости, атрофия хориоидеи [1–5, 9, 10, 25, 31, 34, 52] (рис. 9).

Следует отметить, что геморрагическую отслойку РПЭ при поздней стадии ВМД на томограммах довольно сложно дифференцировать от субретинальных кровоизлияний и опухолей хориоидеи, поскольку для всех перечисленных нарушений характерна гиперрефлективность поверхности.

При формировании неоваскулярной мембраны при МХ также отмечают гиперрефлективный плоский фокус на уровне наружных слоев сетчатки, но над дугообразной элевацией хориоидального профиля, что отличает ее от мембраны при ВМД.

В единичных работах по морфометрическим исследованиям *гемангиомы сетчатки* выявляли неравномерно рефлективную ткань с округлыми полостями различного размера, замещающую все слои сетчатки и вызывающую частичный «эффект тени». При этом отмечали ровный хориоидальный профиль [11, 21, 22, 32, 60] (рис. 10, табл. 1).

Анализ литературы, описывающей морфометрические признаки внутриглазных новообразований, показал как сходные, так и отличительные признаки изучаемых патологических процессов. Так, при опухолях хориоидеи отмечается элевация хориоидального профиля в сторону стекловидного

тела, что может отличать их от опухолей сетчатки, при которых выявляют ровный хориоидальный профиль. Многие новообразования могут сопровождаться скоплением интра- и субретинального экссудата, однако распределение его в ретинальных слоях при разных процессах происходит со своими особенностями. Изменения в РПЭ при различных процессах могут быть в виде дезорганизации пигмента, дефектов и гиперрефлективности.

Методы диагностики начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом: оптическая когерентная томография — ангиография. Эволюция развития ОКТ в офтальмологии привела к появлению принципиально нового метода исследования — ОКТ-ангиографии (ОКТА). В его основе лежит разработанный D. Huang и соавт. [1] алгоритм амплитудной декорреляционной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA). Благодаря этому появилась возможность неинвазивной послойной трехмерной визуализации сосудистой сети сетчатки, хориоидеи и ДЗН при разных заболеваниях глазного дна [61–83] (табл. 2).

Основным патогномичным признаком, отличающим начальную меланому от невуса хориоидеи, являются сосуды опухоли. ОКТА позволяет дифференцировать сосудистую сеть в ткани опухоли [76–80]. Для начальной меланомы хориоидеи характерно наличие в слое хориокапилляров плотной неравномерной крупнокачественной сосудистой сети, формирующей в толще опухоли паутинообразный рисунок [62] (рис. 11).

F. Ghassemi и соавт. [76] показали при невусе хориоидеи гипорефлективную зону с наличием сосудистого вала по периферии с плотностью кровотока, сходной с таковой в парном здоровом глазу (рис. 12). При меланоме отмечали более низкую плотность кровотока по сравнению с невусами хориоидеи. Однако качественные характеристики сосудистой сети в зоне опухолей не исследовали.

ОКТА показала отсутствие кровотока в наружных слоях сетчатки (НСС) и капиллярный слой сосудистой оболочки при хориоидальных невусах, меланоцитомах ДЗН, отсутствие кровотока в НСС при хориоидальных метастазах и плотную нерегулярную сосудистую сеть в НСС и капиллярных слоях хориоидеи при меланоме и гемангиоме хориоидеи [75].

Результаты исследования макулярной зоны у пациентов с меланоцитарными опухолями показали, что при меланоме, в отличие от невусов, увеличивается толщина сетчатки в макуле, площадь поверхностной и глубокой фовеолярной аваскулярной зоны, уменьшается плотность васкуляризации хориокапилляров, что, по мнению авторов, может быть дифференциально-диагностическим признаком доброкачественной и злокачественной опухоли [67, 78].

При *меланоцитоме* ОКТА не показывает в зоне новообразования какой-либо васкуляризации [75] (рис. 13).

При *гемангиоме хориоидеи* ОКТА показывает наличие неоваскулярного компонента древовидной формы с сосудами крупного калибра в виде ствола и отходящих от него множественных мелких извитых веточек диффузно-распыленного типа [79, 80]. Другие авторы описывают сосудистый рисунок в виде «спагетти» с концевыми микроаневризмами на уровне хориокапилляров [81, 82] (рис. 14).

Для *метастатической карциномы*, по данным одних авторов, характерно

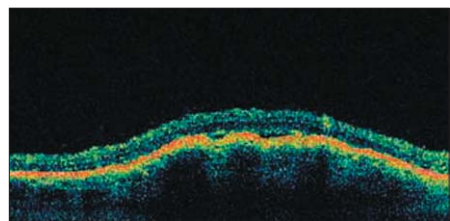


Рис. 5. ОКТ метастатической карциномы хориоидеи [44]

Fig. 5. Optical coherent tomography of choroidal metastatic carcinoma [44]

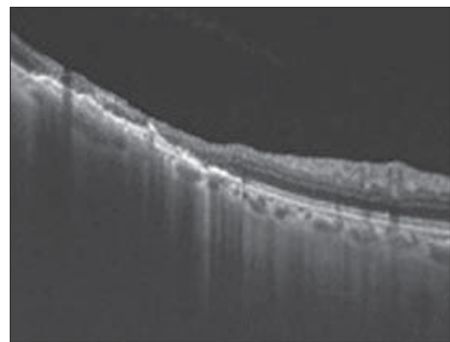


Рис. 6. ОКТ ВГРПЭ [83]

Fig. 6. Optical coherence tomography of congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium [83]

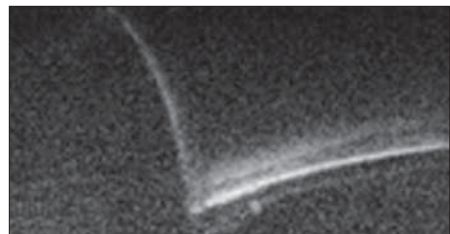


Рис. 7. ОКТ организованного субретинального кровоизлияния [84]

Fig. 7. Optical coherent tomography of organized subretinal hemorrhage [84]



Рис. 8. ОКТ очаговых ретинохориоидитов [88]

Fig. 8. Optical coherent tomography of focal retinochoroiditis [88]

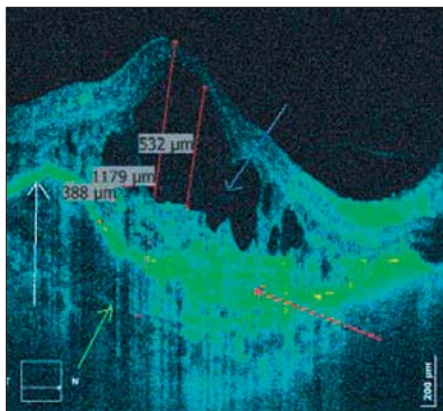


Рис. 9. ОКТ поздней стадии ВМД [47]

Fig. 9. Optical coherent tomography of a later stage of age related macular degeneration [47]

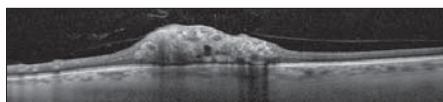


Рис. 10. ОКТ гемангиомы сетчатки [86]

Fig. 10. Optical coherence tomography of retinal hemangioma [86]

Таблица 1. Морфометрические признаки начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом
Table 1. Morphometric signs of small choroidal melanoma and pseudomelanomas

Признак Sign	Начальная меланнома хориоидеи Small choroidal melanoma	Невус хориоидеи (прогрессирующий) Suspicious choroidal nevus	Меланоцитома Melanocytoma	Отграниченная хориоидеи гемангиома Circumscribed choroidal hemangioma	Метастатическая карцинома хориоидеи Choroidal metastatic carcinoma	Врожденная гипертрофия пигментного эпителия Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium	Организованное субретинальное кровоизлияние Organized subretinal hemorrhage	Очаговый ретинохориоидит с экссудативным компонентом Focal retinoiditis with exudative component	Поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации Late stage of age-related macular degeneration	Гемангиома сетчатки Retinal hemangioma
Хориоидальный профиль Choroidal profile	Дугообразный Arcuate	Веретенообразный Fusiform	Неровный в сторону стекловидного тела Uneven towards the vitreous	Дугообразный Arcuate	Мелкобугристый Fine lumpy	Ровный Smooth	Неровный в сторону стекловидного тела Uneven towards the vitreous	Ровный Smooth	Ровный Smooth	Ровный Smooth
Изменения во внутренней хориоидеи Changes in the internal choroid	Гиперрефлексивная полоса Hyperreflective streak	Гиперрефлексивная полоса Hyperreflective streak	Эффект тени Shadow effect	Определяются мелкие округлые сосудистые полости, под которыми «эффект тени» Small rounded vascular cavities are identified, under which there is a "shadow effect"	Определяются мелкие округлые сосудистые полости, под которыми «эффект тени» Small rounded vascular cavities are identified, under which there is a "shadow effect"	Не изменена Not changed	Эффект тени Shadow effect	Определяются мелкие округлые сосудистые полости, под которыми «эффект тени» Small rounded vascular cavities are identified, under which there is a "shadow effect"	Сужение сосудов хориоидеи Constriction of choroidal vessels	Не изменена Not changed
Ретинальный экссудат Retinal exudate	+	+	—	+	+	—	—	+	+	+
Изменение структуры сетчатки в зоне очага Changes in the structure of the retina in the area of the focus	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+

Примечание. «+» — наличие признака, «—» — отсутствие признака.
Note. «+» — the presence of a sign, «—» — no sign.

Таблица 2. ОКТ-ангиографические признаки начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом
Table 2. OCT angiographic signs of small choroidal melanoma and pseudomelanomas

Признак Sign	Начальная меланнома хориоидеи Small choroidal melanoma	Невус хориоидеи (прогрессирующий) Suspicious choroidal nevus	Меланоцитомы Melanocytoma	Отграниченная гемангиома хориоидеи Circumscribed choroidal hemangioma	Метастатическая карцинома хориоидеи Choroidal metastatic carcinoma	Врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium	Организованное субретинальное кровоизлияние Organized subretinal hemorrhage	Очаговый ретинохориоидит с экссудативным компонентом Focal retinochoroiditis with exudative component	Поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации Late stage of age-related macular degeneration	Гемангиома сетчатки Retinal hemangioma
Гиперрефлексивность хориокапилляров Choriocapillary hyperreflectivity	+	+	—	+	+	—	—	+	+	—
Изорефлексивность хориокапилляров Choriocapillaries isorefectivity	—	—	+	—	—	+	+	—	—	+
Наличие сосудов опухоли The presence of tumor vessels	++	—	—	++	++	—	—	—	—	++
Отсутствие визуализации сосудистого компонента Absence of vascular component	—	+	+	—	—	+	+	—	—	—

Примечание. * — на уровне сетчатки, ** — на уровне хориоидеи, «+» — наличие признака, «—» — отсутствие признака.
Note. * — at the level of the retina, ** — at the level of the choroid, «+» — the presence of a sign, «—» — no sign.

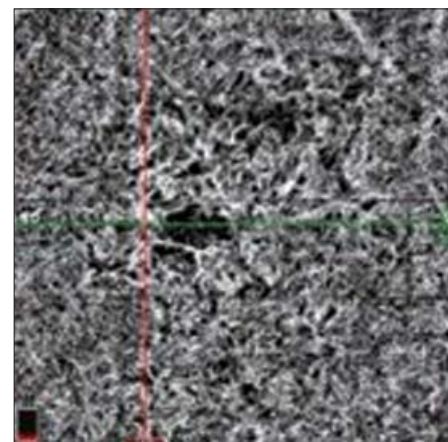


Рис. 11. ОКТ-ангиография начальной меланомы хориоидеи [80]
Fig. 11. OCT-angiography of the small choroidal melanoma [80]

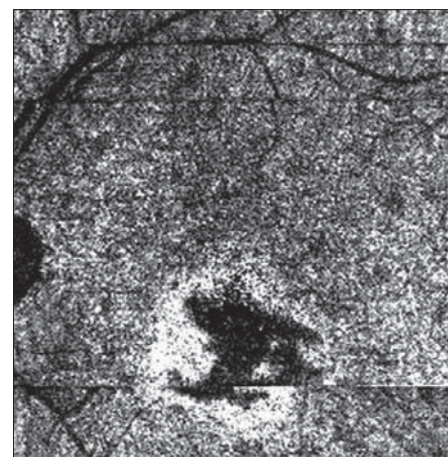


Рис. 12. ОКТ-ангиография прогрессирующего невуса хориоидеи [79]
Fig. 12. OCT angiography of the suspicious choroidal nevus [79]

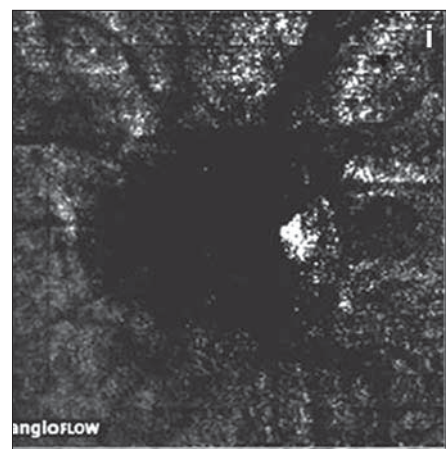


Рис. 13. ОКТ-ангиография меланоцитомы [75]
Fig. 13. OCT-angiography of melanocytomas [75]

наличие кружевного типа васкуляризации [79]. Другие считают, что при метастазе с помощью ОКТА невозможно выявить сосудистую сеть на уровне хориоидеи [77] (рис. 15).

