

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2021 Том 14 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2021 Vol. 14 No. 1

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 образования,
Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета,
профессор факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии
Астонского университета, Бирмингем, Великобритания

Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры
офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ,
Самара, 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, Офтальмологический
институт им. Барракера, Барселона, Испания

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

Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской
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 Моншүзи 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
П И Н ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2021

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 объединенном каталоге «Пресса России» по России и странам СНГ: 71618.

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 2021 Tom 14 № 1

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2021 Vol. 14 No. 1

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

Mukharrem 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. Voyno-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. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

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

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. Herbert — MD, PD, fMER, FEBOphth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmo-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, 2021

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

Subscription code in the Pressa Rossii Integrated catalogue for Russia and CIS countries: 71618

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

- В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева.*
Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции 7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.В. Балацкая, И.А. Филатова, Г.П. Захарова, И.Г. Куликова, В.О. Денисюк, И.М. Мохаммад.*
Клиническое значение выявления органоспецифической сенсибилизации у пациентов с продолжительным течением хронического посттравматического увеита ... 15
- Е.В. Бобыкин, В.Я. Крохалев, Р.В. Буслаев, О.В. Морозова.*
Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики 21
- Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Б. Ибейд Н.А., М.А. Храброва.*
Результаты имплантации клапана Ахмеда у детей с постувеальной глаукомой 30
- М.О. Кириллова, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, А.Н. Журавлева.*
Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии 35
- В.В. Нероев, М.В. Рябина, А.П. Сарыгина.*
Информативность оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) в диагностике хориоидальной неоваскуляризации I типа в сочетании с отслойкой пигментного эпителия 42
- С.В. Саакян, О.А. Иванова, С.С. Тадевосян, А.Ю. Цыганков, Л.В. Ольхова, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков.*
Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ 47
- А.А. Сергиенко, А.В. Малышев, А.С. Апостолова.*
Сравнительный анализ клинко-морфологических особенностей отслойки сетчатки в педиатрической и взрослой практике 56
- Г.В. Сороколетов, Э.Р. Туманян, А.Н. Бессарабов, М.А. Соболева.*
Клинические особенности эксплантации отечественных моделей заднекамерных факичных интраокулярных линз при развитии субкапсулярной катаракты у пациентов с миопией высокой степени 61

- Л.С. Хамраева, Л.Ю. Бобоха, Л.А. Катаргина.*
Показатели гидродинамики глаза у детей с врожденной катарактой, афакией и артификацией 65

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- П.М. Маггеррамов, М.Г. Гулиева.*
Изменчивость микробиологического профиля при язвах роговицы 69

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Н.Л. Лепарская, И.П. Хорошилова-Маслова, А.С. Воронин.*
Факоанафилактический эндофтальмит по типу симпатической офтальмии после корнеосклерального ранения. Клинический случай 74

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- М.Е. Винер, Д.С. Атарщиков, И.В. Зольникова, В.В. Кадышев, А.М. Демчинский, Д. Барх, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси.*
Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините 80
- Н.А. Бакунина, Е.Ю. Опенкова, И.В. Шапошникова, Л.М. Габдрахманов, А.В. Куроедов, А.В. Селезнев, А.Е. Заргарян.*
Препериметрическая глаукома 89
- Е.Н. Иомдина, Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, Ю.И. Гаврилова.*
Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии 96
- А.Ж. Фурсова, Ю.А. Гамза, М.Ю. Зубкова, А.С. Дербенева, О.Б. Доронина, К.С. Доронина, Н.В. Булатова, А.С. Бельгибаев.*
Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний 104

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, E.K. Eliseeva.*
Ophthalmological aspects of coronavirus infections 7

CLINICAL STUDIES

- N.V. Balatskaya, I.A. Filatova, G.P. Zakharova, I.G. Kulikova, V.O. Denisyuk, I.M. Mohammad.*
Clinical significance of detecting organ-specific sensitization in patients with long-term chronic posttraumatic uveitis ... 15
- E.V. Bobykin, V.Y. Krokhaev, R.V. Buslaev, O.V. Morozova.*
Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice 21
- L.A. Katargina, E.V. Denisova, B. Ibaid N.A., M.A. Khrabrova.*
Ahmed valve implantation results in children with uveitic glaucoma 30
- M.O. Kirillova, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, A.N. Zhuravleva.*
Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy 35
- V.V. Neroev, M.V. Ryabina, A.P. Sarygina.*
Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) information content in the diagnosis of type 1 choroidal neovascularization combined with pigment epithelium detachment 42
- S.V. Saakyan, O.A. Ivanova, S.S. Tadevosyan, A.Yu. Tsygankov, L.V. Olkhova, T.L. Ushakova, V.G. Polyakov.*
Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers 47
- A.A. Sergienko, A.V. Malyshev, A.S. Apostolova.*
A comparative analysis of clinical and morphological features of retinal detachment in pediatric and adult practice 56
- G.V. Sorokoletov, E.R. Tumanyan, A.N. Bessarabov, M.A. Soboleva.*
Explantation of domestic models of posterior chamber phakic intraocular lenses in the development of subcapsular cataract in highly myopic patients: clinical features 61

- L.S. Khamraeva, L.Yu. Bobokha, L.A. Katargina.*
Eye hydrodynamics indicators in children with congenital cataract, aphakia and pseudophakia 65

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- P.M. Maharramov, M.H. Guliyeva.*
The variability of the microbial profile of corneal ulcers 69

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- N.L. Leparskaya, I.P. Khoroshilova-Maslova, A.S. Voronin.*
Phacoanaphylactic endophthalmitis as sympathetic ophthalmia after corneoscleral injury. A clinical case 74

REVIEWS

- M.E. Weener, D.S. Atarshchikov, V.V. Kadyshev, I.V. Zolnikova, A.M. Demchinsky, D. Barh, L.M. Balashova, J.M. Salmasi.*
Pathophysiological features of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa 80
- N.A. Bakunina, E.Y. Openkova, I.V. Shaposhnikova, L.M. Gabdrakhmanov, A.V. Kuroyedov, A.V. Seleznev, H.Y. Zargaryan.*
Preperimetric glaucoma 89
- E.N. Iomdina, E.P. Tarutta, G.A. Markosian, J.I. Gavrilova.*
Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia 96
- A.Zh. Fursova, Y.A. Gamza, M.Yu. Zubkova, A.S. Derbeneva, O.B. Doronina, K.S. Doronina, N.V. Bulatova, A.S. Belgibaeva.*
Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases 104

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>



Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, Е.К. Елисеева¹✉

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить к заболеваниям органа зрения. Помимо респираторного пути передачи этой инфекции, существует риск передачи вируса через слизистую оболочку глаза. В статье обобщены сведения о разновидностях коронавирусов, поражающих человека, и структуре SARS-CoV-2. Представлены данные литературы о возможностях молекулярной диагностики коронавирусной инфекции, определении вида коронавируса, типа клинического материала и времени обнаружения вируса, а также о взаимосвязи SARS-CoV-2 с конъюнктивитом. С помощью молекулярных тестов слезы или мазка с конъюнктивы проводится объективное исследование для диагностики коронавирусной инфекции независимо от симптомов поражения глаза. Наибольшей информативностью обладает метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК в раннем периоде заболевания (в течение 9 дней). Наличие SARS-CoV-2 в слезной жидкости и мазках с конъюнктивы указывает на необходимость соблюдения мер по предупреждению проникновения вируса через глазную поверхность и использования защитных очков в качестве профилактики заражения. С учетом возможности появления побочных эффектов со стороны органа зрения больным COVID-19 с нарушением зрения после проведения этиотропной и патогенетической терапии рекомендовано обследование у офтальмолога.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирус; конъюнктивит; слеза; мазок с конъюнктивы; метод полимеразной цепной реакции; побочный эффект терапии

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 7-14. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>

Ophthalmological aspects in coronavirus infections

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Elena K. Eliseeva¹✉

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
eliseevaek@ya.ru

The novel coronavirus infection (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus, may lead to ocular diseases besides affecting the respiratory system. Coronavirus infection may be transmitted not only through the respiratory system but also through the conjunctiva. The review article summarizes the data on the origin and variants of coronaviruses that infect humans, as well as on SARS-CoV-2 structures. Literature data on prospects of molecular diagnostics of the disease, coronavirus type detection methods, clinical sample types and duration of the disease before it is diagnosed are discussed. The data on the relationship between the coronavirus infection and conjunctivitis are given. Molecular tests of the tear and conjunctival swabs were used to diagnose the coronavirus infection independently of whether symptoms of ocular disorders were present. The real-time reverse-transcription of RNA polymerase chain reaction (PCR) was the most informative method for diagnosis of SARS-CoV-2 in the early stage of COVID-19 (until the 9th day). The presence of SARS-CoV-2 in the tear fluid and conjunctival swabs

indicates the need for safety measures to prevent virus transmission through the ocular surface, including protective goggles to be worn by healthcare workers. Since side effects in the eye may appear, COVID-19 patients with visual impairment who received etiotropic or pathogenetic treatment are advised to consult an ophthalmologist.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; coronavirus; conjunctivitis; tear; conjunctival swab; polymerase chain reaction; side effect of therapy

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., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 7-14 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>

Заболевание новой коронавирусной инфекцией впервые зарегистрировано в декабре 2019 г. в китайском г. Ухане. 30 января 2020 г. генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Аданом Гебрейесус признал вспышку коронавирусной инфекции в Китае чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1]. По информации университета Хопкинса, 1 октября 2020 г. с момента начала пандемии в мире зарегистрировано 34 млн случаев заболевания, из них более 1 млн человек скончались.

Первым врачом, сообщившим в конце декабря 2019 г. о вспышке тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), вызванного коронавирусной инфекцией, был офтальмолог Lin Wenliang из г. Уханя. Вскоре после этого он оказался инфицированным SARS-CoV-2, заразившись при обследовании пациента с глаукомой, и впоследствии скончался от пневмонии, успев проинформировать коллег о грядущей опасности распространения нового вируса. Через несколько месяцев целый ряд исследований подтвердил предсимптомный и асимптомный пути передачи SARS-CoV-2. Robert Redfield, директор Центра по контролю и профилактике заболеваний в США (Center for Disease Control and Prevention) отметил, что у 25 % лиц, зараженных коронавирусной инфекцией и имеющих положительный тест на COVID-19, отсутствуют симптомы заболевания. Следовательно, вероятность заразиться SARS-CoV-2 во время офтальмологического приема очень высока, что требует от специалистов знаний симптомов коронавирусной инфекции для предупреждения передачи вируса от одного лица к другому. В литературе представлены случаи манифестации коронавирусной инфекции внелегочными проявлениями, включая конъюнктивит, и это указывает на возможность передачи вируса аэрозольным путем при контакте с конъюнктивальной поверхностью [2].

Возбудитель SARS-CoV-2. В настоящее время известно, что возбудитель болезни COVID-19 относится к бетакоронавирусам (вид BCoV) и носит название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) или коронавирус, вызывающий ТОРС [3]. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактными путями, а входными воротами возбудителя преимущественно являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.