В случае солитарной формы ВГРПЭ отмечают гипорефлективные области с изорефлективными хориокапиллярами, окружающими очаг. При сгруппированных фокусах по типу «медвежьих следов» ОКТА показала нормальную васкуляризацию хориоидеи [83] (рис. 16).

ОКТА является достоверным методом для выявления подтипов хориоидальной неоваскуляризации при ВМД [61–66, 68, 70–74] (рис. 17). Кроме того, данный метод дает представление о структуре неоваскулярной сети. Установлены различия в строении неоваскулярной сети: скрытый тип достоверно чаще имеет петлевидную форму, а классический тип — древовидную сосудистую сеть с четкой визуализацией. Эту неоваскулярную сеть следует дифференцировать с сосудистым компонентом при начальной МХ.

При проведении ОКТА у пациентов с задними *очаговыми ретинохориоидитами* отмечали гипорефлективные зоны, что соответствовало зонам гипоперфузии. Сосудистую сеть субретинальной неоваскулярной мембраны, осложняющей воспалительные очаги, также необходимо дифференцировать с сосудами новообразования [88] (рис. 18).

В случае *гемангиомы сетчатки* ОКТА показывает сосудистую сеть на уровне ретинальных слоев [89] (рис. 19).

Таким образом, метод ОКТА имеет богатые перспективы применения в офтальмоонкологии. В последние годы появилось много работ по исследованию неоваскулярной сети при внутриглазных опухолях, часть из которых представляют собой описание клинических случаев. До насто-

ящего времени не разработан алгоритм дифференциальной диагностики собственной васкуляризации при начальной меланоме хориоидеи и псевдомеланом, что требует продолжения исследований.

Литература/Reference

1. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., et al. Optical coherence tomography. Science. 1991; 254 (5035): 1178–81. doi: 10.1126/science.1957169
2. Puliafito C.A., Hee M.R., Schuman J.S., Fujimoto J.G. Optical coherence tomography of ocular diseases. New Jersey: Slack Incorporated; 1995.
3. Коскас Г. Комплексная диагностика патологии глазного дна. Пер. с франц. Под общ. ред. В.В. Нероева, М.В. Рябиной. Москва: Практическая медицина; 2007. [Koskas G. Complex diagnostics of pathology of the fundus. Translated from French. Ed. by V.V. Neroev, M.V. Ryabina. Moscow: Practical Medicine; 2007 (in Russian)].
4. Родин А.С. Биомикроретинометрия. Теоретические основы работы на оптическом когерентном томографе сетчатки и принципы интерпретации томографических изображений. Офтальмология. 2006; 3 (2): 81–7. [Rodin A.S. Biomicroretinometry. Theoretical basis of the work on optical coherence tomography of the retina and the principles of interpretation of the tomographic images. Ophthalmology. 2006; 3 (2): 81–7 (in Russian)].
5. Шуко А.Г., Малышева В.В. Оптическая когерентная томография в офтальмологии. Иркутск; 2005. [Shchuko A.G., Malysheva V.V. Optical coherence tomography in ophthalmology. Irkutsk; 2005 (in Russian)].
6. Sayanagi K., Pelayes D.E., Kaiser P.K., Singh A.D. 3D Spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal tumors. European Journal of Ophthalmology. 2011; 21 (3): 271–5. doi: 10.5301/EJO.2010.5848
7. Anticliff R.J., Ffytche T.J., Shilling J.S., Marshall J. Optical coherence tomography of melanocytoma. Am. J. Ophthalmology. 2000; 130 (6): 845–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00629-2

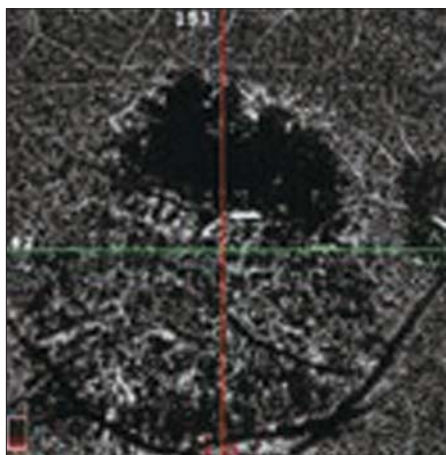


Рис. 14. ОКТ-ангиография отграниченной гемангиомы хориоидеи [80]

Fig. 14. OCT angiography of circumscribed choroidal hemangiomas [80]

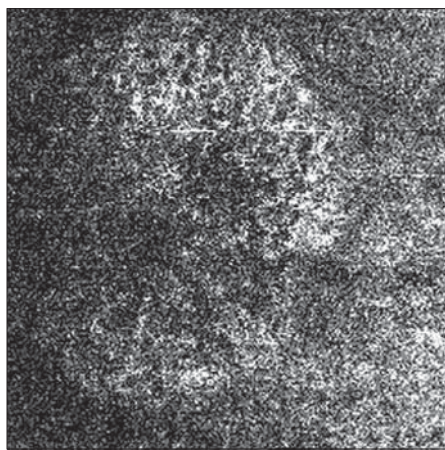


Рис. 15. ОКТ-ангиография метастатической карциномы хориоидеи [79]

Fig. 15. OCT-angiography of choroidal metastatic carcinoma [79]



Рис. 16. ОКТ-ангиография ВГРПЭ [83]

Fig. 16. OCT-angiography of CHRPE [83]

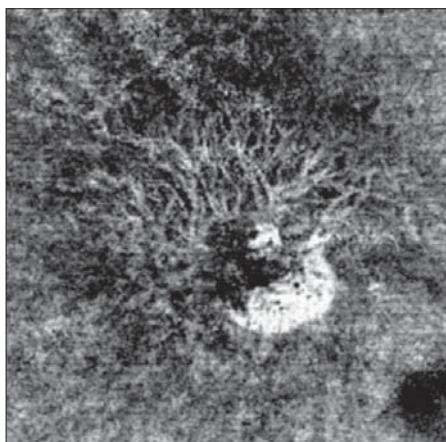


Рис. 17. ОКТ-ангиография поздней стадии ВМД [83]

Fig. 17. OCT-angiography of later stage AMD [83]

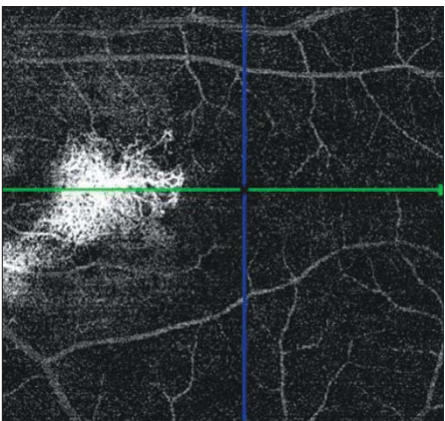


Рис. 18. ОКТ-ангиография очагового ретинохориоидита [88]

Fig. 18. OCT-angiography of focal retinochoroiditis [88]

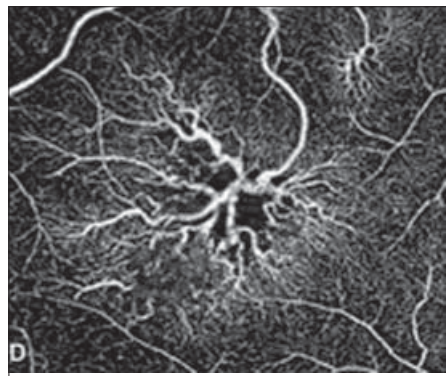


Рис. 19. ОКТ-ангиография гемангиомы сетчатки [89]

Fig. 19. OCT-angio-graphy of the hemangioma of the retina [89]

8. Arevalo J.F., Fernandez C.F., Garcia R.A. Optical coherence tomography characteristics of choroidal metastasis. *Ophthalmology*. 2005; 112 (9): 1612–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.030
9. Arevalo J.F. Retinal angiography and optical coherence tomography. New York: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-68987-6
10. Lumbroso B., Huang D., Romano A., Rispoli M., Coscas G. Clinical En Face OCT Atlas. New Delhi: Ajanta Offset Packagings Ltd., Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
11. Heimann H., Jmor F., Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye*. 2013; 27 (2): 208–16. doi:10.1038/eye.2012.251
12. Espinoza G., Rosenblatt B., Harbour J.W. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137 (1): 90–5. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00868-7
13. Say E.A.T., Shah S.U., Ferenczy S., Shields C.L. Optical coherence tomography of retinal and choroidal tumors. *J. Ophthalmol.* 2011; 2011: 385058. doi:10.1155/2012/385058
14. Muscat S., Parks S., Kemp E., Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (1): 120–4. doi:10.1136/bjo.88.1.120
15. Shah S.U., Kaliki S., Shields C.L., et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology*. 2012; 119 (5): 1066–72. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.11.001
16. Shields C.L., Kaliki S., Rojanaporn D., Ferenczy S., Shields J.A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130 (7): 850–6. doi:10.1001/archophthol.2012.1135
17. Shields C.L., Mashayekhi A., Materin M.A., et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina*. 2005; 25 (3): 243–52. doi:10.1097/00006982-200504000-00001
18. Shields C.L., Pellegrini M., Ferenczy S.R., Shields J.A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: From Placoid to Seaisick to Rock and Rolling Topography—The 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014; 34 (8): 1495–512. doi: 10.1097/IAE.0000000000000288
19. Ferenczy S.R., Harmon S., Shields C.L. Optical coherence tomography in ocular oncology. *Journal of Ophthalmic Photography*. 2009; 31: 74–9.
20. Hassenstein A., Bialasiewicz A.A., Richard G. Optical coherence tomography in uveitis patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130: 669–70. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00586-9
21. Truong S. N., Alam S., Zawadzki R. J., et al. High resolution Fourier-domain optical coherence tomography of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2007; 27: 915–25. doi: 10.1097/IAE.0b013e31805468fd
22. Brancato R., Introini U., Pierro L., et al. Optical coherence tomography (OCT) in retinal angiomatous proliferation (RAP). *Eur. J. Ophthalmol.* 2002; 12: 467–72.
23. Hughes E.H., Khan J., Patel N., Kashani S., Chong N.V. In vivo demonstration of the anatomic differences between classic and occult choroidal neovascularization using optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139: 344–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2004.07.058
24. Kadioğlu E., Gönül Ş., Atalay K. Optical coherence tomography findings in optic disk melanocytoma. *Dicle Med. J.* 2011; 38 (2): 231–3. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2011.2.0021
25. Lumbroso B., Rosen R., Rispoli M. Understanding spectral OCT. Roma: I.N.C. Innovation — News-Communication; 2007.
26. Margolis R., Spaide R.F. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147: 811–5. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.008
27. Medina C.A., Plessec P.T., Singh A.D. Optical coherence tomography imaging of ocular and periocular tumours. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (Issue Suppl 2): 40–6. doi:10.1136/bjophthol-2013-304299
28. Shields C.L., Materin M.A., Karatza E.C., Shields J.A. Optical coherence tomography (OCT) of congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium. *Retina*. 2004; 24 (2): 327–8.
29. Shields C.L., Materin M.A., Walker C., Marr B.P., Shields J.A. Photoreceptor loss overlying congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006; 113 (4): 661–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.057
30. Torres V.L., Brugnoli N., Kaiser P.K., Singh A.D. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 151 (4): 586–93. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.028
31. Lee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A., et al. Optical coherence tomography for ophthalmic imaging. *IEEE Eng. Med. Biol.* 1995; 14: 67–76. doi: 10.1109/51.340751
32. Sakata L.M., DeLeon-Ortega J., Sakata V., Girkin C.A. Optical coherence tomography in the retina and the optic nerve. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2009; 37: 90–9. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02015
33. Hatem K., Sami H., Jose Efrén G., Charles J.P. Role of optical coherence tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina*. 2014; 34 (Issue 2): 360–5. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993dd9
34. Saxena S., Meredith T.A. Optical Coherence Tomography in Retinal Diseases. New Delhi: Jaypee brothers. Medical Publishers. LTD; 2006.
35. Shields C.L., Materin M.A., Shields J.A. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2005; 16 (3): 141–54. doi: 10.1097/01.icu.0000158258.01681.40
36. Spaide R.F., Koizumi H., Pozzoni M.C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146: 496–500. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2008.05.032
37. Tran T.H.C., Smet M.D.D., Bodaghi B., Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (7): 922–7. doi: 10.1136/bjo.2007.136846
38. Unterhuber A., Povazay B., Hermann B., et al. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm-enhanced penetration into the choroid. *Opt. Express*. 2005; 13: 3252–8. doi.org/10.1364/OPEX.13.003252
39. Maruko I., Iida T., Sugano Y., Ojima A., et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010; 117 (9): 1792–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.023
40. Manjunath V., Taha M., Fujimoto J.G., Duker J.S. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 325–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.018
41. Yeoh J., Rahman W., Chen F., et al. Choroidal imaging in inherited retinal disease using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248 (12): 1719–28. doi: 10.1007/s00417-010-1437-3
42. Саакян С.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б. Возможности современных методов исследования в диагностике опухолеассоциированной эпителиопатии сетчатки при начальной меланоме и невусах хориоидеи парамаккулярной локализации. *Офтальмохирургия*. 2007; 1: 48–53. [Saakyan S.V., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V., Myakoshina E.B. Possibilities of modern research methods in the diagnosis of tumor-associated retinal epitheliopathy with initial melanoma and choroidal nevi of paramacular localization. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007; 1: 48–53 (in Russian)].
43. Саакян С.В., Нероев В.В., Юровская Н.Н. и др. Оптическая когерентная томография опухолеассоциированных изменений сетчатки при новообразованиях хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 2: 35–41. [Saakyan S.V., Neroyev V.V., Yurovskaya N.N., et al. Optical coherence tomography of tumor-association retinal changes in choroidal tumors. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 2: 35–41 (in Russian)].
44. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Классификация опухолеассоциированных ретинальных изменений при увеальных новообразованиях. *Российский офтальмологический журнал*. 2010; 4: 35–9. [Neroyev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., et al. Classification of tumor-associated retinal changes in uveal tumors. *Russian ophthalmological journal*. 2010; 4: 35–9 (in Russian)].
45. Саакян С.В., Юровская Н.Н., Мякошина Е.Б. Двусторонняя форма увеальной меланомы: два клинических случая. *Вестник офтальмологии*. 2011; 3: 31–6. [Saakyan S.V., Yurovskaya N.N., Myakoshina E.B. Bilateral form of uveal melanoma: two clinical cases. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 3: 31–6 (in Russian)].
46. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Дистантная опухолеассоциированная макулопатия при начальной меланоме хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 2: 41–5. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Distant tumor-associated maculopathy in the initial choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 2: 41–5 (in Russian)].
47. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Дифференциальная диагностика начальной меланомы хориоидеи центральной локализации и поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2013; 1: 39–45. [Neroyev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., et al. Differential diagnosis of primary melanoma of the choroid central localization and late-stage age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 1: 39–45 (in Russian)].
48. Wolter J.R. Fluid state of malignant choroidal melanoma growth presenting as exudative retinal detachment. *Ophthalmologica*. 1989; 199 (1): 34–40. doi:10.1159/000310012
49. Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи. *Russian electronic journal of radiology*. 2016; 6 (4): 19–28. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28 [Myakoshina E.B. Complex diagnostics of small choroidal melanoma. *Russian electronic journal of radiology*. 2016; 6 (4): 19–28 (in Russian). doi:10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28]
50. Chaudhary R., Arora R., Mehta D.K., Singh M. Optical coherence tomography study of optic disk melanocytoma. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*. 2006; 37 (1): 58–61.
51. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н., Рябина М.В. Метастатическая карцинома хориоидеи: два клинических случая. *Вестник офтальмологии*. 2013; 2: 58–62. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V. Metastatic carcinoma of the choroid: two clinical cases. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 2: 58–62 (in Russian)].
52. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. Москва: Апрель; 2013. [Bikbov M.M., Fayzrakhanov R.R., Yarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow: April; 2013 (in Russian)].
53. Boldrey E.E., Schwartz A. Enlargement of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol.* 1982; 94: 64–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(82)90192-1
54. Monnet D., Averous K., Delair E., Brézin A.P. Optical coherence tomography in ocular toxoplasmosis. *Int. J. Med. Sci.* 2009; 6 (3): 137–8. doi:10.7150/ijms.6.137

55. Vance S.K., Samira K., James M.K., Bailey F.K. Characteristic spectral-domain optical coherence tomography findings of multifocal choroiditis. *Retina*. 2011; 31 (4): 717–23. doi: 10.1097/IAE.0b013e318203c1ef
56. Schmidt-Erfurth U., Leitgeb R.A., Michels S., et al. Drexler W. Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 3393–402. doi:10.1167/iops.05-0370
57. Skarmoutsos F., Sandhu S.S., Voros G.M., Shafiq A. The use of optical coherence tomography in the management of cystoid macular edema in pediatric uveitis. *J. AAPOS*. 2006; 10: 173–4. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.08.00
58. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C., et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1019–29. doi:10.1001/archophth.1995.01100080071031
59. Markomichelakis N.N., Halkiadakis I., Pantelia E., et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004; 111 (5): 946–53. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.037
60. Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K., Materin M.A., Shields J.A. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2004; 41: 338–44.
61. Jia Y., Tan O., Tokayer J., et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt. Express*. 2012; 20 (4): 4710. doi:10.1364/oe.20.004710
62. Lumbroso B., Huang D., Jia Y., Fujimoto J.A., Rispoli M. Optical coherence tomography angiography: Clinical guide to Angio-OCT. *Jaypee*; 2014: 5–7.
63. Jia Y., Bailey S., Wilson D., et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1435–44. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.034
64. de Carlo T.E., Bonini Filho M.A., Chin A.T., et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015; 122 (6): 1228–38. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.029
65. Шаимов Т.Б., Панова И.Е., Шаимов Р.Б. и др. ОКТ-ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2015; 5: 4–12. doi: 10.17116/oftalma201513154-12 [Shaimov T.B., Panova I.E., Shaimov R.B., et al. OCT angiography in the diagnosis of neovascular form of age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 5: 4–12 (in Russian). doi:10.17116/oftalma201513154-12]
66. Chalam K.V., Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in retinal diseases. *J. Ophthalmic Vis Res.* 2016; 11 (1): 84–92. doi: 10.4103/2008-322X.180709
67. Valverde-Megias A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina*. 2016; 7 (19). doi: 10.1097/IAE.0000000000001233
68. de Carlo T., Romano A., Waheed N.K., Duker J.S. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int. Journ. of Retina & Vitreous*. 2015; 1: 5. doi:10.1186/s40942-015-0005-8
69. Kim A.Y., Rodger D.C., Shahidzadeh A., et al. Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 11 (171): 101–12. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.035
70. Choi W.J., Mohler K.J., Potsaid B., et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT Angiography. *Plos One*. 2013; 8: 81499. doi.org/10.1371/journal.pone.0081499
71. Schwartz D.M., Fingler J., Kim D.Y., et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology*. 2014; 121: 180–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.002
72. Spaide R.F., Klancnik J.M., Cooney M.J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (1): 45–50. doi:10.1001/jamaophthol.2014.3616
73. Matsunaga D., Puliafito C.A., Kashani A.H. OCT Angiography in Healthy Human Subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45 (6): 510–5. doi: 10.3928/23258160-20141118-04
74. Moul E., Choi W., Waheed N.K., et al. Ultrahigh-Speed Swept-Source OCT Angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45 (6): 496–505. doi: 10.3928/23258160-20141118-03
75. Cennamo G., Romano M. R., Breveet M.A., et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye (Lond)*. 2017 Jun; 31 (6): 906–15. doi: 10.1038/eye.2017.14
76. Ghassemi F., Mirshahi R., Kaveh F., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 207–14.
77. Toledo J.J., Asencio M., Garcia Jesús R., Morales L.A. OCT Angiography: imaging of choroidal and retinal tumors. *Ophthalmol. Retina*. 2018 Jun; 2 (6): 613–22. doi: 10.1016/j.oret.2017.10.006
78. Li Y., Say Emil A.T., Ferenczy S., Agni M., Shields C.L. Altered parafoveal microvasculature in treatment-naïve choroidal melanoma eyes detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017; 37 (1): 32–40. doi: 10.1097/IAE.0000000000001242
79. Neroev V., Saakyan S., Myakoshina E. OCT Angiography in the diagnosis of small choroidal tumors. *Journal of Global Pharma Technology*. 2018; 10 (05): 249–56.
80. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2018; 3: 4–18. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. Optical coherent tomography - angiography in the diagnosis of small melanoma and circumscribe choroidal hemangioma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 3: 4–18 (in Russian)].
81. Konana V.K., Shanmugam P.M., Ramanjulu R., Mishra K.C.D., Sagar P. Optical coherence tomography angiography features of choroidal hemangioma. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; 66 (4): 581–3. doi:10.4103/ijo.IJO_955_17
82. Chawla R., Tripathy K., Sharma A., Vohra R. Swept source optical coherence tomography-angiography of choroid in choroidal hemangioma before and after laser photocoagulation. *Indian J. Ophthalmol.* 2017; 65 (8): 751–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_974_16
83. Raval V., Dalal S., Doshi S., Das T. Multimodal imaging of congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) lesions at different presentations. *Ophthalmol. Case Rep*. 2019; 3 (1): 1–4.
84. Sabherwal N.S., Lin C.J., Shields C.L. Peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy simulating choroidal melanoma. *Retina Today*. April 2014; 4: 47–9.
85. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Ретинобластома и «псевдоретинобластома» у детей: клинические, томографические и серологические особенности. *Вестник офтальмологии*; 2014; 1 (130): 18–24. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S. Retinoblastoma and "pseudoretinoblastoma" in children: clinical, tomographic and serological features. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 1 (130): 18–24 (in Russian)].
86. Shields C. L., Douglass A., Higgins T., Samara W.A., Shields J.A. Retinal hemangiomas: understanding clinical features, imaging, and therapies. *Retina Today*. 2015; 7–8: 61–7.
87. Wylegala A., Teper S., Dobrowolski D., Wylegala E. Optical coherence angiography. A review. *Medicine*. 2016; 95 (41): 4907. doi: 10.1097/MD.0000000000004907
88. Dingerkus V.L.S., Munk M.R., Brinkmann M.P., et al. Optical coherence tomography angiography (OCTA) as a new diagnostic tool in uveitis. *J. Ophthalm. Inflamm. Infect*. 2019; 9 (10). https://doi.org/10.1186/s12348-019-0176-9
89. Kalevar A., Patel K., McDonald H.R. Optical Coherence Tomography Angiography of retinal cavernous hemangioma. *Retina*. 2017; 37 (5): 50–1. doi: 10.1097/IAE.0000000000001482

Поступила: 26.11.2018
 Переработана: 20.03.2020
 Принята к печати: 20.04.2020

Originally received: 26.11.2018
 Final revision: 20.03.2020
 Accepted: 20.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Елена Борисовна Мякошина — канд. мед наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
 Для контактов: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st., Moscow, 105062, Russia
Elena B. Myakoshina — Cand. of Med. Sci., researcher of ophthalmooncology and radiology department
 Contact information: Elena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>



COVID-19 и проблемы офтальмологии

В.В. Нероев, Г.И. Кричевская[✉], Н.В. Балацкая

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

Коронавирусы (CoV) — группа РНК-вирусов, патогенных для животных и человека. До конца XX века CoV человека были известны как возбудители сезонных острых респираторных вирусных инфекций. В начале XXI века возникли 3 пандемии тяжелых респираторных заболеваний с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, вызванные новыми CoV: SARS-CoV-возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002–2003 гг.; MERS-CoV-возбудителем Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. и SARS-CoV-2-возбудителем коронавирусной болезни-19 (COVID-19), пандемия которой началась в Китае в конце 2019 г. и продолжается в мире до сих пор. В обзоре представлены современные данные о SARS-CoV-2, способах заражения, путях распространения, длительности выявления в организме, роли бессимптомных вирусоносителей в эпидемическом процессе. Описаны преимущества и недостатки основных методов лабораторной диагностики COVID-19: полимеразной цепной реакции для выявления РНК вируса и серологических тестов для выявления IgG-, IgM-специфических антител. Обобщены данные о конъюнктивитах — основном известном в настоящее время глазном симптоме COVID-19. Обсуждается роль слезы и отделяемого из глаза как возможного источника инфекции, а также роль глаза как входных ворот вируса с последующим развитием респираторной инфекции. Подчеркивается высокий профессиональный риск заражения офтальмологов из-за тесного контакта с пациентом во время осмотра. Представлена предложенная в ряде стран современная комплексная система защиты офтальмологов от заражения при обследовании пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2-инфекция; COVID-19; ОТ-ПЦР; IgG-, IgM-антитела к SARS-CoV-2; конъюнктивит при COVID-19; система профилактики заражения офтальмологов

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>

COVID-19 and problems of ophthalmology

Vladimir V. Neroev, Galina I. Krichevskaya[✉], Natalia V. Balatskaya

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

Coronaviruses (CoV) are a large group of RNA viruses that are pathogenic to animals and humans. Until the end of the 20th century, human CoV were known as pathogens of seasonal mild respiratory diseases. In the last 20 years new CoVs caused three outbreaks of severe acute respiratory diseases with a predominant lesion of the lower respiratory tract: SARS-CoV — the causative agent of the severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002–2003; MERS-CoV that induced Middle East respiratory syndrome (MERS) in 2012 and SARS-CoV-2 — the causative agent of the coronavirus disease-19 (COVID-19), a pandemic of which began in China in late 2019 and is ongoing. The review presents current data on SARS-CoV-2, ways of contagion, transmission routes, detection time in the body, the role of asymptomatic virus carriers in the epidemic process. Advantages and disadvantages of the main laboratory methods of COVID-19 diagnosis are described: polymerase chain reaction (detection of viral RNA) and serological tests (detecting IgG- and IgM-specific antibodies). The data on conjunctivitis, the main currently known ocular symptom of COVID-19, are summarized. The role of the tear and eye discharge as a possible source of infection is discussed, as well as the role of the eye as the entrance gate of the virus with the subsequent development of respiratory infection. The high professional risk of ophthalmologists being infected through close contact with the patient during the examination is outlined. A system of complex protection of ophthalmologists against contagion during examination of patients, proposed in some countries, is presented.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; RT-PCR; IgG-, IgM-antibodies to SARS-CoV-2; conjunctivitis in COVID-19; ophthalmological contagion prevention system

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.