Коронавирусы — это большая группа вирусов, поражающих различные виды животных, но в первую очередь летучих мышей и птиц. Некоторые из них (human coronaviruses — HCoV) вызывают заболевания у человека. Всего на текущий момент известно 7 видов коронавируса, которые способны инфицировать человека: *Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63* (α-коронавирусы), *Betacoronavirus 1 — OC43*, *Human coronavirus HKU1*, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* MERS-CoV (линия C), *Severe Acute*

Respiratory Syndrome-related coronavirus SARS-CoV (линия B) и SARS-CoV-2 (линия B) — COVID-19 (β-коронавирусы) [4]. Особенностью коронавирусов, циркулирующих в природе, является их способность преодолевать межвидовые различия и становиться весьма патогенными для человека, вызывая тяжелые инфекции дыхательной и других систем, как это было в случаях с вирусами SARS-CoV (SARS-CoV-1) и MERS-CoV [5]. В 2003 г. после первой вспышки атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-1, Y. Guan и соавт. [6] при обследовании диких животных, продаваемых на рынках Китая, и работников, контактирующих с ними, обнаружили коронавирус, РНК которого незначительно отличалась от РНК SARS-CoV-1. По результатам этого исследования авторы предположили возможность развития эпидемии новой коронавирусной инфекции, близкой к SARS-CoV-1, у людей. Вирус SARS-CoV-2 так же, как и SARS-CoV-1, проникает в клетки человека через рецептор для ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [7]. У человека ACE2 экспрессируется большинством органов и тканей, и наиболее уязвимыми к вирусу SARS-CoV-2 являются легкие и нижние отделы дыхательных путей, сердце, почки, кишечник, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло).

Геном коронавируса самый крупный среди РНК-вирусов, насчитывает от 26 до 32 тыс. нуклеотидов. В составе РНК SARS-CoV-2 находится информация о неструктурных белках, участвующих в процессе воспроизведения вируса (66 %), остальную часть составляют гены, кодирующие структурные белки. К ним относятся спайк (S), мембранные (M), оболочечные (E) протеины и единственный внутренний протеин неуклеокапсид (N), способствующий вирусной репликации [4, 8]. Для проникновения внутрь клетки SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, использует S-белок или белок-«шип», благодаря которому вирус проникает внутрь клетки. S-белок состоит из двух субъединиц, одна из которых (S1) связывается с рецепторами клеточной мембраны (ACE2), вторая субъединица (S2) отвечает за пенетрацию клетки-хозяина, происходящую путем слияния двух оболочек.

С помощью методов высокопроизводительного секвенирования и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией вирусной РНК установлено наибольшее сходство SARS-CoV-2 с двумя SARS-подобными вирусами летучих мышей bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZC21, выделенных в 2018 г. в провинции Чжоушань (Восточный Китай). При сравнении результатов полного секвенирования геномов коронавирусов обнаружена идентичность вирусов SARS-CoV-2 и bBCoV (96,2 %), что является лабораторным подтверждением передачи инфекции от летучих мышей. Однако при сравнении геномов SARS-CoV и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV сходство оказалось менее выраженным (79 и 50 % соответственно). Поэтому

имеющиеся данные подтверждают, что летучие мыши являются природным резервуаром SARS-CoV-2. По мнению W. Ji и соавт. [9], змеи также могут служить источником SARS-CoV-2, но эта гипотеза вызвала широкий круг вопросов. Ряд авторов отмечают необходимость дальнейших исследований для выявления животных, являющихся промежуточным звеном в цепочке зоонозной передачи вируса от летучих мышей к человеку [10].

Молекулярная диагностика коронавирусной инфекции. Анализ клинического материала у пациентов с новой вирусной инфекцией имеет существенное значение для подтверждения диагноза. Согласно традиционной гипотезе Коха, выделение вируса является золотым стандартом в лабораторной диагностике. X. Chen и соавт. [10], обобщив данные литературы, представили результаты различных исследований, основанных на определении вида коронавирусной инфекции, метода обнаружения, типа материала и времени обнаружения вируса (сутки от начала заболевания), а также показали возможность взаимосвязи коронавируса с конъюнктивитом (табл. 1).

В настоящее время основным лабораторным тестом при COVID-19 является метод обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией синтезированных фрагментов ДНК методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Другие методы, включающие иммуноферментный анализ (метод ELISA) и секвенирование ДНК, также признаны информативными в диагностике коронавирусной инфекции [11].

Исследование мазков с конъюнктивы методом ОТ-ПЦР нашло наиболее широкое применение для подтверждения офтальмосимптоматики у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. Однако положительные результаты молекулярной диагностики коронавируса в слезе могут иметь низкую информативность. Обнаружено, что частота выявле-

ния вируса в трахеальном аспирате значительно выше, чем в назофарингеальном мазке и образцах слюны. Это означает, что концентрация вируса и фракции вирусных геномов в различных частях организма человека не одинаковы. Так, концентрация вируса в слезной жидкости значительно ниже, чем в мазках со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. L. Chen и соавт. [17] установили, что уровень вирусной РНК в образцах с конъюнктивы значительно ниже, чем в материале из респираторного тракта. При определении РНК коронавируса методом ПЦР в мазках со слизистой ротоглотки тест оказался положительным приблизительно в 30 % случаев, а при исследовании слезы процент был наиболее низким. Трудности в диагностике SARS-CoV-2 в офтальмологической практике, вероятно, связаны с низким содержанием вируса в образцах с глазной поверхности и наименьшим объемом взятого материала.

В исследовании W. Chan и соавт. в 2004 г. результаты ПЦР-анализа слезной жидкости и соскоба с конъюнктивы у 20 пациентов с SARS-CoV не подтвердили наличие вируса в указанных образцах [18]. По мнению авторов, нельзя достоверно исключить присутствие вируса в исследуемых образцах с глазной поверхности с учетом возможности ложноположительного теста, поэтому мазок или соскоб с конъюнктивы не является подходящим для подтверждения диагноза коронавирусной инфекции. В другой публикации анализируются данные ПЦР слезы у 36 человек с подозрением на коронавирусную инфекцию, из них у 8 пациентов достоверно обнаружен SARS-CoV с помощью серологического исследования крови и лишь у 3 (37,5 %) больных регистрировался положительный тест на коронавирус в слезной жидкости [12]. Авторы подчеркивают наибольшую информативность ПЦР-анализа слезы в раннем периоде заболевания (в течение 9 дней) и возможность использования этого метода в офтальмологической практике [12].

Таблица 1. Методики определения коронавирусной инфекции
Table 1. Methods for determining coronavirus infection

Вид коронавируса Type of coronavirus	Лабораторный метод исследования Laboratory diagnostic test	Материал для исследования Research material	Время обнаружения Detection time	Конъюнктивит Conjunctivitis
SARS-CoV	ELISA	Слеза (мазок с конъюнктивы) [11] Сыворотка крови A tear (smear from the conjunctiva) [11] Blood serum	7–10-е сутки 7–10 days	Отсутствие симптомов, результаты ОТ-ПЦР и ELISA слезы — положительные The absence of symptoms, positive results of tear RT-PCR and ELISA tests
	ПЦР PCR	Слеза (мазок с конъюнктивы) [12] A tear (smear from the conjunctiva) [12]	12-е сутки 12 days	
	ОТ-ПЦР RT-PCR	Сыворотка крови [13], отделяемое слизистой дыхательных путей, моча, кал Blood serum, respiratory tract mucosal discharge, urine, fecal	На второй неделе In the second week	
SARS-CoV-2	ОТ-ПЦР RT-PCR	Бронхоальвеолярный лаваж, слюна [14], мазок с конъюнктивы [15] Bronchoalveolar lavage, saliva [14], smear from the conjunctiva [15]	5–7-е сутки 5–7 days	Наличие симптомов, результаты ОТ-ПЦР мазка с конъюнктивы — положительные у небольшого числа пациентов The presence of symptoms, the results of RT-PCR smear from the conjunctiva are positive in a small number of patients
	ОТ-ПЦР RT-PCR	Отделяемое слизистой верхних дыхательных путей (мазок из носоглотки и ротоглотки) [16] Discharge of the upper respiratory tract mucosa (smear from the nasopharynx and oropharynx) [16] Сыворотка крови Blood serum	4-е сутки 4 days 11-е сутки 11 days	
		ELISA	Сыворотка крови [11] Blood serum [11]	
	Секвенирование генома Genome sequencing	Сыворотка крови Blood serum		

Для повышения чувствительности методов молекулярной диагностики разрабатывается ряд лабораторных технологий. Метод моноклональных антител, заключающийся в использовании специфических антител для распознавания вируса в слезе и крови, считается информативным для идентификации SARS-CoV-2-связанных антигенов [11, 14]. Имеются сведения о диагностической ценности технологии реакции петлевой изотермической амплификации ДНК [19]. В связи с этим благодаря молекулярным тестам слезной жидкости или мазка с конъюнктивы появится возможность объективного и точного исследования для диагностики коронавирусной инфекции независимо от симптомов поражения глаза.

Клинические симптомы поражения глаз при коронавирусной инфекции. Анализируя зарубежные и отечественные публикации, посвященные поражению глаз при коронавирусной инфекции, можно выделить две группы офтальмологических проявлений при COVID-19. Первая группа включает непосредственно симптомы поражения глаз вирусом SARS-CoV-2, вторая группа — глазные проявления, возникшие в результате лечения пневмонии и ТОРС.

Экспериментальные исследования позволили установить, что SARS-CoV-2 может являться причиной инфекционных поражений глаз у животных, таких как конъюнктивит, передний увеит, ретинит и неврит зрительного нерва [20]. Коронавирусы у мышей способны поражать глиальные клетки, астроциты, олигодендроциты и микроглию сетчатки [4].

Нейротропные штаммы мышинных коронавирусов используют для моделирования вирусиндуцированной дегенерации сетчатки и невритов зрительного нерва в эксперименте *in vivo* [21–23]. Однако имеется небольшое число сообщений о поражении глаз у людей, инфицированных SARS-CoV-2, несмотря на обнаружение вируса в слезе заболевших с помощью метода ПЦР (табл. 2) [10].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота возникновения конъюнктивитов у пациентов с COVID-19 варьирует от 0,8 до 4,8 % [24–26]. Манифестирующие офтальмологические проявления SARS-CoV-2 в виде конъюнктивитов включают гиперемию конъюнктивы, повышенную чувствительность к свету, слезотечение, чувство инородного тела в глазу и хемоз. Р. Wu и соавт. [27] наблюдали эти симптомы наиболее часто у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Причем выделение вируса в слезной жидкости отмечалось в ранней фазе заболевания, как и у пациентов с SARS [12]. Несмотря на то, что положительный результат теста на SARS-CoV-2 в слезе чаще обнаруживается у пациентов с вирусными конъюнктивитами, в ряде исследований представлены случаи выявления РНК коронавируса у пациентов без признаков воспалительного поражения глаз [15, 25].

В 2003 г. было отмечено, что у больных атипичной пневмонией не диагностировались глазные проявления вирусной инфекции. При этом по данным клинических исследований установлено, что слезная жидкость и отделяемое

Таблица 2. Клинические данные о поражении глаз при COVID-19 [10]
Table 2. Clinical data on eye damage in COVID-19 [10]

Источник Reference	Число случаев с COVID-19 (подтвержденные/ предполагаемые) Number of COVID-19 cases (confirmed/suspected)	Число пациентов с конъюнктивитом Number of patients with conjunctivitis	Результат теста на SARS- CoV-2 в слезе и/или мазке с конъюнктивы The result of the test for SARS-CoV-2 in tears and/or conjunctival smear	Время обнаружения SARS-CoV-2 (сутки от начала заболевания) Time of SARS-CoV-2 detection (day from the beginning of the disease)
Y. Zhou и соавт. [15]	67 (64/3)	1	2 случая, вероятно (+), у пациентов с конъюнктивитом (-) 2 cases likely (+), in patients with conjunctivitis (-)	Нет данных No data available
X. Zhang и соавт. [26]	102 (72/30)	2	1 случай (+) 1 case (+)	3-и сутки при CoV (+) 3 days with CoV (+)
J. Xia и соавт. [25]	30 (30/0)	1	1 случай (+) 1 case (+)	2-5-е сутки (два теста у одного пациента) 2-5 days (two tests in one patient)
P. Wu и соавт. [27]	38 (38/0)	12	2 случая (+) 2 cases (+)	Нет данных No data available
L. Chen и соавт. [17]	1 (1/0)	1	1 случай (+) 1 case (+)	13, 14 и 17-е сутки при CoV (+) и 19-е сутки при CoV (-) 13, 14 and 17 days at CoV (+) and 19 days at CoV(-)
M. Cheema и соавт. [28]	1 (1/0)	1	1 случай слабopоложительный 1 the case is weakly positive	Забор материала — 5-е сутки, тест — 7-е сутки Material collection — 5 days, test — 7 days
H. Xie и соавт. [29]	33 (33/0)	0	2 случая (+) 2 cases (+)	1 случай — 4-е сутки, 1 случай — 5-е сутки 1 case — 4 days, 1 case — 5 days
J. Li и соавт. [30]	2 (2/0)	2	2 случая (+) 2 cases (+)	1 случай (+) — 1-е сутки, 1 случай — 4-е сутки 1 case (+) — 1 day, 1 case — 4 days

Примечание. (+) — положительный результат теста на SARS-CoV-2, (-) — отрицательный результат теста на SARS-CoV-2.

Note. (+) — positive test result for SARS-CoV-2, (-) — negative test result for SARS-CoV-2.

из конъюнктивальной полости могут быть контагиозными и вследствие проведения рутинных, зачастую контактных методов исследования офтальмологи становятся уязвимыми перед коронавирусной инфекцией [12, 31]. W. Chan и соавт. [18] указывают, что в 2003–2004 гг. при повторных вспышках атипичной пневмонии планировалось проведение превентивных мер для офтальмологов. После локальной вспышки коронавируса в 2013 г. также отсутствовала информация о наличии офтальмосимптоматики у заболевших, в то время как результаты экспериментальных исследований у животных показали наличие воспалительных поражений глаз [32, 33].

В 2019 г. при обследовании 1099 пациентов с коронавирусной инфекцией в Китае изменения конъюнктивы были выявлены лишь у 9 пациентов (0,8 % случаев) [24]. P. Wu и соавт. [27] обнаружили глазные проявления, включая отек и гиперемию конъюнктивы, слезотечение у 12 (31,6 %) из 38 пациентов с COVID-19. Дальнейшее исследование показало, что у этих пациентов чаще определяются более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови [27]. Имеется сообщение о конъюнктивите как о первичном симптоме SARS-CoV-2 [30]. J. Xia и соавт. [25], I. Seah Yu Jun и соавт. [34] при исследовании слезной жидкости и мазка с конъюнктивы методом ПЦР у пациентов с диагнозом COVID-19 не обнаружили наличия коронавируса. По мнению авторов, вероятно, это связано с эффектом проводимой противовирусной терапии [25, 34]. Однако отсутствие вируса не исключает риска передачи инфекции через слизистые оболочки глаза, поскольку существуют аэрозольный и контактный пути передачи [35].

В трех исследованиях, проведенных в Китае, оценивали наличие РНК коронавируса SARS-CoV в мазках с конъюнктивы и слезной жидкости у лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией. В одном исследовании, проведенном в историческом центре страны – г. Ханчжоу, авторы проанализировали образцы слезы у 30 больных, и лишь у одного пациента, страдающего конъюнктивитом, тест оказался положительным [25]. Другие исследователи, из г. Уханя, выявили конъюнктивит у 2 (2,78 %) из 72 больных с коронавирусной инфекцией, и только у одного из них был обнаружен SARS-CoV в отделяемом с конъюнктивы [26]. В третьем исследовании было включено 67 пациентов с COVID-19 без офтальмологических симптомов, из них у одного пациента ПЦР-тест мазка с конъюнктивы оказался положительным, у двух пациентов тест показал сомнительный результат. Лишь у одного пациента с COVID-19 заболевание манифестировало конъюнктивитом, однако в отделяемом секрете с глазной поверхности SARS-CoV-2 не обнаружили. Авторы предполагают, что вероятность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 через конъюнктиву чрезмерно низкая. Следует принимать во внимание небольшое число обследованных пациентов с коронавирусной инфекцией, поэтому необходимо дальнейшее изучение патологического воздействия SARS-CoV-2 на глаза [15].

В настоящее время результаты исследований показывают, что SARS-CoV-2 является причиной осложнений со стороны органа зрения. Офтальмологические симптомы могут появляться до начала респираторных проявлений. Лабораторные тесты на выявление РНК SARS-CoV-2 считаются наиболее информативными в ранний период заболевания. Несмотря на то, что в литературе отсутствуют сведения о сравнительной оценке исходов COVID-19 у пациентов, заразившихся путем передачи коронавирусной инфекции через глаза и респираторный тракт, имеющиеся клинические данные показали полное исчезновение симптомов

конъюнктивита после локальной противовирусной терапии. X. Chen и соавт. [10] считают, что пациенты, инфицированные через слизистую оболочку глаза, могут выздоравливать быстрее и исход заболевания у них более благоприятный, чем у пациентов, заболевших вследствие попадания вируса SARS-CoV-2 в дыхательные пути. Кроме того, у пациентов с воспалительной патологией заднего отрезка глаза неясной этиологии рекомендуют проводить скрининг на вирусную инфекцию.

Вторая группа глазных проявлений включает осложнения со стороны органа зрения, возникшие в результате лечения COVID-19.

Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению коронавирусной инфекции (COVID-19), схема этиотропной терапии включает гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), фавипиравир, препараты интерферон-альфа, а также ремдесивир, умифеновир [36].

Гидроксихлорохин – препарат, получивший широкое применение для лечения малярии, некоторых протозойных инфекций и системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка). Результаты 10 клинических исследований в период текущей пандемии показали высокую эффективность гидроксихлорохина в отношении вируса SARS [37, 38]. В настоящее время для лечения COVID-19 используют следующую схему дозирования гидроксихлорохина: 400 мг в 1-е сутки (200 мг 2 раза в сутки), далее 200 мг в сутки (100 мг 2 раза в сутки) в течение 6–8 дней.

Хинолиновые препараты (производные 4-аминохинолина) привлекли внимание офтальмологов еще в 1957 г., когда A. Cambiaggy [39] впервые описал случай ретинопатии как одного из признаков токсичности хлорохина у пациентки с системной красной волчанкой. Признаки токсичности зависят от разовой и кумулятивной доз, длительности применения препарата, лекарственного взаимодействия, возраста и общего состояния пациента, а также перенесенных заболеваний органа зрения [40]. По данным M. Marmog и соавт. [41], риск развития ретинопатии в течение 10 лет при использовании дозы гидроксихлорохина менее 5 мг/кг в день – минимальный.

Одним из самых ранних проявлений токсичности хлорохина и его производных является кератопатия, которая возникает в результате отложения солей препарата в эпителии роговицы, аналогичные отложения могут наблюдаться на поверхности хрусталика [42]. Как правило, изменения роговицы редко приводят к снижению зрения и полностью исчезают при отмене препарата. Однако у некоторых пациентов сохраняется фотофобия и эффект гало («радужное сияние») при взгляде на источник света.

В литературе имеются сообщения о поражении макулярной области на фоне приема производных 4-аминохинолина, которое проявляется нарушением пигментации в виде колец в зоне фовеа, с сохранением фовеолы, так называемой макулопатии по типу «бычий глаз» – кольцо депигментации, окруженное, в свою очередь, кольцом гипер- и депигментации. При тяжелых формах макулопатии возникает выраженная атрофия пигментного эпителия сетчатки с просвечиванием крупных хориоидальных сосудов. На более поздних стадиях этого заболевания наблюдается отложение пигмента на периферии сетчатки и сужение ретинальных сосудов. При таких формах гидроксихлорохиновой ретинопатии острота зрения, как правило, не превышает 0,1 [40]. Результаты некоторых исследований указывают на истончение сосудистой оболочки глаза в качестве предиктора токсической

ретинопатии [43, 44]. Ретинотоксичность гидроксихлорохина связывают с накоплением в ганглиозных и биполярных клетках, а также в глиальных клетках сетчатки — клетках Мюллера критического уровня липидных комплексов, что приводит к повреждению ДНК клетки с последующим некрозом [40, 45, 46].

В период терапии гидроксихлорохином у пациентов отмечены признаки нарушения аккомодации и конвергенции, которые являлись причиной диплопии и снижения зрительных функций [47].

Подчеркивается важная роль офтальмологического скрининга с использованием современных диагностических методов, таких как компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография, мультифокальная электроретинография (мфЭРГ), аутофлюоресценция глазного дна у пациентов с риском развития токсической макулопатии на фоне употребления гидроксихлорохина [41, 48].

Препарат Барicitиниб (противоревматическое средство), селективный и обратимый ингибитор янускиназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) нашел применение при средне-тяжелых пневмониях и был включен в исследование лекарственной терапии COVID-19. В инструкции к препарату отсутствует описание побочных эффектов со стороны органа зрения, однако отмечается возможность обострения вирусных заболеваний, например простого герпеса. В исследовании S. Hecquet и соавт. [49] имеются данные о появлении офтальмосимптоматики у пациентов, получавших ингибитор JAK. Средняя продолжительность приема препарата составляла 13,2 мес. У 4 из 41 обследованного пациента авторы обнаружили склерит, у 3 пациентов — увеит и у 2 больных — краевой язвенный кератит.

В качестве патогенетической терапии COVID-19 используется препарат Тоцилизумаб (Сарилумаб), представляющий собой ингибитор интерлейкина-6. Среди побочных эффектов препарата выделяют конъюнктивит и возможность активации системных аутоиммунных (в частности, ревматических) процессов, туберкулеза, простого герпеса [50].

Следует отметить, что при COVID-19 в качестве жаропонижающих средств используют ненаркотические анальгетики, например парацетамол, и рекомендуют избегать нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Имеются сообщения о том, что передозировка НПВС вызывает симптомы поражения органа зрения в виде хроматопсии, гиперемии конъюнктивы, спазма ретинальных артерий, ишемии сетчатки и зрительного нерва [51].

В настоящий момент для лечения коронавирусной инфекции широко применяют антибактериальные средства, некоторые из них обладают свойствами офтальмотоксичности. Например, в 80-е годы прошлого столетия у работников предприятий, производящих антибиотики, возникали аллергические реакции, спазм артериол и изменение вен конъюнктивы, замедление кровотока и внутрисосудистая агрегация тромбоцитов в конъюнктивальных сосудах. При офтальмоскопии глазного дна отмечались явления васкулиты, признаки оптического неврита [52–54]. Возможно, эти проявления были связаны с устаревшими санитарно-гигиеническими условиями труда на предприятиях, поскольку в последние годы отсутствуют сведения о токсичности антибиотиков на производстве.

В то же время остается актуальной проблема изучения токсичности антибиотиков в офтальмологии. Так, при длительном приеме левомицетина могут возникать центральные скотомы в результате токсического поражения зрительного нерва [55]. При проведении оценки токсичности антибиоти-

ков группы аминогликозидов и пенициллинов в эксперименте *in vitro* A. Lindsey и соавт. [55] пришли к заключению, что даже небольшая доза этих препаратов обладает нейротоксическими свойствами и снижает регенерацию клеток сетчатки.