For citation: Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 99–104 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>

Коронавирусы (*Coronaviridae*, *CoV*) — большое семейство РНК-вирусов, патогенных для животных и человека. Первый CoV выделили от цыплят в 1931 г. [1], CoV человека — в 1965 г. от пациента с острым ринитом. Название «коронавирусы» они получили в 1968 г., когда были обнаружены булавовидные выступы на их наружной оболочке, придающие им вид короны [1]. Современная классификация выделяет 4 рода CoV: альфа-(α), бета-(β), гамма-(γ), дельта-(δ). Из семи патогенных для человека коронавирусов два относятся к α-, пять — к β-CoV [1].

До 2002 г. CoV рассматривали как одну из причин сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в структуре которых они составляли от 5 до 30 %, а также энтероколитов у детей. В начале XXI века возникли 3 пандемии острых респираторных заболеваний, протекающих с пневмониями и тяжелыми осложнениями. Эти вспышки были вызваны новыми зооантропонозными β-CoV [2–4].

В 2002–2003 гг. в Китае произошла первая вспышка тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS), распространившаяся на многие страны. Возбудителем оказался β-CoV, названный *SARS-CoV* [*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*] [2, 4]. В 2012 г. в Саудовской Аравии зарегистрировали вторую вспышку респираторного заболевания с высоким уровнем смертности — Ближневосточного респираторного синдрома (MERS), вызванного еще одним новым β-CoV — *MERS-CoV* [4]. Третья вспышка началась в Китае в конце 2019 г., быстро охватила многие страны мира, включая Россию. Возбудитель, ранее неизвестный β-CoV, получил официальное название «возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома — 2» (Severe acute respiratory syndrome Coronavirus — 2, *SARS-CoV-2*), а заболевание — «коронавирусная болезнь — 19» (Coronavirus disease — 2019, COVID-19). Число заболевших в разных странах мира быстро росло, и 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [2, 5]. Для всех 3 вспышек характерным было поражение нижних дыхательных путей [2].

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-β-коронавирус с наружной липидной оболочкой. Геном *SARS-CoV-2* на 96,2 % идентичен геному CoV летучей мыши, которую считают его природным хозяином [2]. Полагают, что патогенность для человека *SARS-CoV-2* приобрел в результате мутаций и последующего инфицирования промежуточного хозяина, возможно панголина [6]. Геном *SARS-CoV* по меньшей мере на 70 % сходен с геномом SARS-CoV, вызвавшим в 2002–2003 гг. первую пандемию атипичной пневмонии [1, 2, 6].

Источник вируса — человек, инфицированный SARS-CoV-2, как клинически больной, так и бессимптомный вирусоноситель [2, 6–8]. Вирус обнаруживается в мазках из носа, горла, слюне, мокроте, бронхиальном лаваже, фекалиях [2, 8, 9].

Основной фактор риска — тесный контакт с инфицированным человеком.

Пути передачи SARS-CoV-2 — воздушно-капельный (ведущий) при разговоре, кашле, чихании, смехе, а также

контактный, так как вирус длительно сохраняется на поверхности контаминированных предметов (фомитов). Передача инфекции в виде аэрозоля возможна при ресуспендировании вируса с инфицированных поверхностей в небольших, плохо вентилируемых помещениях [6]. Наличие вируса в фекалиях указывает на возможность фекально-орального заражения [2, 9].

SARS-CoV-2 внедряется в клетку человека при взаимодействии шиповидного белка (spike (S)-protein), экспрессируемого на наружной поверхности липидной мембраны вириона, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента — 2 (АПФ-2) на поверхности клеток человека [2, 3, 6, 10]. АПФ-2 обнаружен на клетках легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, жировой ткани и некоторых других, что способствует полиорганному поражению, наблюдаемому при COVID-19.

Индекс репродукции (R_0) характеризует заразность инфекционного заболевания и определяется как количество людей, которое будет заражено типичным заболевшим. $R_0 > 1$ означает, что на начальном этапе число заболевших будет расти экспоненциально. R_0 для COVID-19 колеблется от 1,4 до 6,5, в среднем 2,2–3,28, для SARS — от 2 до 5, для MERS — от 0,3 до 0,8 [11, 12].

По данным ВОЗ, смертность от COVID-19 ниже, чем от SARS (10 %) и MERS (34,5 %), и, по данным на 01.03.20, в Китае и за его пределами составила 3,4 %. Показатели смертности в процессе развития пандемии меняются и в разных странах имеют выраженные отличия.

Инкубационный период COVID-19 длится от 1 до 14 (редко до 24) дней, в среднем 3–9 дней [5, 6, 12]. Человек становится заразным примерно за 2,5 дня до окончания инкубационного периода [7, 8, 9, 12]. Полагают, что до 44 % инфицированных заразились от людей с бессимптомной инфекцией [12]. Однако тщательно собранный анамнез позволяет выявить стертые симптомы у части «бессимптомных» вирусоносителей [13, 14].

Клиника COVID-19 представлена во Временных методических рекомендациях Минздрава и большом количестве публикаций, ее подробное описание не входит в задачи данного обзора. Среди клинических симптомов преобладают: повышение температуры (82–90 %); кашель (61,7–80 %); слабость, утомляемость (40 %); одышка (30 %); ощущение заложенности в грудной клетке (> 20 %); миалгия (11 %). Некоторые отмечают боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, разнообразную сыпь, конъюнктивит. Среди первых симптомов могут быть спутанность сознания (9 %), головные боли (8 %), кровохарканье (2–3 %), диарея (3 %), тошнота, рвота, сердцебиение [2, 5, 6, 12, 14].

У большинства больных с COVID-2019 преобладают легкие гриппоподобные симптомы, у некоторых, особенно лиц старшего возраста и с коморбидной патологией, возникают тяжелые интерстициальные пневмонии, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, цитокиновый шторм. Характер течения COVID-2019 зависит от вирулентности

вируса и состояния иммунной системы человека [2, 10, 15]. После внедрения вируса клетки продуцируют большой набор иммунных медиаторов. Важную роль в регуляции этого процесса играет врожденный иммунитет, при его нарушении вместо элиминации вируса может развиваться иммунопатологическое состояние. Неструктурные белки SARS-CoV-19 способствуют активации воспаления, подавлению IFN I типа и уклонению вируса от распознавания системой врожденного иммунитета. Секретируемые цитокины выполняют защитную функцию или усиливают неконтролируемое воспаление с последующим развитием тяжелых патологических реакций, вплоть до гибели инфицированного организма [10, 15].

Основной метод этиологической диагностики — выявление РНК SARS-CoV-2 в материалах от больного: аспиратах, мазках из носоглотки, мокроты и др. Детекцию РНК проводят чаще всего методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. ОТ-ПЦР считается золотым стандартом диагностики COVID-19 из-за высокой специфичности (близкой к 100 %). Недостаток ПЦР — относительно низкая чувствительность (64–70 %) [12, 16, 17].

Результаты ОТ-ПЦР зависят от качества диагностических наборов, правильности сбора и хранения образцов, длительности заболевания до взятия анализов, уровня вирусной нагрузки в исследуемом материале [8, 9, 16, 17]. При отрицательном ответе целесообразно сделать повторный ПЦР-анализ и КТ легких [16, 17]. На чувствительность ОТ-ПЦР влияет характер биоматериала. По данным J. Wu и соавт. [18], РНК выявлена в 48,7 % образцов мокроты, 38,1 % мазков из носоглотки, 10,0 % анальных мазков, 9,8 % проб кала, 3,0 % проб крови. Авторы предлагают выписывать пациентов после двух повторных отрицательных результатов анализов нескольких разных биоматериалов, не ограничиваясь мазками из носоглотки. Это снизит число ложноотрицательных ответов, полученных при исследовании только одного образца. В России в настоящее время (июнь 2020 г.) одним из критериев выписки являются два отрицательных результата лабораторных исследований биоматериала на наличие РНК SARS-CoV-2, взятых с интервалом не менее суток [5].

Серодиагностика COVID-19 включает определение IgG-, IgM-антител к SARS-CoV-2 в крови в иммуноферментном анализе или иммунохемилюминесцентным методом [5, 9, 19, 20]. R. Wölfel и соавт. [9] исследовали антитела к S-протеину и вирус-нейтрализующие антитела. Сероконверсия наступала у половины больных к 7-му дню, а у всех — к 14-му дню после манифестации инфекции, но не сопровождалась быстрым снижением вирусной нагрузки, выявляемой в ОТ-ПЦР. Нейтрализующие антитела были обнаружены у всех обследованных, однако их титры не коррелировали с клиническим течением заболевания [9]. Q. Long и соавт. [19] изучили динамику гуморального ответа на SARS-CoV-2 у 285 больных с COVID-19. IgG- и IgM-антитела к SARS-CoV-2 в крови появлялись одновременно или последовательно (иногда IgG раньше, чем IgM) между 3-м и 6-м днем после дебюта клинических симптомов, их титры увеличивались в течение 6 дней, у большинства стабилизировались (стадия «плато») к 12-му дню и определялись у всех к 19-му дню от начала заболевания. Выявление сероконверсии с повышением титра IgG-антител в парных сыворотках в 4 и более раз — хороший метод диагностики, но для этого первую пробу крови следует брать в начале заболевания, так как у ряда пациентов плато наступает уже к 7-му дню. Серология может помочь у ПЦР-отрицательных больных и при асимптоматической инфекции. Y. Jin и соавт. [20] отметили, что титр

IgG-антител всегда был выше, чем IgM-антител. Не выявлено значимых изменений в титре IgM-антител и после того, как результаты ОТ-ПЦР становились отрицательными.

Длительность выявления РНК SARS-CoV-2 и выделения инфекционного вируса из различных биоматериалов. Сроки выявления как РНК, так и инфекционного вируса в респираторном тракте очень важны для предотвращения распространения инфекции. Имеющиеся в настоящее время данные не однозначны. Большинство исследователей обнаруживали РНК вируса за несколько дней до клинической манифестации COVID-19 и некоторое время после исчезновения симптомов (в период реконвалесценции), различия касались в основном длительности и частоты выявления, а также уровня вирусной нагрузки в разных исследуемых биоматериалах (мазки из носа, носоглотки, мокрота, кал) [8, 9, 12, 18].

При тяжелом течении COVID-19 РНК SARS-CoV-2 выявляли до 25-го дня от появления первых симптомов, при легком и бессимптомном — от 8 до 15 дней (в среднем 10 дней) [12].

L. Zou и соавт. [8], обследовав 17 человек с COVID-19, показали, что более высокие вирусные нагрузки отмечались вскоре после клинического дебюта, были выше в мазках из носа, чем в мазках из горла и у большинства значительно снижались к 9-му дню, хотя в отдельных случаях вирус продолжал определяться до 12–15-го дня. Важно отметить, что вирусная нагрузка у пациентов с COVID-19 и бессимптомного контактного лица существенно не отличалась. Более того, у части пациентов со стертыми клиническими симптомами COVID-19 малые количества вирусной РНК обнаруживали в мазках из ротоглотки в течение 5 дней.

Наличие вирусной РНК в мокроте, мазках из носоглотки и других биоматериалах у пациентов в период реконвалесценции и особенно у бессимптомных носителей ставит вопрос об инфекционности (жизнеспособности) выявляемого вируса [9]. Обследование 9 пациентов с COVID-19 показало, что вирус успешно изолировали на культуре клеток из образцов, полученных из горла или легких, только если количество РНК в них было не меньше 10^6 копий/мл или копий/образец, в остальных случаях выделить вирус не удалось. Из кала вирус не выделили ни разу независимо от содержания в нем РНК. При этом авторы не исключают возможность репликации SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте [9].

Глазные проявления COVID-19. Конъюнктивита — основные входные ворота для многих респираторных вирусов, но данных о CoV-заболеваниях глаз у человека мало, хотя имелись сообщения о конъюнктивитах, увеитах, ретинитах и оптических невритах у кошек и мышей, вызванных зоонозными CoV [21]. Активное распространение CoV человека с респираторными секретами и очень тесный контакт окулиста с обследуемым пациентом привлекли внимание специалистов к конъюнктиве как к возможным входным воротам вируса еще в период пандемии SARS 2003–2004 гг. Тогда же стало известно о HCoV-NL63, новом альфа-коронавирусе, вызывающем у детей острое респираторное заболевание с конъюнктивитом. Анатомическое строение обеспечивает возможность патогенам, попавшим на слезистую глаза, через слезоносовый канал со слезой проникнуть в верхние, а затем и в нижние дыхательные пути, а при заглатывании — и в желудочно-кишечный тракт [22, 23].

Впервые слезную жидкость (СЖ) исследовали в ОТ-ПЦР на наличие РНК SARS-CoV в пандемию 2002–2003 гг. [24]. РНК SARS-CoV обнаружили у 3 (8,3 %) из 36 больных (8 с подтвержденным диагнозом и 26 с подозрением на SARS). ПЦР была положительной только у больных с подтвержденным SARS (3 (37,5 %) из 8) и только в первые

9 дней от начала заболевания и стойко отрицательной при более позднем взятии анализа (28 человек). Симптомов конъюнктивита ни у кого из обследованных не обнаружили.