До сих пор продолжается поиск эффективных препаратов для лечения больных COVID-19 с минимальным количеством осложнений, включая в том числе нарушения зрительных функций. Пациентам, получающим терапию в амбулаторных условиях или в стационаре, после реконвалесценции рекомендовано обследование у офтальмолога. Если в схему лечения пациента с коронавирусной инфекцией включены препараты с офтальмотоксическими свойствами и зарегистрирован низкий уровень сатурации и гипоксия с гиперкапнией, необходимо предложить больному самостоятельно оценивать свои зрительные функции. Большое значение приобретает сбор анамнестических данных, особенно о течении основного заболевания, видах и сроках терапии, а также детальная регистрация и оценка жалоб, связанных с поражением органа зрения. Во время биомикроскопии необходимо детальный осмотр переднего отрезка глаза, включая окрашивание поверхности роговицы метиленовым синим и осмотр в бескрасном свете для определения локализации помутнений роговицы или хрусталика. Для диагностики патологии сетчатки и зрительного нерва проводят комплексное обследование, включающее тест Амслера, функциональные исследования зрительного анализатора, ОКТ, определение цветовой и контрастной чувствительности, а также компьютерную периметрию. С целью исключения нарушений гемодинамики глаза и микрососудистых поражений дополнительно назначают цветное дуплексное сканирование орбитальных сосудов и ОКТ-ангиографию сетчатки.

При выявлении осложнений со стороны органа зрения на фоне лечения COVID-19 после объективного офтальмологического обследования доза препаратов подбирается индивидуально. В случае выявления помутнений роговицы и/или хрусталика при приеме гидроксихлорохина, следует решить вопрос об отмене препарата и назначении репаративной терапии (корнеопротекторов), препаратов искусственной слезы, в случае поражения хрусталика — мидриатиков, метаболических средств и антиоксидантов [56]. При патологических изменениях сетчатки и/или зрительного нерва возможно применение антиоксидантов, нейрометаболических средств, препаратов, улучшающих регенерацию тканей сетчатки [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы может приводить к заболеваниям органа зрения. Помимо респираторного пути передачи коронавирусной инфекции существует передача вируса через слизистую оболочку глаза. Кроме того, обнаружение SARS-CoV-2 в слезной жидкости и мазках с конъюнктивы методом ПЦР указывает на необходимость соблюдения мер по предупреждению проникновения вируса через глазную поверхность и использования защитных очков в качестве профилактики коронавирусной инфекции. С учетом возможности появления побочных эффектов со стороны органа зрения больным COVID-19 с нарушением зрения после проведения этиотропной и патогенетической терапии рекомендовано обследование у офтальмолога.

Литература/References

1. Прилуцкий А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 1: характеристика коронавируса, эпидемиологические особенности. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24 (1): 77–86. [Prilutskii A.S. Coronavirus disease 2019.

- Part 1: coronavirus characteristic, epidemiological features. Vestnik of hygiene and epidemiology. 2020; 24 (1): 77–86 (in Russian)].
2. *Kojevoda S., Canovic S., Pastar Z., et al.* Ophthalmic manifestations of novel coronaviruses: precautionary measures and diagnostic possibilities. Journal of global health. 2020; 10 (1): 1–4. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010340>
 3. *Шамшева О.В.* Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). Детские инфекции. 2020; 19 (1): 5–6. [*Shamsheva O.V.* New coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). Detskiye infektsii. 2020; (1): 5–6 (in Russian)].
 4. *Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н. и др.* Коронавирусная инфекция и офтальмология. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (3): 371–80. [*Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N., et al.* Coronavirus infection and ophthalmology. Kazan medical journal. 2020; 101 (3): 371–80 (in Russian)]. <http://dx.doi.org/10.17816/kmj2020-371>
 5. *Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко Н.Ю. и др.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (6): 7–16. [*Gusev E.I., Martynov M.Y., Boyko A.N., et al.* Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020; 120 (6): 7 (in Russian)]. <http://dx.doi.org/10.17116/jnevro20201200617>
 6. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003; 302 (5643): 276–8. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
 7. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 8. *Cui L., Wang H., Ji Y., et al.* The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. Journal of Virology. 2015; 89 (17): 9029–43. <https://doi.org/10.1128/JVI.01331-15>
 9. *Ji W., Wang W., Zhao X., et al.* Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. J. Med. Virol. 2020; 92 (4): 433–40. doi: 10.1002/jmv.25682
 10. *Chen X., Yu H., Mei T., et al.* SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? Br. J. Ophthalmol. 2020; 1–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316263>
 11. *Cui W., Geriletu, Gao W., Liu W.* Comparative study on specific antibody in tear and blood of SARS patients. Inner Mongolia Med. J. 2004; 36: 577–8.
 12. *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. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2004.054130>
 13. *Bermingham A., Heinen P., Iturriza-Gomara M., et al.* Laboratory diagnosis of SARS. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2004; 359: 1083–9. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1493>
 14. *Corman V.M., Landt O., Kaiser M., et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020 Jan 23; 25 (3): 2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
 15. *Zhou Y., Zeng Y., Tong Y., et al.* Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. MedRxiv. 2020; 2. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
 16. *Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. New Engl. J. Med. 2020; 382: 929–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>
 17. *Chen L., Liu M., Zhang Z., et al.* Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104: 748–51. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
 18. *Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S., et al.* Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88: 968–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
 19. *Huang W.E., Lim B., Hsu C.C., et al.* RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. Microb Biotechnol. 2020; 13: 950–6. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13586>
 20. *Chen Y., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J. Med. Virol. 2020; 92: 418–23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
 21. *Robbins S.G., Detrick B., Hooks J.J.* Retinopathy following intravitreal injection of mice with MHV strain JHM. Adv. Exp. Med. Biol. 1990; 276: 519–24. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_22
 22. *Hooks J.J., Percopo C., Wang Y., Detrick B.* Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. J. Immunol. 1993; 151: 3381–9.
 23. *Shindler K.S., Kenyon L.C., Dutt M., et al.* Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. J. Virol. 2008; 82 (17): 8882–6. <https://doi.org/10.1128/JVI.00920-08>
 24. *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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 25. *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. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
 26. *Zhang X., Chen X., Chen L., et al.* The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface: a single center cross-sectional study. MedRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>
 27. *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. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol>
 28. *Cheema M., Aghazadeh H., Nazari S., et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Canadian journal of ophthalmology. 2020; 55 (4): 125–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
 29. *Xie H.T., Jiang S.Y., Xu K.K., et al.* SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. Eye and Vision. 2020; 7: 1–3. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00189-0>
 30. *Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W.* Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104 (3): 297–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
 31. *Tong T.R., Lam B.H., Ng T.K., et al.* Conjunctiva-upper respiratory tract irrigation for early diagnosis of severe acute respiratory syndrome. J. Clin. Microbiol. 2003; 41: 5352. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.11.5352.2003>
 32. *Falzarano D., de Wit E., Feldmann F., et al.* Infection with MERS-CoV causes lethal pneumonia in the common marmoset. PLoS pathogens. 2014; 10 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004431>
 33. *Ranjan R., Ranjan S.* Ocular pathology: role of emerging viruses in the Asia-Pacific region — a review. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2014; 3 (5): 299–307. <https://doi.org/10.1097/apo.0000000000000021>
 34. *Jun I.S.Y., Anderson D.E., Kang A.E.Z., et al.* Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Ophthalmology. 2020; 127 (7): 977–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
 35. *Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В.* COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104. [*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>
 36. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 9 (26.10.2020). [Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ver. 9 (26.10.20) (in Russian)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
 37. *Marmor M.F.* COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: Is there ophthalmological concern? Am. Journ. of Ophthalmol. 2020; 213: A3–A4. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.028>
 38. *Devaux C.A., Rolain J.-M., Colson P., Raoult D.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int. J. Antimicrob. Agents 2020; 55 (5): 105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
 39. *Cambiaggi A.* Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. AMA. Arch. Ophthalmol. 1957; 57: 451–3. <https://doi.org/10.1001/archophth.1957.00930050463019>
 40. *Казарян А.А., Пономарёва Е.Н.* Глазные проявления токсического воздействия гидроксихлорохина. Часть I. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4: 96–100. [*Kazaryan A., Ponomareva E.* Ocular manifestations of toxic effects of hydroxychloroquine. Part I. Russian ophthalmological journal. 2011; 4: 96–100 (in Russian)].
 41. *Marmor M., Kellner U., Lai T.Y., Melles R.B., Mieler W.F.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology. 2016; 123 (6): 1386–94. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>
 42. *Ojeda A., Miers Granada G.R.* Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Revista Paraguaya de Reumatolog a. 2019; 5 (2): 63–9. <https://doi.org/10.18004/rpr/2019.05.02.63-69>
 43. *Будзинская М.В., Дуржинская М.Х.* Дифференциальная диагностика поражения сетчатки при токсическом воздействии гидроксихлорохина. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4): 265–71. [*Budzinskaya M.V., Durzhinskaya M.H.* Differential diagnosis of hydroxychloroquine-induced retinal damage. Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (4): 265–71 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042265>
 44. *Ahn S.J., Ryu S.J., Joung J.Y., Lee B.R.* Choroidal thinning associated with hydroxychloroquine retinopathy. Am. Journ. of Ophthalmol. 2017; 183: 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.02233>

45. Duncker G., Schmiederer M., Bredehorn T. Chloroquine induced lipidosis in the rat retina: a functional and morphological study. *Ophthalmologica*. 1995; 209 (2): 79–83. <https://doi.org/10.1159/000310585>
46. Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Analysis of the ABCR(ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131 (6): 761–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00838-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00838-8)
47. Муравьев В.У., Тургиева Э.П. Терапия антималярийными (аминохиноновыми) препаратами и безопасность органа зрения. Научно-практическая ревматология. 2002; 2: 14–7. [Mouraviev V.Yu., Turgieva E.P. Therapy by antimalaria (aminoquinoline) drugs and of ocular safety. *Rheumatology Science and Practice*. 2002; 40 (2): 3 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2002-70>]
48. Chen E., Brown D.M., Benz M.S., et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clinical Ophthalmology*. 2010; 4: 1151–8. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S14257>
49. Hecquet S., Rabie, M. B., Lepelley M., et al. FRI0153 ophthalmological adverse events under JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: case analysis of the European pharmacovigilance database. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78: 748. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.3811>
50. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (2): 201–10. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Usacheva Yu.V., et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (2): 201–10 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210>]
51. Fernández-Ferreiro A., Santiago-Varela M., Gil-Martínez M., et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. *Intern. Journal of Pharmaceutics*. 2015; 495 (2): 680–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.058>
52. Морозов В.В., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. Москва: МЕДпресс-информ. 2009. [Morozov V.V., Yakovlev A.A. *Pharmacotherapy of eye diseases*. Moscow: Medpress-inform. 2009 (in Russian)].
53. Краснова Т.В., Каников И.В. Ретинопатическое побочное действие лекарственных средств и меры профилактики. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004; 38: 202–5. [Krasnova T.V., Kanyukov I.V. Retinopathic accessory drug-induced action and measures of prevention. *Bulletin of the Orenburg state University*. 2004; 38: 202–5 (in Russian)].
54. Максимова Г.Г. Офтальмотоксические эффекты лекарственных препаратов. Офтальмология. Восточная Европа. 2012 (1): 77–86. [Maksimova G.G. Ophthalmotoxic effects of medicinal preparations. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2012; (1): 77–86 (in Russian)].
55. Lindsey A.E., Townes-Anderson E. Antibiotics reduce retinal cell survival in vitro. *Neurotoxicity research*. 2018; 33 (4): 781–9. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9826-6>
56. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарёва А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2020; 136 (4): 118–23. [Maychuk D.Yu., Atlas S.N., Loshkareva A.O. Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation). *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (4): 118–23 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604118>]

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование; Т.Н. Киселева — обработка материала, научное редактирование текста; Е.К. Елисеева — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — concept and design of the study, final editing; T.N. Kiseleva — data analysis, article editing; E.K. Eliseeva — data collection and analysis, article writing.

Поступила: 01.11.2020

Переработана: 05.11.2020

Принята к печати: 09.11.2020

Originally received: 01.11.2020

Final revision: 05.11.2020

Accepted: 09.11.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Дегагетская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник

отдела ультразвуковых исследований¹

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,

eliseevaek@ya.ru

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of the ultrasound

department¹

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher, ultrasound department¹

Contact information: Elena K. Eliseeva,

eliseevaek@ya.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-15-20>



Клиническое значение выявления органоспецифической сенсибилизации у пациентов с продолжительным течением хронического посттравматического увеита

Н.В. Балацкая, И.А. Филатова✉, Г.П. Захарова, И.Г. Куликова, В.О. Денисюк✉, И.М. Мохаммад

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

Цель — оценка клинической информативности выявления органоспецифической сенсибилизации при хроническом посттравматическом увеите (ХПТУ) на основании сопоставительного анализа данных скринингового теста — реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и гистологического исследования. **Материал и методы.** Обследовано 54 пациента в возрасте 17–82 лет с ХПТУ, которым было выполнено удаление глазного яблока методом энуклеации/эвисцерации. Для выявления органоспецифической сенсибилизации использовали скрининговый тест — РТМЛ в цельной крови с экстрактами антигенов роговицы, хрусталика и увеаретинальной ткани. Удаленные глаза подвергали гистологическому исследованию. **Результаты.** Положительный ответ в РТМЛ был выявлен у 35,2 % больных (19 глаз). Патоморфологические признаки иммунного воспаления обнаружены в 55,5 % случаев (30 глаз). В 23 (42,6 %) глазах морфологическая картина характеризовалась атрофическими, фиброзными и дистрофическими изменениями тканей. На основании данных сопоставительного анализа результатов РТМЛ и гистологического исследования показано, что в 16 (53,3 %) случаях из 30 морфологически подтвержденное иммунное воспаление сопровождалось сенсибилизацией к антигенам оболочек глаза. **Заключение.** В половине случаев продуктивное воспаление при ХПТУ, выявленное при гистологическом исследовании, ассоциировалось с развитием специфической сенсибилизации к антигенам тканей глаза. Этот результат представляется важным и должен приниматься во внимание при определении тактики ведения пациента (проведение целенаправленной диагностики и назначения иммуномодулирующей терапии). Отсутствие ответа в скрининговом тесте РТМЛ у пациентов с ХПТУ и интраокулярным воспалением, подтвержденным патоморфологическими признаками, позволяет предположить участие дополнительных механизмов воспалительного процесса, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: травма; воспаление; посттравматический увеит; симпатическая офтальмия; сенсибилизация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Балацкая Н.В., Филатова И.А., Захарова Г.П., Куликова И.Г., Денисюк В.О., Мохаммад И.М. Клиническое значение выявления органоспецифической сенсибилизации у пациентов с продолжительным течением хронического посттравматического увеита. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 15–20. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-15-20>

Clinical significance of detecting organ-specific sensitization in patients with long-term chronic posttraumatic uveitis

Natalia V. Balatskaya, Irina A. Filatova[✉], Galina P. Zakharova, Irina G. Kulikova, Viktoriya O. Denisuk[✉], Ihab M. Mohammad

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
filatova13@yandex.ru

Purpose: to assess the clinical significance of detecting organ-specific sensitization in chronic posttraumatic uveitis (CPTU) based on a comparative analysis of data from the leukocyte migration inhibition test (LMIT) and histological examination. **Materials and methods.** We examined 54 patients aged 17–82 with CPTU who underwent surgical removal of the eyeball (by enucleation/evisceration). To detect organ-specific sensitization, the LMIT in whole blood with extracts of corneal, lens, and uvearetinal tissue antigens was used. The eyes were subjected to histological examination after removal. **Results.** A positive response in LMIT was detected in 35.2 % of patients with CPTU. Pathomorphological signs of immune inflammation were found in 55.5 % of cases (30 eyes). In 23 eyes (42.6 %), the morphological picture was characterized by atrophic, fibrous and dystrophic changes in tissues. Based on the data from a comparative analysis of LMIT results and histological studies, we showed that in 16 cases out of 30 (53.3 %), morphologically confirmed immune inflammation was accompanied by sensitization to antigens of eye shells. **Conclusions.** In half of the cases, a productive inflammation, detected in CPTU during histological examination, was associated with the development of specific sensitization to eye tissue antigens. This result is important and should be considered when choosing how the patient should be managed, including targeted diagnostics and immunotropic therapy. The negative organ-specific response of LMIT in patients with chronic CPTU and intraocular inflammation confirmed by pathomorphological signs suggests a possible involvement of additional mechanisms of the inflammatory process, which requires further research. **Keywords:** uveitis; glaucoma; children; Ahmed glaucoma valve; trabeculectomy

Keywords: trauma; inflammation; post-traumatic uveitis; sympathetic ophthalmia; sensitization

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: Balatskaya N.V., Filatova I.A., Zakharova G.P., Kulikova I.G., Denisuk V.O., Mohammad I.M. Clinical significance of detecting organ-specific sensitization in patients with long-term chronic posttraumatic uveitis. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 15–20 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-15-20>

Травма глаза является одной из ведущих причин монокулярной слепоты во всем мире и в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в структуре причин первичной инвалидизации по зрению [1–3]. Удаление глаза (энуклеация и эвисцерация) составляют от 1 до 4 % среди всех офтальмологических операций, а как следствие тяжелой травматической патологии и воспалительных процессов — 6,5–26,3 % [2, 3].

Наиболее частым воспалительным осложнением проникающей травмы органа зрения является посттравматический увеит (ПТУ), течение которого нередко принимает хронический характер (до 40 % случаев) и может привести к удалению глаза в связи с угрозой развития симпатической офтальмии (СО) — заболевания, являющегося в настоящее время редким, но не исчезающим [4–6]. По данным подтвержденных исследований, частота СО после проникающих ранений глазного яблока составляет 0,2–0,4 %, а после внутриглазной хирургии — 0,01–0,06 % [5, 6]. В целях профилактики возникновения СО удаляется до 5–10 % травмированных глаз [1]. В этом случае приоритетной диагностической значимостью обладают патоморфологические исследования травмированного глаза.

Как известно, важную роль в патогенезе хронического ПТУ (ХПТУ) и СО играют аутоиммунные (АИ) реакции:

формирование системной сенсibilизации к антигенам ткани сетчатки (арестину, интерфоторецепторному белку, альфа-фодрину) [1, 7–9].

В настоящее время в офтальмологии для выявления тканеспецифической сенсibilизации к интраокулярным аутоантигенам используется скрининговый тест — постановка реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [1, 10, 11]. Метод используется как в эксперименте, так и в клинике с целью выявления аутоиммунного компонента или подтверждения аутоиммунной природы заболевания глаз.

Известно, что при ХПТУ на любых сроках давности существует угроза возникновения СО и целый ряд провоцирующих факторов может инициировать новый виток иммунного воспаления, которое, запустившись, способно привести к возникновению гранулематозного увеита [12–16]. Не исключается и возможность развития симпатического воспаления на протяжении достаточно длительного времени после хирургических вмешательств [1, 16, 17].

Следует отметить, что целенаправленного изучения с использованием сопоставительного анализа данных патогистологического исследования и скринингового теста РТМЛ при ХПТУ в отдаленные сроки после травм и операций не проводилось. Клиническая информативность выявления органоспецифической сенсibilизации у

пациентов с продолжительным течением ХПТУ остается неопределенной.

ЦЕЛЬ работы — оценка клинической информативности выявления органоспецифической сенсибилизации при ХПТУ на основании сопоставительного анализа данных РТМЛ и патогистологического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 54 пациента в возрасте 17–82 лет с продолжительным течением ХПТУ (срок давности после травм или офтальмохирургических вмешательств — от 1 года до 12 лет), находившихся на хирургическом лечении в отделе пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, где им было выполнено удаление глазного яблока методом энуклеации/эвисцерации.

Пациенты были распределены на две группы: I группу, с исходом травмы, составили 36 больных, во II группу, с осложнениями вследствие офтальмохирургических вмешательств (витреоретинальной и противоглаукомной хирургии), вошли 18 пациентов.

Комплексное диагностическое обследование обоих глаз с анализом клинических данных включало ультразвуковое исследование, поскольку в исходе травмы довольно часто оптические среды были непрозрачными.

После травмы 19 (35,1 %) из 54 пациентов ввиду рецидивирующего увеита получали системную и местную противовоспалительную терапию; 6 из них проходили лечение неоднократно. В послеоперационном периоде всем пациентам проводили курс лечения антибиотиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Материалом иммунологического исследования служили пробы цельной крови, взятой из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9:00 до 10:00 ч) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette® с антикоагулянтом КЗЕДАТА.

Системный клеточный иммунный ответ на окулярные антигены (роговицы, хрусталика, увеаретинальной ткани), отражающий аутоенсибилизацию, оценивали с помощью скринингового теста — постановки РТМЛ. Использовали метод микромодификации постановки РТМЛ в 96-луночных микропланшетах [6, 10, 16]. В качестве антигенов применяли экстракты тканей роговицы, хрусталика и увеаретинальной ткани [10]. Питательная среда RPMI-1640 (Sigma) без антигена служила отрицательным контролем. Количественный учет результатов РТМЛ проводили на сканере Epson Perfection V 700 Photo с помощью компьютерной программы (ЗАО «Токад»). Реакцию оценивали по расчетному индексу миграции (ИМ) — соотношению площадей миграции лейкоцитов в опыте (реакция с антигеном) и контроле (без антигена). Исходя из ранее накопленных данных [10, 17], при оценке результатов за норму принимали интервал ИМ от 0,80 до 1,20; показатели ниже 0,80 расценивали как торможение миграции лейкоцитов, выше 1,20 — как стимуляцию миграции лейкоцитов. Оба типа ответа считали положительной реакцией, отражавшей системную аутоенсибилизацию больного.

Материал всех удаленных глаз отправлялся на гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения травмированного глаза пациентов перед энуклеацией в 88,9 % была равна 0 (ноль), в 11,1 % — *pr. l. incertae*.

Все пациенты предъявляли жалобы на покраснение, боли периодического или постоянного характера, а также на косметический дефект травмированного глаза (деформацию, изменение размера и воспаление), что послужило поводом к удалению травмированного глаза. Субатрофия и ПТУ разной степени выраженности отмечены в 77,8 % ($n = 42$); в 22,2 % ($n = 12$) на фоне относительно спокойной клинической симптоматики у пациентов имелся косметический дефект (преимущественно роговицы: грубые рубцы, помутнения, бельма), а также жалобы на периодические боли и дискомфорт травмированного глаза. На основании клинических данных (покраснение глаза, болезненность, неоваскуляризация, частые рецидивы) в 30 (55,5 %) случаях: 18 глаз в I группе и 12 во II группе — диагностирован ПТУ с риском развития СО. Симпатический увеит зафиксирован у одного (1,9 %) пациента. Посттравматическая болящая глаукома выявлена в 11,1 %.

Субатрофия отмечена в 42 (77,8 %) случаях: I степени — в 14,2 %, II степени — в 76,9 %, III степени — в 8,9 % от общего числа удалений.