В январе 2020 г. умер от COVID-19 33-летний китайский офтальмолог Li Wenliang, заразившийся от бессимптомного больного глаукомой. Он первым обратил внимание на большое число больных с респираторной инфекцией, напоминающей SARS. Вскоре заболел специалист по респираторным заболеваниям, входивший в группу экспертов, посетивших Китай. Процесс начался с одностороннего конъюнктивита, через 2–3 ч появились катаральные симптомы, поднялась температура, на следующий день развилась пневмония. Врач использовал все средства индивидуальной защиты от респираторного и перорального инфицирования: респиратор № 95, защитный костюм, перчатки, но не надевал очки, поэтому, по общему мнению, входными воротами для SARS-CoV-2 стала конъюнктура глаза.

Эти два случая поставили перед медиками ряд вопросов: 1) возможно ли инфицирование человека при попадании SARS-CoV-2 на слизистую глаза; 2) может ли слеза быть потенциальным источником SARS-CoV-2; 3) диагностическое значение исследования СЖ на CoV [23–25].

На клетках роговицы и конъюнктивы обнаружена экспрессия АПФ-2, следовательно SARS-CoV-2 может их инфицировать [23, 24]. По аналогии с другими респираторными вирусами полагают, что заражение CoV может произойти при воздушно-капельном или контактным заносе инфицированного материала на конъюнктиву [23, 26–28].

В большинстве публикаций среди заболеваний глаз, выявляемых у больных с COVID-19, упоминается конъюнктивит [2, 21, 23, 25–31], лишь в одной статье описывается кератоконъюнктивит [32]. Пациенты жалуются на зуд, покраснение глаз, слезотечение, отделяемое, иногда ощущение инородного тела [33], редко наблюдается фолликулярная реакция конъюнктивы, острота зрения не меняется. В связи с повышенным риском заражения для офтальмологов обследование во всех случаях было ограничено наружным осмотром с помощью фонарика-ручки без тщательного исследования глубоких сред глаза.

J. Xia и соавт. [31] выявили конъюнктивит лишь у 1 (3,3 %) из 30 больных с COVID-19. У всех пациентов дважды с интервалом в 2–3 дня брали СЖ, мазок с нижнего свода глаза и мокроту для исследования в ОТ-ПЦР. Длительность заболевания к моменту взятия анализа составляла $7,33 \pm 3,82$ дня. РНК SARS-CoV-2 в материале из глаза была выявлена только у пациента с конъюнктивитом, у остальных 29 человек в слезах РНК вируса не обнаружили, хотя исследование мокроты у всех 30 пациентов дало положительные результаты. Несмотря на ограниченное число наблюдений, авторы считают, что выявление РНК SARS-CoV-2 в СЖ только у пациента с конъюнктивитом подтверждает возможность заражения при попадании вируса на конъюнктиву. Авторы рассматривают СЖ и отделяемое из глаза больных COVID-19 с признаками конъюнктивита как потенциальный источник инфекции, хотя выделить вирус из СЖ на культуре клеток им не удалось, возможно из-за малого объема СЖ и проводимой до взятия анализа противовирусной терапии.

Напротив, Y. Zhou и соавт. [33], исследовав в ОТ-ПЦР мазки с конъюнктивы и носоглотки от 63 пациентов с COVID-19, обнаружили РНК вируса в материалах из глаза у 3 пациентов без явлений конъюнктивита и не выявили у единственного больного с конъюнктивитом, развившимся в начале заболевания. В мазках из носоглотки РНК вируса обнаружена у всех 63 пациентов. Авторы полагают, что редкость выявления вируса в конъюнктиве, отсутствие корреляции

между клиническими симптомами и наличием РНК SARS-CoV-2 в СЖ заставляет сомневаться в роли конъюнктивы в распространении инфекции.

C. B. Sun и соавт. [28] не рассматривают глаз как основной портал проникновения SARS-CoV-2 в организм, однако подчеркивают опасность заражения именно офтальмологов при попадании в глаз капель респираторного секрета инфицированного (нередко бессимптомного) пациента с последующим смыванием их слезой в дыхательные пути и развитием COVID-19. H. Xie и соавт. [29], исследовав мазки с конъюнктивы 33 пациентов с COVID-19 без глазных симптомов, у двух выявили РНК SARS-CoV-2 в обоих глазах, что, по их мнению, подтверждает возможность контактного распространения вируса через конъюнктиву. В обоих случаях мазки брали в ранние сроки (4-й и 5-й день) заболевания. Результаты ОТ-ПЦР зависели от времени взятия материала из глаза, что согласуется с данными, полученными в первую эпидемию SARS: вирус в слезе обнаруживался только в начале болезни. По мнению авторов, наличие РНК вируса в наружном отрезке глаза не только при наличии конъюнктивита, но и в здоровых глазах, подчеркивает возможность заражения врача от больного с COVID-19 во время осмотра (воздушно-капельно, контактно) и при проведении бесконтактной тонометрии (образование локального аэрозоля).

P. Wu и соавт. [30] выявили гиперемии конъюнктивы, хемоз, слезотечение у 12 (31,6 %) из 38 пациентов, преимущественно с тяжелой формой COVID-19. В целом РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в назофарингеальных мазках у 28 (73,7 %) из 38 обследованных, у пациентов с конъюнктивитом в 1,6 раза чаще (11/12, 91,6 %), чем без него (16/26, 61,5 %). В СЖ РНК выявили всего у 2 из 38 пациентов (у обоих был конъюнктивит). У больных с конъюнктивитом отмечались более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов, повышенные уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, чем у пациентов без глазных симптомов. Хотя частота обнаружения РНК вируса в слезах низкая, авторы рассматривают СЖ и выделения из глаза как возможный источник инфекции.

Таким образом, конъюнктивит — достаточно редкий симптом COVID-19, обнаружен у 0,9 [34], 3,3 [31], 6,6 [33], 8 % [35] и лишь в одной работе [30] у 32 % больных. Все отмечают доброкачественное течение конъюнктивитов. Обобщив данные 11 публикаций, F. Aiello и соавт. [36] показали, что в среднем конъюнктивиты возникают у 6,6 % больных COVID-19. Но нельзя исключить, что ведущий симптом — гиперемии конъюнктивы врачи общей практики могут пропустить.

В доступной нам литературе мы нашли единственное описание кератоконъюнктивита, развившегося в дебюте COVID-19. У 29-летней жительницы Канады через 3 дня после возвращения из отпуска на Филиппинах появился насморк, кашель и конъюнктивит правого глаза. Больная жаловалась на светобоязнь, отечность век, слизистые выделения из глаза; температура не повышалась. При осмотре острота зрения — 1,0, инъекция сосудов конъюнктивы, фолликулярная реакция — 3+, в нижнем наружном квадранте роговицы — небольшой древовидный инфильтрат, в верхнем наружном квадранте — 8 точечных паралимбальных инфильтратов, окрашивающихся флуоресцеином. Предварительный диагноз — «герпетический кератит», назначен валацикловир 500 мг × 3 р/сут *per os* и моксифлоксацин в инстилляциях в правый глаз. В последующие дни состояние ухудшалось, появилась боль в глазу, усилилась гиперемия, снизилась острота зрения, количество субэпителиальных инфильтратов, точечно окрашивающихся флуоресцеином, увеличивалось, на-

блюдалось их диффузное распространение по всей роговице. Анализы на бактериальную флору, хламидии, гонорею были отрицательные. На 8-й день после начала болезни в мазке из носоглотки обнаружили РНК SARS-CoV-2. Ретроспективное исследование в ОТ-ПЦР мазка с конъюнктивы, взятого на 6-й день заболевания, также показало слабоположительный результат. Этот случай интересен тем, что первым и главным проявлением COVID-19 был кератоконъюнктивит, а пациентка была направлена семейным врачом к офтальмологу в связи с «красным глазом» [32]. Такой конъюнктивит, или «красный глаз», необходимо дифференцировать с другими конъюнктивитами: аденовирусными, герпетическими, бактериальными, аллергическими, передними увеитами, инородными телами, синдромом сухого глаза [26].

Все признают наличие высокого риска заражения офтальмологов при обследовании больных, так как именно к офтальмологу может обратиться пациент с недиагностированным COVID-19 и признаками конъюнктивита. В странах, первыми столкнувшихся с COVID-19, разработана и предложена комплексная система индивидуальной защиты офтальмологов [26]. Эта система включает: 1) определение очередности и порядка приема пациентов; 2) меры по защите медперсонала от заражения; 3) наблюдение за состоянием здоровья медперсонала; 4) обучение пациентов поведению в условиях эпидемии. Рекомендуется при осмотре пациента использовать халаты, маски или респираторы, защитные экраны для лица, перчатки, оснащать щелевые лампы экранами, изолирующими врача от больного, объяснить пациентам необходимость как можно меньше говорить во время обследования, чтобы снизить риск распространения вируса.

Прием пациента с подозрением на COVID-19, нуждающегося в срочной офтальмологической помощи, следует проводить в изолированном помещении, в котором присутствует только врач и пациент. Врач должен быть одет в полный комплект защитной одежды: халат, респиратор № 95, защитный экран для лица, перчатки. Руки необходимо мыть перед и после осмотра не менее 20 с с мылом и водой. Все медицинское оборудование подлежит тщательной дезинфекции после каждого пациента.

Пациентам надо объяснить необходимость физического дистанцирования, тщательного мытья рук, изменения привычек (исключить прикосновение к глазам и лицу). В период вспышки не рекомендуется пользоваться контактными линзами, декоративной косметикой, следует носить обычные или солнечные очки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на редкость возникновения конъюнктивита у больных COVID-19, низкую выявляемость РНК вируса в материалах из глаза, большинство авторов считает, что конъюнктивит может быть источником SARS-CoV-2, о чем свидетельствует детекция РНК вируса в СЖ глаза не только при наличии конъюнктивита, но и без него. В отдельных случаях COVID-19 начинается с симптомов конъюнктивита, чаще изменения со стороны глаза развиваются на фоне общего заболевания. Отрицательные результаты ПЦР у больных с конъюнктивитом могут быть обусловлены малым объемом взятого материала, а также быстрым исчезновением вируса из СЖ, что было показано при экспериментальном заражении обезьян [37]. Хотя вирус в слезах выявляется редко, возможность передачи инфекции через глазные выделения контактным путем или через фомиты, контаминированные вирусосодержащей слезой, не исключается [2, 6, 28, 38]. Однако вопрос, может ли глаз быть мишенью или источником SARS-CoV-2, по-

прежнему остается открытым, т. к. все попытки изолировать инфекционный вирус из ПЦР-положительного образца СЖ или мазка с конъюнктивы пациентов с COVID-19 были неудачными. Использовать СЖ как материал для диагностики COVID-19 вряд ли целесообразно из-за низкой эффективности такого анализа [36], хотя в отдельных случаях именно в слезе, а не в мазках из носоглотки обнаруживали РНК SARS-CoV-2.

Литература/References

1. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 221–46. doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412 [Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Russian journal of infection and immunity. 2020; 10 (2): 221–46 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>]
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. Mil. Med. Res. 2020; 7 (1): 1. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
3. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., et al. Isolation and characterization of a Bat SARS-like Coronavirus that uses the ACE2 receptor. Version 2. Nature. 2013 Nov 28; 503 (7477): 535–8. doi: 10.1038/nature12711
4. Lee P.I., Hsueh P.R. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020; 53 (3): 365–7. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.001
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7; 03.06.2020. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Version 7; 03.06.2020 (In Russian)].
6. Tu H., Tu S., Gao S., Shao A., Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. J. Infect. 2020; 81 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.011
7. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (10): 970–1. doi: 10.1056/NEJMc2001468.30
8. Zou L., Ruan F., Huang M., et al. SARS-Cov 2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (12): 1177–9. doi: 10.1056/NEJMc2001737
9. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020; 581 (7809): 465–9. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
10. Смирнов В.С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (2): 259–68. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440> [Smirnov V.S., Totolian Areg A. Innate immunity in coronavirus infection. Russian journal of infection and immunity; 2020; 10 (2): 259–68 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440>]
11. Zhao S., Lin Q., Ran J., et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int. J. Infect. Dis. 2020; 92: 214–7. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.050
12. Siordia J.A. Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. J. Clin. Virol. 2020; 127: 104357. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357
13. Tan J., Liu S., Zhuang L., et al. Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. Future Virol. 2020. doi:10.2217/fvl-2020-0087
14. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Лекция: коронавирусная инфекция COVID-19. Ч. I. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. [https://www1spbgmu.ru/images/home/covid19/обучение врачей \[Beljakov N.A., Rassokhin V.V., Jastrebova E.B. Lecture: COVID-19 Coronavirus infection. Part I. Nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations. \[https://www1spbgmu.ru/images/home/covid19/training of doctors \\(in Russian\\)\]\(https://www1spbgmu.ru/images/home/covid19/training of doctors \(in Russian\)\)\].](https://www1spbgmu.ru/images/home/covid19/обучение%20врачей%20Beljakov%20N.A.,%20Rassokhin%20V.V.,%20Jastrebova%20E.B.%20Lecture%20COVID-19%20Coronavirus%20infection.%20Part%20I.%20Nature%20of%20the%20virus,%20pathogenesis,%20clinical%20manifestations.%20https://www1spbgmu.ru/images/home/covid19/training%20of%20doctors%20(in%20Russian).)
15. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41 (1): 5–18. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18 [Pashenkov M.V., Khaitov R.M. Immune response against epidemic coronaviruses. Immunologiya. 2020; 41 (1): 5–18 (in Russian). doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18]
16. Ai T., Yang Z., Hou H., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. Radiology. 2020; 200642. doi:10.1148/radiol.20200642
17. Fang Y., Zhang H., Xie J., et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19:

- Comparison to RT-PCR [published online ahead of print]. *Radiology*. 2020; 200432. doi:10.1148/radiol.202000432
18. Wu J., Liu J., Li S., et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients [published online ahead of print]. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020; 101673. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101673
 19. Long Q.X., Liu B.Z., Deng H.J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 845–8. doi:10.1038/s41591-020-0897-1
 20. Jin Y., Wang M., Zuo Z., et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 49–52. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.065
 21. Seah I., Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (3): 391–5. doi:10.1080/09273948.2020.1738501
 22. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013; 77 (1): 144–56. doi:10.1128/MMBR.00058-12
 23. Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection [published online ahead of print]. *Ocul. Surf.* 2020; S1542-0124(20)30089-6. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.011
 24. Zhou L., Xu Z., Castiglione G.M., et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul. Surf.* 2020; 18 (4): 537–44. doi:10.1016/j.jtos.2020.06.007
 25. Loon S.C., Teoh S.C., Oon L.L., et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 861–3. doi:10.1136/bjo.2003.035931
 26. Hu K., Patel J., Patel B.C. Ophthalmic manifestations of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 27. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognizing possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104 (3): 297–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315994
 28. Sun C.B., Wang Y.Y., Liu G.H., Liu Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front. Public Health.* 2020; 8: 155. Published 2020 Apr 24. doi:10.3389/fpubh.2020.00155
 29. Xie H.T., Jiang S.Y., Xu K.K., et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye Vis. (Lond).* 2020; 7: 23. Published 2020 Apr 26. doi:10.1186/s40662-020-00189-0
 30. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (5): 575–8. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
 31. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 589–94. doi:10.1002/jmv.25725
 32. Cheema M., Aghazadeh H., Nazarali S., et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can. J. Ophthalmol.* 2020; S0008-4182(20)30305-7. doi:10.1016/j.cjco.2020.03.003
 33. Zhou Y., Duan C., Zeng Y., et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 982–3. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.028
 34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 35. Liang L., Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (3): 223. doi:10.1111/aos.14413
 36. Aiello F., Gallo Afflitto G., Mancino R., et al. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond).* 2020; 34 (7): 1206–11. doi:10.1038/s41433-020-0926-9
 37. Deng W., Bao L., Gao H., et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in Rhesus macaques. *Nature communications.* 2020; 11: 4400 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>
 38. Dockery D.M., Rowe S.G., Murphy M.A., Krzystolik M.G. The ocular manifestations and transmission of COVID-19: recommendations for prevention. *J. Emerg. Med.* 2020; S0736-4679(20)30398-X. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.06

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн аналитического обзора; Г.И. Кричевская — сбор и анализ литературы, написание статьи; Н.В. Балацкая — финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contribution: V.V. Neroev — conceptualisation and design of the review; G.I. Krichevskaya — data collection and analysis, writing the article; N.V. Balatskaya — final editing and preparation of the article for publication.

Поступила: 14.07.2020

Переработана: 10.08.2020

Принята к печати: 14.08.2020

Originally received: 14.07.2020

Final revision: 10.08.2020

Accepted: 14.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор

Галина Исаковна Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Для контактов: Галина Исаковна Кричевская, gkri@yandex.ru

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

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of immunology and virology

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Contact information: Galina I. Krichevskaya, gkri@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-105-110>



Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: кистозный макулярный отек. Часть 2

С.Г. Торопыгин ✉, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Во второй части обзора (первую часть см. РОЖ 2020; 13 (2): 99–104) рассматриваются динамика резорбции кистозного макулярного отека (КМО), изменения макулярного профиля после удаления идиопатических эпимакулярных мембран (ЭММ), влияние КМО и макулярного профиля на состояние зрительных функций при ЭММ, а также вопросы лечения КМО после их удаления.

Ключевые слова: эпимакулярная мембрана; кистозный макулярный отек; оптическая когерентная томография; витреоретинальная хирургия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Торопыгин С.Г., Назарова С.В., Даварах Х., Маслов А.Н. Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: кистозный макулярный отек. Часть 2. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 105-110. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-105-110>

Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: cystoid macular edema. Part 2

Sergei G. Toropygin ✉, Stanislava V. Nazarova, Haijan Dawarah, Alexander N. Maslov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia
doctorop@mail.ru

The second part of the review (for the first part, see ROJ 2020; 13 (2): 99–104), discusses the dynamics of cystoid macular edema (CME) resorption, macular profile changes after the removal of idiopathic epimacular membranes (EMM), the impact of CME and the macular profile on visual functions of eyes with EMM, and issues of CME management after EMM removal.

Keywords: epimacular membrane; cystoid macular edema; optical coherence tomography; vitreoretinal surgery

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.

For citation: Toropygin S.G., Nazarova S.V., Dawarah H., Maslov A.N. Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: cystoid macular edema. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 105-110 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-105-110>

Давно известно, что сокращение эпимакулярной мембраны (ЭММ) сопровождается деформацией и повреждением ретинальных сосудов макулы [1]. Возможно, именно это влечет за собой развитие ишемии и гипоксии макулярной сетчатки с последующей выработкой ангиогенных цитокинов, главным образом фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Продукция VEGF обуславливает увеличение проницаемости сосудов сетчатки. Все это приводит к прорыву гемато-офтальмического барьера: выходу плазмы крови за пределы просвета ретинальных сосудов и, соответственно, развитию макулярного отека (МО). Персистенция (хронизация) МО усугубляет пролиферацию клеток на поверхности внутренней пограничной мембраны (ВПМ) макулы, т. е. способствует прогрессированию ЭММ [2–4]. Таким образом, развивается порочный круг, когда одно из следствий патологического процесса становится причиной его дальнейшего развития [5].

МО возникает рано или поздно при всех видах ЭММ [3]. При офтальмоскопии, точнее — биомикроофтальмоскопии, о наличии МО судят по увеличению толщины макулярной сетчатки с последующим появлением кист, заполненных транссудатом. Однако при этом невозможно определить высоту и площадь отека — его главные количественные характеристики. Кроме того, офтальмоскопия отличается значительным субъективизмом, она ограничена разрешением глаза исследователя, поэтому мало- или даже неинформативна при небольших отеках [6]. Флюоресцентная ангиография при ЭММ распознает МО по экстравазальному выходу (ликеджу) красителя в позднюю фазу исследования [1, 7]. К сожалению, флюоресцентная ангиография демонстрирует лишь площадь распространения отека [4, 8], но не его высоту [6].

Внедрение оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило с точностью до нескольких микрометров измерять толщину макулярной сетчатки в любой ее точке. При этом МО на ОКТ выглядит как увеличение толщины сетчатки с появлением кист преимущественно в двух слоях сетчатки — внутреннем ядерном и слое волокон Henle [7]. Оводнение сетчатки сопровождается уменьшением рефлексивности ее слоев и, как правило, деформацией ее нормального профиля [9, 10]. Таким образом, ОКТ-исследование предоставляет возможность не только выявлять даже незначительные МО, но и оценивать их в динамике количественно как по высоте, так и по площади [11].

В крупном (242 глаза) ретроспективном исследовании R. Frisina и соавт. [7] кистозный МО (КМО) после удаления идиопатических ЭММ персистировал у 12,8 % пациентов. Показано, что фактором риска развития КМО после операции является его наличие до хирургии. Так, если среди пациентов с предоперационным отеком он выявлялся в 30,3 % случаев после операции, то у больных без отека до хирургии макулярные кисты после удаления ЭММ обнаруживались достоверно реже — лишь в 10,0 %. В то же время ни комбинация витрэктомии с одномоментной фактоэмulsionификацией, ни предшествующая удалению ЭММ артификация риск развития КМО после операции не увеличивали. Эти наблюдения дали основание авторам рекомендовать для факичных пациентов с ЭММ вначале проводить фактоэмulsionификацию, а затем, через несколько месяцев, витрэктомию, что технически облегчает выполнение последней на артификационном глазу.

Динамика резорбции МО и изменения макулярного профиля после удаления эпимакулярных мембран. Итак, МО при идиопатической ЭММ является неотъемлемым следствием эпимакулярной пролиферации. Хирургическое вмешательство устраняет первопричину МО — ЭММ, следовательно

должно приводить к его резорбции [3]. Действительно, на практике хирургия ЭММ сопровождается уменьшением толщины макулярной сетчатки. Внедрение ОКТ позволило накопить значительный объем знаний о динамике резорбции МО после удаления ЭММ [12–19]. Однако анализ литературы показывает, что эти данные неполны и достаточно противоречивы.

Например, имеется разногласие относительно сроков резорбции МО. Так, в ретроспективном исследовании J. Kim и соавт. [12] уже через месяц после операции наблюдалось резкое уменьшение толщины сетчатки. Если до хирургии средняя толщина фовеа (при измерении до EZ-линии) составляла 438 ± 101 мкм, то через месяц после удаления идиопатических ЭММ произошло достоверное уменьшение толщины на 23,5 %, в среднем до 335 мкм. Далее, тенденция к резорбции МО сохранялась вплоть до трех лет наблюдения, но была небольшой, статистически незначимой. Через 3 мес после операции фовеа потеряла 28 % своей толщины от исходной, через 6 мес — 29 %, через год — 31 %, через 2 года — 32 %. В финале наблюдения (до 5,5 года) средняя толщина фовеа составляла 292 мкм, т. е. сократилась по высоте на 33 % от предоперационной.

Схожие результаты получены и в исследовании K. Cho и соавт. [20], где наибольшее снижение толщины фовеа произошло уже спустя месяц после операции. Так, если до удаления ЭММ толщина сетчатки в фовеа составляла в среднем 440 ± 67 , то уже через месяц после хирургии — 375 ± 56 , через 3 мес — 360 ± 51 и через 6 мес — 353 ± 50 мкм.

Совершенно другая динамика резорбции МО после удаления идиопатических ЭММ показана в ретроспективном исследовании M. Shimozone и соавт. [17]. При исходной средней толщине центра фовеа 356 ± 145 мкм (при измерении до внешней границы пигментного эпителия) через месяц после операции высота umbo уменьшилась лишь на 7 %. Только через 6 мес произошло достоверное снижение толщины, которая составила в среднем 303 ± 92 мкм, т. е. уменьшилась на 25 % от исходной. К сожалению, в более поздние сроки в данной работе пациенты не наблюдались.

В то же время в крупном (101 глаз с идиопатическими ЭММ) проспективном исследовании M. Suh и соавт. [18] статистически значимой разницы в уменьшении толщины сетчатки между 3 и 6 мес после операции не наблюдалось. Так, при исходной средней толщине фовеа 427 ± 186 мкм (при измерении до IZ-линии) через 3 мес после удаления ЭММ выявлено достоверное снижение высоты на 23 %. При этом к 6 мес наблюдения толщина фовеа уменьшилась еще лишь на 2 % от исходной и составила в среднем 322 ± 73 мкм. В более поздние сроки авторы пациентов не наблюдали. Очень схожие результаты получены в работе Y. Mitamura и соавт. [21]. Однако остается непонятным, когда все же наступало значимое уменьшение толщины сетчатки, так как самый ранний срок наблюдения пациентов в обоих исследованиях составил 3 мес.

Удаление ЭММ сопровождается также снижением толщины сетчатки во внутреннем поясе макулярной карты, т. е. толщины parafovea. Так, в работе T. Niwa и соавт. [16] средняя толщина parafovea достоверно сократилась на 22 %: с 407 ± 11 мкм перед операцией до 318 ± 5 мкм в финале исследования. К сожалению, авторы ограничились только однократным наблюдением пациентов через 6 мес после операции. Поэтому данная работа не отражает динамическую картину изменения толщины parafovea после удаления ЭММ.

Как было указано выше, толщина фовеа является основной томографической величиной при изучении динамики резорбции МО [11]. Она оценивается практически во всех

исследованиях, посвященных этой проблеме. Другие параметры макулярной карты — толщина центра фовеа и толщина *parafovea* — при хирургии ЭММ описываются гораздо реже. Данных же по толщине *perifovea* после удаления ЭММ в доступной литературе мы не нашли вообще. Мы не обнаружили также сведений об изменении толщины макулярной сетчатки в ранние, 1–2 нед, сроки после вмешательства.

Данные литературы об изменении макулярного профиля после пилинга ЭММ тоже противоречивы. Так, в работе P. Massin и соавт. [14] фовеальное вдавление до операции отсутствовало во всех 62 глазах с идиопатическими ЭММ, но появилось в 22 случаях (т. е. 32 %) через 3 мес после хирургического вмешательства. В более ранние и более поздние сроки пациенты, к сожалению, не наблюдались. Напротив, в работе M. Suh и соавт. [18] среди 101 глаза с идиопатическими ЭММ фовеальное углубление до операции обнаруживалось в 21 % случаев. При этом оперативное вмешательство не улучшало картину макулярного профиля: к финалу наблюдения (6 мес) фовеальное вдавление также выявлялось лишь в 21 % оперированных глаз.