Анализ результатов РТМЛ обнаружил в целом положительный ответ у 19 (35,2 %) из 54 пациентов. Сенсибилизация к увеаретинальной ткани и роговице отмечалась с одинаковой частотой — в 18,5 % случаев; к хрусталику значительно реже — в 7,4 % (рис. 1). В I группе клеточный АИ ответ выявлен более чем в трети случаев — в 30,5 % ($n = 11$), во II группе — у 44,4 % ($n = 8$) пациентов и чаще наблюдался к увеаретинальной ткани (16,6 % в I и в 22,2 % случаев во II группе) и роговице (22,2 % в I группе и в 11,1 % во II группе).

Значительно реже, только у 5,5 % пациентов с исходом травмы глаза, выявлена сенсибилизация к антигенам хрусталика, при этом у пациентов с ХПТУ в исходе хирургических вмешательств положительный ответ к хрусталику встречался в 2 раза чаще — в 11,1 % случаев (рис. 2). Сочетанный ответ

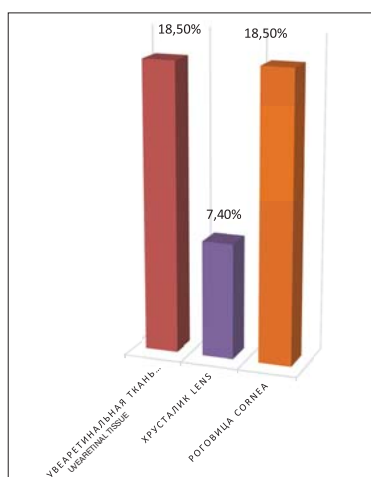


Рис. 1. Анализ частоты выявления сенсибилизации к антигенам оболочек глаза в общей когорте пациентов с ХПТУ
Fig. 1. Analysis of the frequency of detection of sensitization to antigens of the eye membranes in the general cohort of patients with chronic posttraumatic uveitis

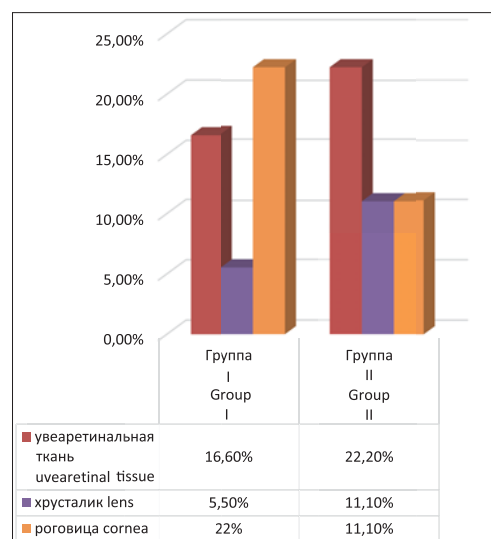


Рис. 2. Распределение показателей РТМЛ, отклоняющихся от нормы, между группами
Fig. 2. Distribution of LMIT indicators deviating from the norm between groups

РТМЛ к увеаретинальной ткани и ткани роговицы был зафиксирован у двух пациентов.

В ходе гистологического исследования в 55,5 % случаев (30 глаз) выявлены характерные признаки иммунного воспаления: лимфоидные узелки, лимфоплазмноклеточная инфильтрация, скопления макрофагов с включениями пигмента (рис. 3, 4).

В 23 (42,6 %) глазах морфологическая картина была представлена атрофическими, фиброзными и дистрофическими изменениями тканей (рис. 5).

В одном (1,9 %) случае спустя 11 мес после проникающего ранения глаза возникло симпатизирующее воспаление с комплексом характерных клинических признаков, в дальнейшем верифицированное патоморфологически (рис. 6).

Данные сопоставительного анализа результатов РТМЛ и гистологического исследования у пациентов с ХПТУ представлены в таблице.

В случае острого гранулематозного увеита выявлен положительный ответ в скрининговом тесте миграции к антигенам увеаретинальной ткани и роговицы (таблица).

Морфологическая картина иммунного воспаления в 53,3 % глаз ассоциировалась с наличием органоспецифической сенсибилизации, однако примерно в половине этих случаев — 46,7 % (9 глаз/пациентов I группы и 5 глаз/пациентов II) при гистологически верифицированном воспалительном процессе в РТМЛ выявлялся отрицательный ответ. Данное обстоятельство не позволяет исключить участие альтернативных механизмов в патогенезе воспаления при ПТУ, например обсуждаемых в настоящее время эффекторных звеньев гуморального иммунитета (аутоиммунного В-лимфоцитарного) и неспецифической системы иммунной защиты (НК-клеток) [18, 19].

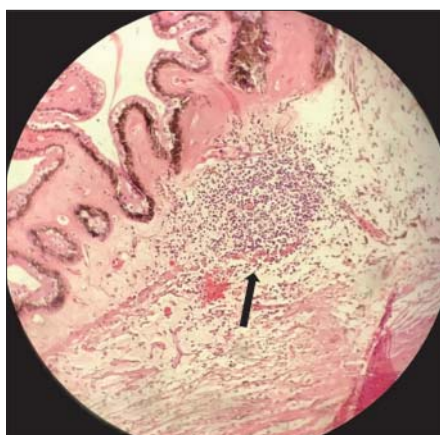


Рис. 3. Лимфоидный узелок в основании цилиарного тела. Окраска: гематоксилин-эозин. ×200

Fig. 3. Lymphoid nodule at the base of the ciliary body. Hematoxylin-eosin. ×200

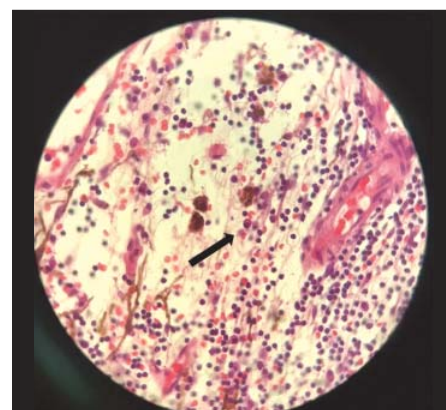


Рис. 4. Плазматические клетки в области диффузной лимфоидной инфильтрации в хориоиде. Окраска: гематоксилин-эозин. ×630

Fig. 4. Plasma cells in the area of diffuse lymphoid infiltration in the choroid. Hematoxylin-eosin ×630

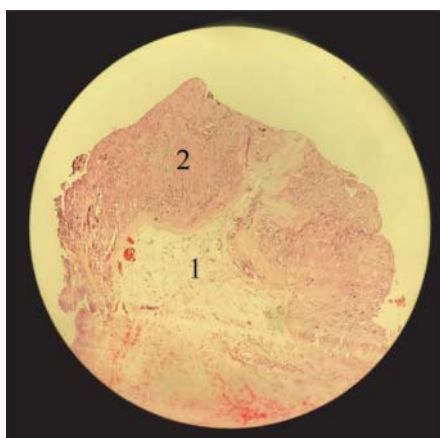


Рис. 5. Область разрастания фиброзной ткани (1) в гипоплазированной сетчатке (2). Окраска: гематоксилин-эозин. ×200

Fig. 5. Region of overgrowth of fibrous tissue (1) surrounded by hypoplastic retina (2). Hematoxylin-eosin. ×200

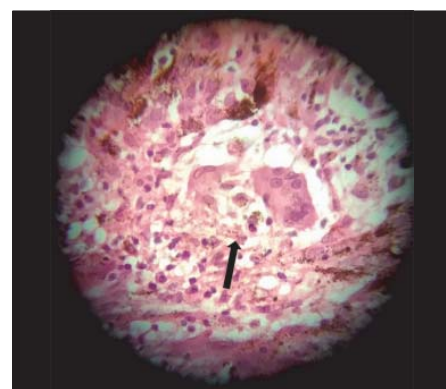


Рис. 6. Гранулематозный увеит (гранулема в области цилиарного тела, на границе пигментного и отекающего беспигментного эпителия). Окраска: гематоксилин-эозин. ×400

Fig. 6. Granulomatous uveitis (granuloma in the area of the ciliary body, at the border of the pigmented and edematous non-pigmented epithelium). Hematoxylin-eosin. ×400

В 2 (8,6 %) случаях при положительной РТМЛ морфологическая картина была представлена фиброзными изменениями тканей и атрофией увеального тракта: при этом у одного пациента (в I группе) сенсибилизация выявлена одновременно к антигенам роговицы и увеаретинальной

Таблица. Сопоставительный анализ результатов РТМЛ и патогистологического исследования пациентов с ХПТУ после проникающих травм (I группа) и внутриглазных оперативных вмешательств (II группа)

Table. Comparative analysis of the results of leukocyte migration inhibition test (LMIT) and histological studies of patients with chronic posttraumatic uveitis after penetrating injuries (group I) and intraocular surgery (group II)

Результат РТМЛ LMIT result	Патоморфологическая картина Morphological picture					
	острый гранулематозный увеит (рис. 6) acute granulomatous uveitis (fig. 6)		иммунное воспаление (рис. 3, 4) immune inflammation (fig. 3, 4)		атрофия, фиброз (рис. 5) atrophy, fibrosis (fig. 5)	
	Группы Groups					
	I	II	I	II	I	II
+	1	—	9	7	1	1
—	—	—	9	5	16	5

Примечание. «+» — положительный ответ в РТМЛ (наличие специфической сенсибилизации); «—» — отрицательный ответ в РТМЛ (отсутствие специфической сенсибилизации).

Note. «+» — positive response in LMIT (presence of specific sensitization); «—» — negative response in LMIT (no specific sensitization).

ткани. Эти результаты согласуются с данными, свидетельствующими о возможном вкладе АИ реакций в патогенетические механизмы дегенеративно-дистрофических процессов (например, при ревматоидном артрите и т. д.) [6, 17], однако при хроническом внутриглазном воспалении полученные факты нуждаются в проведении дальнейших целенаправленных исследований.

Следует отметить, что положительный ответ в скрининговом тесте миграции выявлялся чаще у пациентов после проникающих хирургических вмешательств (см. рис. 2). Не исключено, что введение в полость глаза дренажных систем при глаукоме и силиконового масла при витреоретинальных вмешательствах по поводу отслойки сетчатки может явиться фактором, способствующим инициации и поддержанию иммунного компонента воспалительной реакции.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что иммунное воспаление при длительно текущем ХПТУ в 53,3 % ассоциируется с развитием специфической сенсибилизации. Этот результат представляется важным и должен приниматься во внимание при определении тактики ведения пациента (для целенаправленной диагностики и назначения иммуотропной терапии).

2. Отсутствие ответа в скрининговом тесте — РТМЛ у пациентов с ХПТУ и верифицированными патоморфологическими признаками интраокулярного воспаления не исключает возможного участия дополнительных механизмов воспалительного процесса, что требует дальнейших исследований.

3. Высокая частота выявления сенсибилизации к антигенам увеаретинальной ткани у пациентов с ХПТУ в исходе хирургических вмешательств позволяет предполагать, что введение в полость глаза силиконового масла или различных дренажных систем может явиться дополнительным фактором, способствующим инициации и поддержанию АИ внутриглазного воспалительного процесса.