По современным представлениям идиопатическая ЭММ является исключительно глазной патологией; на развитие этого заболевания не оказывают влияние какие-либо системные факторы [4, 5, 22, 23]. Как уже говорилось, удаление такой ЭММ радикально устраняет причину развития МО [3], поэтому теоретически должно сопровождаться его полной резорбцией. Однако на практике, как следует из вышесказанного, полного исчезновения МО и восстановления нормальной толщины макулярной карты даже после неосложненной хирургии ЭММ, к сожалению, не происходит.

Влияние МО и макулярного профиля на состояние зрительных функций при ЭММ. МО нарушает архитектуру сетчатки и поэтому приводит к снижению остроты зрения [12–14, 16–19, 21]. Теоретически, чем более выражен МО, тем сильнее он должен сказываться на зрительных функциях. Однако при ЭММ далеко не все исследователи выявляли прямую корреляцию между величиной МО и остротой зрения.

Так, в исследовании P. Massin и соавт. [14], выполненном на 62 глазах с идиопатическими ЭММ, средняя предоперационная острота зрения составляла 0,33 и коррелировала с величиной МО — средней толщиной фовеа в 419 мкм. Однако через 3 мес после операции, несмотря на прибавку средней остроты зрения на 52 % от исходной (до 0,5) и снижение средней толщины фовеа на 28,5 % (до 300 мкм), достоверная зависимость между этими двумя параметрами исчезла. К сожалению, пациенты не наблюдались в более ранние или более поздние сроки.

В ретроспективном наблюдении M. Shimozone и соавт. [17] за 50 пациентами (50 глаз) с идиопатическими ЭММ также не выявлена статистически достоверная связь между толщиной макулы и центральным зрением. Так, до операции средняя острота зрения составляла 0,53 при средней толщине центра фовеа в 356 мкм. При этом в сроки 1 и 6 мес после вмешательства средняя острота зрения увеличилась до 0,71 (прибавка в 34 % от исходной) и 0,8 (прибавка в 51 %) соответственно, а толщина центра фовеа сократилась в среднем лишь до 329 мкм (уменьшение на 7,5 % от исходной) и до 303 мкм (уменьшение на 15 %) соответственно.

Отсутствие достоверной связи между толщиной макулы и остротой зрения продемонстрировано и в исследовании Y. Mitamura и соавт. [21]. В 70 случаях удаления идиопатических ЭММ через 3 мес после операции средняя острота зрения увеличилась с 0,41 до 0,54 (т. е. на 32 % от исходной) и оставалась такой же и через 6 мес после вмешательства. Абсолютные цифры снижения толщины макулы были так-

же значительны. Если до операции средняя толщина фовеа составляла 464 ± 155 мкм, то через 3 мес после вмешательства она составляла 316 ± 106 мкм (т. е. уменьшилась на 32 % от исходной), а через 6 мес — 303 ± 90 мкм (снижение на 35 % от предоперационной). Тем не менее достоверной корреляции между величиной МО и остротой зрения в данном исследовании не было получено. Подобные результаты отмечены и в работе W. Mayer и соавт. [13].

Напротив, J. Kim и соавт. [12] показали наличие прямой зависимости между этими двумя параметрами. В их исследование были включены 52 глаза с идиопатическими ЭММ. Перед операцией средняя острота зрения составляла 0,33, а средняя толщина фовеа — 438 ± 101 мкм. Уже через месяц после удаления ЭММ средняя острота зрения выросла на 33 % от исходной и составила 0,44, а средняя толщина фовеа уменьшилась на 24 % — до 335 мкм. Позже происходила дальнейшая резорбция МО, что сопровождалось увеличением остроты зрения. Через 6 мес после вмешательства средняя острота зрения была 0,63 (прибавка на 91 % от исходной) при средней толщине фовеа 310 мкм (уменьшение на 29 %). В более поздние сроки (до 3 лет после операции) существенных изменений в остроте зрения и толщине сетчатки не было выявлено. При этом авторы получили статистически достоверную прямую зависимость между величиной МО и остротой зрения как перед операцией, так и во все сроки послеоперационного наблюдения. К таким же выводам пришли и некоторые другие исследователи [7, 18–20].

Так, в работе K. Cho и соавт. [20] как до операции, так и во все сроки (до 6 мес) послеоперационного наблюдения толщина сетчатки в фовеа значимо коррелировала как с остротой зрения, так и с выраженностью метаморфопсий. В то же время зависимости финальных (6 мес после удаления ЭММ) остроты зрения и метаморфопсий от предоперационной фовеальной толщины сетчатки не найдено.

Влияние макулярного профиля на остроту зрения при идиопатических ЭММ (101 глаз) было изучено M. Suh и соавт. [18]. Показано, что при наличии фовеального вдавления до операции улучшение остроты зрения после удаления ЭММ на две строки и более происходило у 76 % пациентов. В то же время в глазах, в которых фовеальное вдавление до операции отсутствовало, центральное зрение в послеоперационном периоде улучшилось в 80 % случаев. При этом разница в остроте зрения между этими двумя группами была статистически недостоверна; и глаза с наличием фовеального вдавления до операции не имели существенно лучшей остроты зрения после вмешательства. Авторы заключили, что изменение внутренних слоев сетчатки при ЭММ не имеет принципиального значения для прогнозирования финальной остроты зрения.

Это подтверждено и в исследовании P. Massin и соавт. [14]. Кроме того, ими было показано, что появление фовеального вдавления после удаления ЭММ также не влияет на функциональный результат операции. Среди 62 пациентов с идиопатическими ЭММ без фовеального вдавления макулярный профиль после вмешательства восстановился в 32 % случаев (в 20 глазах). Однако достоверной разницы между финальной остротой зрения у пациентов как с наличием, так и отсутствием фовеального вдавления после операции не выявлено.

Таким образом, зависимость между величиной МО и остротой зрения при ЭММ нельзя считать доказанной, особенно учитывая ретроспективный характер большинства цитируемых работ. Это остается еще одним дискуссионным вопросом. Бесспорно, МО снижает остроту зрения при ЭММ. Однако ни количество (т. е. объем) жидкости в

макуле, ни конфигурация фовеа, вероятно, не относятся к основным критериям для прогнозирования состояния зрительных функций после операции. Эти вопросы подлежат дальнейшему изучению.

Медикаментозное лечение МО после удаления идиопатических ЭММ. Итак, как показано выше, пилинг идиопатических ЭММ сопровождается последующей резорбцией МО. Однако, несмотря на достоверное уменьшение отека после операции, процесс резорбции протекает медленно — месяцами, при этом полного восстановления толщины сетчатки, как правило, не происходит [12, 16–18]. Отсюда понятными являются попытки медикаментозного долечивания МО. С этой целью в клинике протестированы препараты двух групп — кортикостероиды и ингибиторы VEGF (антиангиогенные средства).

Антиангиогенные препараты избирательно связываются с изоформами VEGF и препятствуют взаимодействию последних с их рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Это приводит к снижению проницаемости ретинальных сосудов и к регрессу МО [5, 24]. Кортикостероиды способны ингибировать экспрессию провоспалительных (простагландинов и интерлейкина-6) и вазопротективных (VEGF) цитокинов и стабилизировать связи между эндотелиальными клетками сосудов. Тем самым они также уменьшают проницаемость сосудистой стенки и способствуют резорбции ретинального отека [5, 25]. При этом при заболеваниях сетчатки и хориоидеи наибольшей биодоступностью эти препараты обладают при интравитреальном введении [5, 26].

Так, R. Sella и соавт. [27] ретроспективно оценили влияние кортикостероида триамцинолона ацетонида на резорбцию МО после удаления идиопатических ЭММ. Для этого пациенты были разделены на две группы. Одним больным (26 глаз) в конце вмешательства в витреальную полость вводили триамцинолон, другим (49 глаз) — нет. Результат оценивали через 3 мес. В группе триамцинолона средняя острота зрения до операции составляла 0,23, через 3 мес — 0,31. При этом средняя толщина центра фовеа перед вмешательством была 471 мкм, а в конце срока наблюдения она уменьшилась до 369 мкм. В контрольной же группе средняя острота зрения перед операцией была 0,34; через 3 мес она улучшилась до 0,43. У этих пациентов средняя толщина центра фовеа уменьшилась с 445 до 386 мкм. Математический анализ показал, что в то время как прибавка остроты зрения между сравниваемыми группами была статистически незначимой, применение кортикостероида приводило к достоверному уменьшению толщины центральной сетчатки. Таким образом, интравитреальное введение триамцинолона в конце хирургии ЭММ способствовало резорбции МО, но, к сожалению, не улучшало функциональный результат операции. Это еще раз подтвердило мнение о том, что МО не является главным фактором, снижающим остроту зрения при ЭММ.

В исследовании же J. Ahn и соавт. [28] применение триамцинолона не улучшало ни анатомические, ни функциональные результаты хирургии идиопатических ЭММ. По аналогии с предыдущей работой части пациентов (27 глаз) в конце операции интравитреально вводили триамцинолон, другим (31 глаз) — нет. Результаты также оценивались через 3 мес после хирургии. У пациентов, которым вводили препарат, средняя острота зрения улучшилась с 0,2 до 0,28, а средняя толщина фовеа сократилась с 457 до 336 мкм. В то же время у больных, у которых триамцинолон не применяли, произошло увеличение средней остроты зрения с 0,23 до 0,37, а средняя толщина фовеа уменьшилась с 467 до 375 мкм. При этом статистически достоверной разницы

как по остроте зрения, так и по величине резорбции МО между двумя сравниваемыми группами не было найдено.

Наконец, в крупном (98 глаз) ретроспективном исследовании С. Lai и соавт. [29] введение триамцинолона в витреальную полость в конце операции не только не улучшало результаты лечения, но и повышало риск развития осложнений. Так, в послеоперационном периоде применение гипотензивных капель требовалось 22,2 % пациентов после введения препарата. В то же время у больных, которым кортикостероид не вводили, офтальмогипертензия, требующая лечения, наблюдалась только в 4,2 % случаев.

Еще один кортикостероид пролонгированного действия — интравитреальный имплантат с дексаметазоном (озурдекс) ретроспективно изучен L. Taney и соавт. [30]. Препарат был введен пяти пациентам с персистирующим МО спустя некоторое время после удаления ЭММ. При этом в четырех случаях из пяти наблюдалось увеличение остроты зрения не менее чем на одну строку и сокращение толщины фовеа на 25 % и более от исходной. Длительность действия препарата составила от 3 до 9 мес, при этом двум пациентам потребовалось несколько инъекций. Авторы пришли к выводу об эффективности озурдекса при хронических МО после хирургии ЭММ. Однако выборка пациентов была слишком мала (5 глаз), к тому же отсутствовала контрольная группа.

В более крупном ретроспективном мультицентровом исследовании L. Hattenbach и соавт. [26] после операции по поводу идиопатических ЭММ с помощью озурдекса лечили 39 глаз с персистирующим КМО. В интервале между 2 и 4 мес после интравитреальной имплантации препарата средняя толщина фовеа значительно уменьшилась: с 519,9 до 392,9 мкм, что сопровождалось достоверным улучшением средней остроты зрения с 0,25 до 0,37. Следует отметить, что повысилась острота зрения только в 28 из 39 наблюдений (в 71,8 % глаз). Кроме того, к сожалению, в более отдаленные сроки происходил рецидив МО с ухудшением остроты зрения, что потребовало выполнения повторных (одной и более) инъекций озурдекса в 43,6 % случаях. Повышение глазного давления отмечалось в 3 глазах (7,7 % случаев) и было купировано медикаментозно. После 3–4 введений озурдекса было принято решение об интравитреальном введении 3 пациентам еще более пролонгированного кортикостероида — имплантата с флюоцинолона ацетонидом (iluvien). При этом эффект флюоцинолона не уступал озурдексу и держался до момента подачи статьи в печать в течение года и более. Декомпенсации внутриглазного давления при этом не произошло ни в одном случае.

В еще одном ретроспективном исследовании для долечивания МО после хирургии идиопатических ЭММ С. Chen и соавт. [31] однократно интравитреально вводили антиVEGF-препарат. Использовался бевацизумаб (авастин); конечный результат оценивался через 3 мес после инъекции. При этом средняя толщина центра фовеа после инъекции (12 глаз) достоверно уменьшилась с 323 до 296 мкм, а средняя острота зрения выросла с 0,32 до 0,38, хотя и статистически незначимо. Однако в контрольной группе (14 глаз, без инъекции) наблюдалась аналогичная динамика. Здесь средняя толщина центра фовеа достоверно сократилась с 326 до 307 мкм, а средняя острота зрения улучшилась с 0,3 до 0,34 через 3 мес, но это также было недостоверным. При этом разница между двумя группами ни по толщине сетчатки, ни по остроте зрения не была статистически значимой. Таким образом, во-первых, еще раз было подтверждено, что уменьшение МО не приводит к улучшению остроты зрения. Во-вторых, авторы пришли к выводу, что антиангиогенная терапия не ускоряет процесс резорбции отека, а уменьшение

толщины фовеа после удаления ЭММ есть естественное течение послеоперационного периода.

Несколько отличные результаты были затем получены уже в проспективном рандомизированном исследовании Z. Li и соавт. [32], выполненном на 33 глазах. В данном случае бевацизумаб вводили интравитреально не в послеоперационном периоде, а в конце операции по удалению ЭММ. Пациенты наблюдались в среднем 6,5 мес. Препарат достоверно снижал толщину сетчатки в центре фовеа: в среднем на 143 мкм против 96 мкм в контрольной группе (18 глаз), где инъекция бевацизумаба не производилась. В то же время статистически значимой разницы в функциональных результатах хирургии ЭММ между двумя группами не было найдено. Улучшение остроты зрения наблюдалось в 73,3 % случаев к концу срока наблюдения после инъекции бевацизумаба против 72,2 % случаев в контрольной группе. Было заключено, что введение бевацизумаба в конце хирургии ЭММ все же улучшает процесс резорбции МО. Однако это не сопровождается улучшением остроты зрения.