Литература/References

1. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия. Москва: Триада; 2006: 84–122. [Arkhipova L.T. Sympathetic ophthalmia. Moscow: Triada; 2006: 84–122 (in Russian)].
2. Филатова И.А., Вериге Е.Н., Мохаммад И.М., Денисюк В.О. Глазопроtesisирование в реабилитации пациентов с исходом тяжелой травмы и субатрофией глазного яблока. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (3): 129–34. [Filatova I.A., Verigo E.N., Mohammad I.M., Denisjuk V.O. Eye replacement in the rehabilitation of patients with severe trauma and subatrophy of the eyeball. Rossijskaya pediatričeskaya oftalmologiya. 2018; 13 (3): 129–34 (in Russian). doi: 10.18821/1993-1859-2018-13-3-129-134]
3. Гундорова Р.А., Фридман Ф.Е., Вериге Е.Н., Беглярбекян В.Н. Патогенез, клиника, диагностика и лечение посттравматической субатрофии глаза. Показания к энуклеации при последствиях тяжелых травм органа зрения. Методические рекомендации. Москва; 1984. [Gundorova R.A., Fridman F.E., Verigo E.N., Beglyarbekyan V.N. Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of posttraumatic subatrophy of the eye. Indications for enucleation in the consequences of severe injuries of the visual organ. Guidelines. Moscow; 1984 (in Russian)].

4. Дикинов З.Х., Абидов М.Т. Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 62–6. [Dikinov Z.H., Abidov M.T. Dynamics of indicators of cellular immunity in post-traumatic uveitis. Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya. 2013; 4: 62–6 (in Russian)].
5. Марачева Я.М. Иммунопатологические варианты течения посттравматического увеита при проникающем ранении глазного яблока. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012; 2 (39): 42–4. [Maracheva Ya.M. Immunopathological variants of the course of posttraumatic uveitis in penetrating injury of the eyeball. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2012; 2 (39): 42–4 (in Russian)].
6. Boitard C. Pathophysiology of autoimmune diseases. Klin. Wochenschrift. 1990; 68 (suppl. 21): 1–9.
7. Архипова Л.Т., Слепова О.С., Юровская Н.Н., Быковская Г.Н. Характеристика иммунных нарушений у больных с симпатической офтальмией. Медицинская иммунология. 2002; 4 (2): 189–90. [Arkhipova L.T., Slepova O.S., Yurovskaya N.N., Bykovskaya G.N. Characteristics of immune disorders in patients with sympathetic ophthalmia. Medicinskaya immunologiya. 2002; 4 (2): 189–90 (in Russian)].
8. Sisk R.A., Davis J.L., Dubovy S.R., Smiddy W.E. Sympathetic ophthalmia following vitrectomy for endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. Ocul. Immunol. Inflamm. 2008 Sep-Oct; 16 (5): 236–8. doi: 10.1080/09273940802409951
9. Im J.C., Kang Y.K., Park T.I., Shin J.P., Kim H.K. Sympathetic ophthalmia after ocular wasp sting. Korean J. Ophthalmol. 2015 Dec; 29 (6): 435–6. doi: 10.3341/kjo.2015.29.6.435
10. Куликова И.Г., Слепова О.С., Илурдзэ С.Л. Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (1): 69–72. [Kulikova I.G., Slepova O.S., Iluridze S.L. A modification of tests identifying autoimmune reactions in eye diseases. Russian ophthalmological journal 2013; 6 (1): 69–72 (in Russian)].
11. Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцив Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) из микрокультур in vitro. Иммунология. 1989; 2: 73–6. [Suslov A.P., Golovin V.P., Skvortsov V.T., Koronciv T.A. Screening test of cell migration (STCM) from microcultures in vitro. Immunologiya. 1989; 2: 73–6 (in Russian)].
12. Хорошилова-Маслова И.П., Набиева М.М., Лепарская Н.Л. Морфогенез осложнений после длительного пребывания силиконового масла в полости глаза (клинико-гистопатологическое исследование). Вестник офтальмологии. 2012; 4: 57–61. [Khoroshilova-Maslova I.P., Nabieva M.M., Leparskaya N.L. Morphogenesis of complications after prolonged stay of silicone oil in the eye cavity (clinical and histopathological study). Vestnik oftalmologii. 2012; 4: 57–61 (in Russian)].
13. Fuente M.A., Alejandre N., Ferrer P., et al. Sympathetic ophthalmia in HIV infection. A clinicopathological case report. J. Ophthalmic. Inflamm. Infect. 2012 Sep; 2 (3): 161–4. doi: 10.1007/s12348-012-0065-y
14. Bycker M.D., Adamus G., Rosenbaum J.T. The role of T-cells in autoimmune uveitis. Ocul. Immunol. and inflam. 2000; 8 (2) 5: 93–100.
15. Chan C.C., Mochizuki M., Nussenblatt R.B., et al. T-lymphocyte subsets in experimental autoimmune uveitis. Clin. Immunol. Immunopathol. 1985; 35 (1): 103–10.
16. Chi-Chao Chan, Qian Li. Immunopathology of uveitis. Br. J. Ophthalmol. 1998; 91–6.
17. Davidson A., Diamond B. Autoimmune disease. Engl. J. Med. 2001; 340–50.
18. Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Ковалева Л.А., Макаров П.В. Частота сдвигов от нормы в субпопуляционном составе крови у пациентов с центральной язвой роговицы. Медицинская иммунология. 2018; 20 (2): 263–70. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270 [Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Kovaleva L.A., Makarov P.V. Frequency of deviations from normal values in the blood subpopulations' profile in the patients with central corneal ulcers. Medical Immunology (Russia). 2018; 20 (2): 263–70 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270]
19. Зурочка А.В., Марачева Н.М., Зурочка В.А., Панова И.Е., Хайдуков С.В. Оценка уровня аутореактивных субпопуляций В-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток у пациентов с острым посттравматическим увеитом при проникающем ранении глазного яблока в динамике воспалительного процесса. Российский иммунологический журнал. 2012; 6 (15); 3: 296–303. [Zurochka A.V., Maracheva N.M., Zurochka V.A., Panova I.E., Khaidukov S.V. Estimation of levels autoreactive B-lymphocyte subpopulations and regulatory T-cells level at patients with acute posttraumatic uveitis in cases of penetrating wound of an eyeball in dynamics of inflammatory process. Russian journal of immunology. 2012; 6 (15); 3: 296–303 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Н.В. Балацкая — написание текста, научное редактирование; И.А. Филатова — научное редактирование; Г.П. Захарова — обработка материала; И.Г. Куликова — сбор и обработка материала; В.О. Денисюк — набор материала, статистический анализ, написание текста; И.М. Мохаммад — оформление библиографии, техническое редактирование.

Authors' contribution: N.V. Balatskaya — writing and editing the article; I.A. Filatova — final editing the article; G.P. Zakharova — performing and analysis of morphological studies; I.G. Kulikova — data collection and analysis, V.O. Denisjuk — data collection and statistical processing, writing the article editing preparation of the article for publication; I.M. Mohammad — literature analysis and references preparation, technical support.

Поступила: 01.03.2020

Переработана: 08.04.2020

Принята к печати: 15.04.2020

Originally received: 01.03.2020

Final revision: 08.04.2020

Accepted: 15.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, руководитель
отдела иммунологии и вирусологии

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, руководитель отдела
пластической хирургии и глазного протезирования

Галина Петровна Захарова — канд. мед. наук, заведующая клиникой,
врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии

Ирина Геннадьевна Куликова — старший научный сотрудник отдела
иммунологии и вирусологии.

Виктория Олеговна Денисюк — аспирант отдела пластической хи-
рургии и глазного протезирования

Мохаммад Ихаб Мохаммад Джамиль — канд. мед. наук, младший
научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного про-
тезирования

Для контактов: Ирина Анатольевна Филатова,
filatova13@yandex.ru;
Виктория Олеговна Денисюк,
viktoriya.denisyuk.2012@mail.ru

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

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of immunology and
virology department

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., head of plastic surgery and ocular
prosthetics department

Galina P. Zakharova — Cand. of Med. Sci., pathologist of the department
of pathological anatomy and histology

Irina G. Kulikova — senior researcher of the department of immunology
and virology

Viktoriya O. Denisyuk — PhD student, plastic surgery and ocular
prosthetics department

Mohammad Ihab Mohammad Jamil — Cand. of Med. Sci., junior
researcher, plastic surgery and ocular prosthetics department.

Contact information: Irina A. Filatova,
filatova13@yandex.ru;
Viktoriya O. Denisyuk,
viktoriya.denisyuk.2012@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики

Е.В. Бобыкин✉, В.Я. Крохалев, Р.В. Буслаев, О.В. Морозова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Свердловская область, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Цель исследования — выявление статистически значимых факторов, определяющих приверженность к долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антиангиогенную терапию по поводу заболеваний макулы. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 247 пациентов (153 женщины, 94 мужчины) в возрасте от 24 до 92 лет, получавших антиангиогенную терапию по поводу влажной возрастной макулярной дегенерации ($n = 164$), диабетического макулярного отека ($n = 18$), макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки ($n = 35$) и миопической хориоидальной неоваскуляризации ($n = 30$). Выполнен статистический анализ демографических данных и результатов лечения с помощью лицензионной программы STATISTICA 13.3 (определяли условия нормальности для переменных, непараметрические и параметрические критерии). **Результаты.** Статистически подтверждена зависимость продолжительности наблюдения пациентов от пола (женщины более привержены к длительному лечению, $p < 0,05$), диагноза (наибольшая длительность мониторинга характерна для миопической хориоидальной неоваскуляризации), исходной и итоговой остроты зрения. Сравнение подгрупп пациентов с наибольшей (свыше 30 мес, $n = 56$) и наименьшей (до 12 мес, $n = 92$) продолжительностью наблюдения показало, что длительному мониторингу способствуют более высокие значения исходной ($p < 0,01$) и итоговой ($p < 0,05$) остроты зрения, а также меньшее среднее количество интравитреальных инъекций за месяц лечения ($p < 0,001$) и более молодой возраст пациентов ($p = 0,02$). **Заключение.** Установлена зависимость продолжительности наблюдения пациентов от пола и возраста, интенсивности лечения, а также от исходной и итоговой остроты зрения при уровне значимости $< 0,05$. Установлена зависимость длительности мониторинга от нозологической формы. Предложен показатель — коэффициент интенсивности терапии, наглядно отражающий выраженность бремени лечения и находящийся в обратной зависимости от приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: продолжительность наблюдения; антиангиогенная терапия; заболевания макулы; статистический анализ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14(1): 21-9 . <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice

Evgeny V. Bobykin✉, Vadim Y. Krokhalev, Ruslan V. Buslaev, Olga V. Morozova

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia

oculist.ev@gmail.com

Purpose: to identify statistically significant factors that determine adherence to long-term follow-up on the part of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases. **Material and methods.** A retrospective analysis was performed on 247 patients (153 women, 94 men) aged 24 to 92 years treated with anti-VEGF for “wet” age-related macular degeneration ($n = 164$), diabetic macular edema ($n = 18$), macular edema due to retinal vein occlusion ($n = 35$) and myopic choroidal neovascularization ($n = 30$). Demographic data and treatment results were statistically analyzed with the STATISTICA 13.3 program (normal conditions for variables, non-parametric and parametric criteria were determined). **Results.** Follow-up duration was shown to depend on gender (women are more committed to long-term treatment, $p < 0.05$), diagnosis (the longest follow-up related to myopic choroidal neovascularization patients), initial and final visual acuity. The comparison of subgroups of patients with the longest (over 30 months, $n = 56$) and shortest (till 12 months, $n = 92$) follow-up showed that prolonged monitoring corresponds to higher values of the initial ($p < 0.01$) and final ($p < 0.05$) visual acuity, as well as a lower average number of injections over the entire follow-up ($p < 0.001$) and a younger age of patients ($p = 0.02$). **Conclusion.** The follow-up duration depends on gender and age, the intensity of treatment, as well as on the initial and final visual acuity at a significance level of < 0.05 . Also, the follow-up duration depends on the particular diagnosis. An indicator clearly reflecting the severity of the burden of treatment is proposed: the coefficient of therapy intensity which is inversely related to the patient’s adherence to therapy.