Известно, что интравитреальное введение антиVEGF-препаратов и триамцинолона после витрэктомии менее эффективно, чем при наличии интактного стекловидного тела. Это связывают с их более быстрым выведением из витреальной полости при авитрии. Так, в экспериментальном исследовании S. Lee и соавт. [33] показано, что в авитреальном глазу клиренс (т. е. освобождение) витреальной полости от молекул VEGF происходит в 4 раза быстрее, чем при наличии интактного стекловидного тела. Если данное утверждение справедливо для всех крупномолекулярных соединений, то значит, оно верно и для антиангиогенных препаратов. С другой стороны, хирургия ЭММ не требует субтотального удаления стекловидного тела. При ЭММ, как правило, выполняется соге-витрэктомия в объеме, необходимом лишь для обеспечения доступа к макулярной зоне [4, 5, 34–36]. При этом оставляемая периферическая часть стекловидного тела, возможно, вполне достаточна для создания депо ингибитора ангиогенеза или триамцинолона.

Тем не менее имеющиеся литературные данные относительно долечивания МО с помощью антиVEGF-препаратов и триамцинолона после удаления идиопатических ЭММ достаточно пессимистичны. Показано, что при интравитреальном введении они если и снижают толщину центральной сетчатки, то, как правило, не улучшают функциональные результаты операции [27–29, 31, 32]. В этом плане наиболее перспективными, вероятно, являются интравитреальные имплантаты пролонгированных кортикостероидов [26, 30], продолжительность действия которых не зависит от статуса (интактное или удаленное) стекловидного тела [37]. Исследования показали, что именно они обеспечивают наиболее долговременный эффект. К сожалению, даже при применении имплантатов кортикостероидов вероятность рецидива МО остается высокой, что требует повторных введений. Кроме того, необходимо учитывать катарактогенный и гипертензивный побочные эффекты, делающие невозможным их применение при прозрачных натуральных хрусталиках и глаукоме [26, 30].

Существенным ограничением большинства упомянутых работ, касающихся медикаментозного долечивания МО после удаления ЭММ, является также их ретроспективный характер, малочисленность выборки и отсутствие контрольной группы. Все это делает необходимыми дальнейшие исследования в этом направлении. Наконец, следует учитывать, что интравитреальное введение как ингибиторов ангиогенеза, так и кортикостероидов после хирургии ЭММ остается в статусе off-label (не по инструкции) [26, 32].

Литература/References

1. Maguire A.M., Margherio R.P., Dmchowski C. Preoperative fluorescein angiographic features of surgically removed idiopathic epiretinal membrane. *Retina*. 1994; 14 (5): 411–6. doi.org/10.1097/00006982-199414050-00004
2. Charles S., Calzada J., Wood B. Vitreous microsurgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
3. Ducournau D., Ducournau Y., Kuhn F. Surgery for idiopathic epiretinal membrane and macular edema. A new concept based on a personal experience of over 16000 cases. Multimedia interactive book. 2011.
4. Wickham L., Gregor Z. Epiretinal membranes. 5th ed. Los Angeles: 2013; 1954–61. doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00116-8
5. Топоныгин С.Г. Хирургия тонких интраокулярных структур. Тверь: ИП Орлова З.П.; 2014. [Топоныгин С.Г. Surgery of thin intraocular structures. Tver: IP Orlova Z.P.; 2014 (in Russian)].
6. Shahidi M., Ogura Y., Blair N.P., et al. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109: 1115–9. dx.doi.org/10.1136/bjo.78.11.827
7. Frisina R., Pinackatt S.J., Sartore M., et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (1): 47–56. doi.org/10.1007/s00417-014-2655-x
8. Козн С.И., Кеунтель Г. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. Пер. с английского. Москва: Рейтар; 2005. [Koen S.I., Kvintel' G. Fluorescence angiography in diagnostics of fundus pathology. Translation from English. Moscow: Rejtar; 2005 (in Russian)].
9. Лумброзо Б., Рисполи М. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Пер. с английского. Москва: БИНОМ; 2014. [Lumbroso B., Rispoli M. OCT (retina, choroid, glaucoma). Translation from English. Moscow: BINOM; 2014 (in Russian)].
10. Fiho C.A., Yehoshua Z., Gregori G., Puliafito C.A., Rosenfeld P.J. Optical coherence tomography. In: *Retina Fifth Edition*. 2012; 1: 82–110. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00003-5
11. Chan A., Duker J.S., Ko T.H., et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124: 193–8. dx.doi.org/10.1001%2Farchophth.124.2.193
12. Kim J., Rhee K.M., Woo S.J., et al. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150(5): 701–9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.037
13. Mayer W.J., Vogel M., Neubauer A., et al. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica*. 2013; 230: 9–17. doi.org/10.1159/000350233
14. Massin P., Allouch C., Haouchine B., et al. Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130(6): 732–9. doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00574-2
15. Mitamura Y., Mitamura-Aizawa S., Katome T., et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic images. *J. Ophthalmol.* 2013. Article ID 518170. http://dx.doi.org/10.1155/2013/518170
16. Niwa T., Terasaki H., Kondo M., et al. Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44(4): 1652–6. doi.org/10.1167/iovs.02-0404
17. Shimozone M., Oishi A., Hata M., et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (4): 698–704. doi.org/10.1016/j.ajo.2011.09.011
18. Suh M.H., Seo J.M., Park K.H., Yu H.G. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147(3): 473–80. doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020
19. Wilkins J.R., Puliafito C.A., Hee M.R., et al. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996; 103 (12): 2142–51. doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30377-1
20. Cho K.H., Park S.J., Cho J.H., et al. Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 168: 139–49. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.011
21. Mitamura Y., Hirano K., Baba T., Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93(2): 171–5. doi: 10.1136/bjo.2008.146381
22. Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach, 8th edition. Sydney, Australia: Elsevier; 2016.
23. Gass J.D.M. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment, ed. 3. St. Louis: C.V. Mosby; 1987.
24. Wells J.A. The paradigm shifts in the management of retinal vein occlusion. *Retinal Physician*. 2011; Nov. 36–40. https://www.retinalphysician.com/issues/2011/nov-dec/the-paradigm-shifts-in-the-management-of-retinal-v
25. Leopold I.H. Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents. In: Sears M.L., Tarkkanen A., eds. *Surgical pharmacology of the eye*. New York: Raven Press; 1985: 83–133.

26. Hattenbach L.O., Springer-Wanner C., Hoerauf H., et al. Intravitreal sustained-release steroid implants for the treatment of macular edema following surgical removal of epiretinal membranes. *Ophthalmologica*. 2017; 237 (4): 232–7. doi: 10.1159/000464259
27. Sella R., Galor O., Goh Y.W., et al. Role of concomitant triamcinolone acetonide injection in small-gauge vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane peel. *Asia Pas. J. Ophthalmol. (Phila)*. 2015; 4 (4): 204–7. doi: 10.1097/APO.0000000000000049
28. Ahn J.H., Park H.J., Lee J.E., Oum B.S. Effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Retina*. 2012; 32 (5): 892–6. doi: 10.1097/IAE.0b013e318229b1f7
29. Lai C.C., Wang N.K., Wu W.C., et al. The long-term anatomical and visual effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for the treatment of idiopathic macular epiretinal membrane. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2011; 30 (4): 292–7. doi: 10.3109/15569527.2011.568031
30. Taney L.S., Bauman C.R., Duker J.S. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant for persistent macular edema after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2015; 46 (2): 224–8. doi: 10.3928/23258160-20150213-01
31. Chen C.H., Wu P.C., Liu Y.C. Intravitreal bevacizumab injection therapy for persistent macular edema after idiopathic macular epiretinal membrane surgery. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011; 27 (3): 287–92. doi: 10.1089/jop.2010.0166
32. Li Z., Zhang G., Su K., et al. Membrane peeling combined with intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular epiretinal membrane: analysis of 33 cases. *Nan. Fang*. 2014 Jul; 34 (8): 1207–9. PMID:25176098
33. Lee S.S., Ghosh C., Yu Z., et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (4): 2135–8. doi: 10.1167/iops.09-3582
34. Aras C., Arici C., Acar S., et al. Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (5): 619–23. dx.doi.org/10.1007/s00417-008-1025-y
35. Khokhar A.R., Rab K.F., Akhtar H.U. Management of macular pucker. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2003; 13 (12): 701–3. doi: 10.2003/JCPS.701703
36. Park D.W., Dugel P.U., Garda J., et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003; 110 (1): 62–4. doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01440-9
37. Chang-Lin J.E., Burke J.A., Peng Q., et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4605–9. doi: 10.1167/iops.10-6387

Вклад авторов в работу: С.Г. Торопыгин — идея и дизайн обзора, финальное редактирование рукописи; С.В. Назарова — сбор и анализ литературы, написание статьи; Х. Даварах, А.Н. Маслов — сбор и анализ литературы.

Поступила: 11.09.2019

Переработана: 10.12.2019

Принята к печати: 27.12.2019

Originally received: 11.09.2019

Final revision: 10.12.2019

Accepted: 27.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

«Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Сергей Григорьевич Торопыгин — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Станислава Вячеславна Назарова — аспирант кафедры офтальмологии

Хаиян Даварах — врач-офтальмолог

Александр Николаевич Маслов — ассистент кафедры физики, математики и медицинской информатики

Для контактов: Сергей Григорьевич Торопыгин,
doctorop@mail.ru;
Станислава Вячеславна Назарова,
stanislava.n@list.ru

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Sergei G. Toropygin — Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

Stanislava V. Nazarova — postgraduate student, chair of ophthalmology

Haijan Dawarah — ophthalmologist, chair of ophthalmology

Alexander N. Maslov — assistant professor, the chair of physics, mathematics and medical informatics

Contact information: Sergei G. Toropygin,
doctorop@mail.ru,
Stanislava V. Nazarova,
stanislava.n@list.ru



ПЕРЕЗАГРУЗКА ГЛАЗ ПРИ ЗРИТЕЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ

МИДРИМАКС®

фенилэфрин 5,0%, тропикамид 0,8%

Активное использование электронных устройств и высокий уровень зрительной нагрузки у пациентов приводят к развитию компьютерного зрительного синдрома (КЗС)¹

Мидримакс® 1 капля на ночь в течение 2-4 недель:

-  Уменьшает выраженность напряжения аккомодации¹
-  Увеличивает объем абсолютной аккомодации², повышает зрительную работоспособность
-  Гипромеллоза способствует увлажнению поверхности глаза и уменьшению симптомов сухого глаза³



1. Захарова М.А., Куроедов А.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома // Клиническая офтальмология. 2016. №1. С. 54-59. 2. Е.Л. Ефимова, В.В. Бржеский и соавт. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции // РОЖ. 2015. №2. 3. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение). Руководство под. ред. Проф. Е.Е. Сомова: Издательство «Человек» С-Пб. 2011.


SENTISS
Ясный взгляд в будущее

115432 МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12
WWW.SENTISS.RU Тел.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛУЦЕНТИС®

ПОМОГИТЕ СВОИМ МАЛЕНЬКИМ ПАЦИЕНТАМ УВИДЕТЬ ЧУДЕСА НАШЕГО МИРА^{1,2}



Луцентис® -
первый
и единственный
в России анти-VEGF
препарат, одобренный
для лечения
ретинопатии
недоношенных*



РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ –
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРИ
ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ, КОТОРАЯ МОЖЕТ
ПРИВЕСТИ К ПОЖИЗНЕННОЙ
СЛЕПОТЕ^{3,4}



ОКОЛО **40%**
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ТЯЖЕЛОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ
СТАНОВЯТСЯ СЛЕПЫМИ
ИЛИ СЛАБОВИДЯЩИМИ^{3,4}

ЛУЦЕНТИС® ОБЕСПЕЧИВАЕТ **В 2 РАЗА БОЛЬШУЮ** ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ²

Лечение заболеваний сетчатки от рождения до старости¹



НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ

НВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

ДМО – диабетический макулярный отек

ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия

ОВВС – окклюзия ветвей центральной вены сетчатки

ОЦВС – окклюзия центральной вены сетчатки

ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация

РН – ретинопатия недоношенных

* Препарат Луцентис® одобрен для применения у недоношенных детей для лечения ретинопатии недоношенных (РН) 1+, 2+, 3 или 3+ стадии в зоне I, 3+ стадии в зоне II и задней агрессивной РН^{1,5}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Луцентис® от 15.06.2020. Регистрационный номер ЛСР-004567/08 от 16.06.2008.

2. Stahl A, Lepore D, Fielder A. et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559

3. Adams GGW, et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. BMJ Open. 2017; 7(3): e013366.

4. Shah PK, et al. Long term refractive and structural outcome following laser treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. Oman J Ophthalmol. 2014; 7(3): 116-119

5. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Государственный реестр лекарственных средств). Дата обращения 21.07.2020.

 **NOVARTIS**

ООО «Новартис Фарма»,
123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru
1360816/LUC/ALL/08.20/0