Keywords: follow-up duration; anti-VEGF therapy; macular disease; statistical analysis

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: Bobykin E.V., Krokhalev V.Y., Buslaev R.V., Morozova O.V. Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 21-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29>

Антиангиогенная (антивазопролиферативная, или анти-VEGF) терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) посредством местного применения лекарственных препаратов, рассматривается сегодня как золотой стандарт лечения многих социально значимых заболеваний макулы, основными из которых являются неоваскулярная (влажная) возрастная макулярная дегенерация (вВМД), диабетический макулярный отек (ДМО), макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки (МООВС) и миопическая хориоидальная неоваскуляризация (мХНВ). В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказано, что применение анти-VEGF терапии при условии соблюдения разработанных режимов позволяет в большинстве случаев добиться быстрого и устойчивого улучшения анатомических и функциональных показателей на фоне благоприятного профиля безопасности. В то же время внедрение метода в широкую клиническую практику обозначило серьезные проблемы, снижающие его доступность и эффективность.

Антиангиогенные средства представляют собой белковые структуры с относительно малой продолжительностью действия, а оптимальным способом их адресной доставки являются интравитреальные инъекции (ИВИ), частота выполнения которых может достигать одного раза в месяц. При этом неоваскулярные заболевания макулы носят хронический характер, вследствие чего пациентам для поддержания достигнутых результатов требуется длительное (зачастую

пожизненное) наблюдение и лечение. Таким образом, возникает ситуация, определяемая как «бремя лечения» (БЛ, treatment burden). БЛ, снижающее качество жизни и приверженность пациента к лечению, складывается из временных затрат пациентов и/или лиц, осуществляющих уход; прямых медицинских расходов, связанных с обследованием и лечением; не прямых расходов (косвенные затраты из-за потери трудоспособности пациента и/или лиц, осуществляющих уход, и потери производительности из-за преждевременной смертности). При этом доказано снижение качества жизни пациентов, коррелирующее со степенью ухудшения зрения, а также усугубление ситуации при возникновении/ухудшении сопутствующих заболеваний [1, 2].

Поскольку распространенность вВМД, ДМО и осложненной миопии увеличивается, то эти заболевания представляют собой серьезное глобальное экономическое и клиническое бремя для общества и системы здравоохранения. В частности, описано БЛ неоваскулярных заболеваний, ложащееся на врачей и персонал медицинских учреждений, а также проблемы с доступностью и эффективностью оказания медицинской помощи, обусловленные проблемами с организацией здравоохранения [3–5]. В результате, несмотря на наличие эффективных методов лечения, многие пациенты остаются без адекватной терапии. Для решения проблемы предлагается планирование оказания медицинской помощи (разработка региональных программ), а также определение стратегии лечения с учетом клинического, гуманистического и экономического БЛ (например, схемы анти-VEGF терапии

с меньшим количеством ИВИ могут снизить экономическое бремя и помочь уменьшить воздействие на ресурсы здравоохранения [2, 5].

Безусловно, преждевременное прекращение наблюдения в большей степени касается рутинной практики. Например, известны данные международного многоцентрового исследования реальной клинической практики анти-VEGF терапии вВМД AURA (2227 пациентов из Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Великобритании, Ирландии, Канады и Венесуэлы): первый год наблюдения завершили 1695 (76,1 %) пациентов, а второй год — лишь 1184 (53,2 %) человек [6]. При этом известно, что длительное регулярное наблюдение имеет решающее значение для получения, а затем и сохранения значительного улучшения зрения [7].

Таким образом, на сегодняшний день установлена важная роль БЛ при антиангиогенной терапии неоваскулярных заболеваний макулы, оказывающего негативное влияние на результаты лечения: прекращение пациентом регулярного наблюдения является проявлением грубого нарушения приверженности к лечению, значительно ухудшающего перспективы терапии. Соответственно, продолжительность мониторинга следует рассматривать как одно из условий эффективной анти-VEGF терапии. При этом количество работ, изучающих факторы, определяющие приверженность пациентов к долгосрочному наблюдению и лечению, является недостаточным.

ЦЕЛЬ исследования — выявление статистически значимых факторов, определяющих приверженность к долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антиангиогенную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, получавших амбулаторную антиангиогенную терапию препаратами Ранибизумаб и Афлиберцепт по зарегистрированным показаниям (вВМД, ДМО, МООВС и мХНВ) на базе кафедры офтальмологии Уральского государственного медицинского университета за период с 2010 по 2017 г. Моментом начала исследования считали дату выполнения первой ИВИ ингибитора ангиогенеза, окончанием исследования — дату последнего осмотра на момент обработки документации. Пациенты, пропустившие очередной осмотр и не явившиеся в клинику в течение следующих двух месяцев, считались завершившими наблюдение. Причины прекращения наблюдения в рамках данной работы не изучались. В исследование не включали пациентов с продолжительностью непрерывного мониторинга в клинике менее 6 мес, продолжавших наблюдаться на момент обработки данных. До начала лечения все больные были подробно проинформированы о хроническом характере заболевания, сущности и существующих режимах антиангиогенной терапии, необходимости длительного (зачастую пожизненного) регулярного динамического наблюдения.

Исследуемую группу составили 247 пациентов (153 женщины, 94 мужчины) в возрасте от 24 до 92 лет. Лишь 8 (3,2 %) человек получали антиангиогенное лечение на обоих глазах, в остальных случаях терапия проводилась на одном глазу. В дальнейших расчетах у данной категории пациентов оценивался глаз, который получал лечение на протяжении более длительного времени.

Распределение пациентов по нозологиям было следующим: вВМД — 164 (66,4 %), ДМО — 18 (7,3 %), мХНВ — 30 (12,1 %), МООВС — 35 (14,2 %). Все пациенты получали ИВИ препаратов Ранибизумаб (0,5 мг / 0,05 мл) и/или

Афлиберцепт (2,0 мг / 0,05 мл), выполнявшиеся амбулаторно в условиях стерильной операционной с интервалом между процедурами не менее 1 мес в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных средств. Анализировали демографические данные, а также продолжительность наблюдения, количество процедур ИВИ и максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ, десятичная система) в динамике.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы STATISTICA 13.3. Условия нормальности для переменных проверялись с помощью критериев Шапиро — Уилка и хи-квадрат, при этом ни одна переменная не удовлетворяла условию нормальности (кроме возраста пациентов в подгруппе Б). Ввиду этого использовали непараметрические критерии: Манна — Уитни, Краскелла — Уоллиса (сравнение двух или нескольких несвязанных выборок), Вилкоксона (сравнение связанных выборок), Спирмена (задача корреляции). В сравнительных целях мы приводим данные, которые дают параметрические критерии: t-критерий Стьюдента и критерий Пирсона соответственно. На рисунка, демонстрирующих результаты статистической обработки, красным цветом выделены критерии, значимые на уровне 0,05.

В качестве описательных статистик для переменных мы использовали медиану, а также 25%-ные и 75%-ные квартили (нижний и верхний квартиль) — числа в скобках (например, для переменной «возраст» 69 (58; 77)). В сравнительных целях в таблицах также приведены значения среднего и границы 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для среднего (в скобках). Статистические гипотезы принимались (при уровне значимости 0,05) в случаях, когда два альтернативных критерия (параметрический и непараметрический) подтверждали друг друга. В случае противоречия критериев мы отдавали предпочтение непараметрическим критериям. В вопросах представления статистических данных мы опирались на рекомендации, изложенные в специальной литературе [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами ранее анализ исследуемой группы выявил, что средняя продолжительность наблюдения составила $19,5 \pm 1,2$ мес ($\bar{x} \pm SE_x$ — здесь и далее среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего, standard error) при среднем количестве интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза $5,0 \pm 0,3$ ($\bar{x} \pm SE_x$). Прекратили мониторинг (преимущественно в первые два года лечения) 136 (55,1 %) человек. Наибольшая продолжительность наблюдения ($\bar{x} \pm SE_x$, $30,5 \pm 3,1$ мес) и лучший процент пациентов, продолжающих мониторинг — 76,7 %, зафиксированы при мХНВ, а худшие показатели отмечены при ДМО — $14,0 \pm 4,5$ ($\bar{x} \pm SE_x$) мес и 33,3 % больных соответственно [9].

1. На первом этапе данной работы мы исследовали зависимость продолжительности наблюдения всех пациентов от таких факторов, как пол, возраст, диагноз, МКОЗ до начала и по окончании исследования, а также динамика МКОЗ за все время терапии. Поскольку продолжительность наблюдения пациентов варьировала в широких пределах, то общее количество ИВИ за время исследования не является достаточно информативным. Мы дополнительно оценивали отношение числа ИВИ к продолжительности наблюдения, выраженной в месяцах, которое обозначили как «коэффициент интенсивности терапии» (КИТ) (табл. 1).

1.1. *Зависимость от пола.* Непараметрический критерий (U-критерий Манна — Уитни): установлено статистически значимое различие длительности наблюдения на уровне

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы
Table 1. Characteristics of the study group

Показатель Indicator	Нозология Diagnosis	Всего Total n = 247	Влажная возрастная макулярная дегенерация “Wet” age- related macular degeneration n = 164	Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 30	Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 18	Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 35
Возраст, лет: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		69 (58; 77) 66,8 (65,1; 68,5)	74 (64,5; 79) 72,2 (70,7; 73,7)	52,5 (42; 59) 52,1 (47,1; 57,1)	57,5 (42; 65) 54,0 (45,9; 62,1)	60 (52; 72) 61,0 (57,0; 65,0)
Мужчины Male		94 (38,1 %)	58 (35,4 %)	7 (23,3 %)	11 (61,1 %)	18 (51,4 %)
Женщины Female		153 (61,9 %)	106 (64,6 %)	23 (76,7 %)	7 (38,9 %)	17 (48,6 %)
Продолжительность наблюдения, мес: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		13 (6; 29) 17,3 (17,3; 21,8)	12 (6,0; 24,5) 17,5 (14,9; 20,0)	30,5 (19; 38) 30,5 (24,0; 37,0)	4,0 (2,0; 26) 14,0 (4,7; 23,3)	16 (8,0; 35) 22,7 (15,4; 30,1)
Продолжают наблюдение Follow-up continue		111 (44,9 %)	60 (36,6 %)	23 (76,7 %)	6 (33,3 %)	22 (62,9 %)
Завершили наблюдение Follow-up completed		136 (55,1 %)	104 (63,4 %)	7 (23,3 %)	12 (66,7 %)	13 (37,1 %)
Количество интравитреальных инъекций: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		3,0 (3,0; 6,0) 5,0 (4,4; 5,6)	4 (3,0; 6,0) 5,2 (4,5; 5,9)	3,5 (3,0; 5,0) 4,4 (3,1; 5,8)	2,5 (2,0; 4,0) 4,3 (1,7; 6,9)	3,0 (3,0; 5,0) 5,2 (3,1; 7,3)
Коэффициент интенсивности терапии: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,33 (0,18; 0,57) 0,42 (0,38; 0,46)	0,39 (0,24; 0,60) 0,45 (0,41; 0,50)	0,15 (0,08; 0,22) 0,22 (0,13; 0,31)	0,50 (0,33; 1,00) 0,66 (0,43; 0,88)	0,25 (0,15; 0,38) 0,34 (0,25; 0,44)
Максимальная скорректированная острота зрения на момент начала лечения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity at the therapy beginning, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,30 (0,1; 0,5) 0,32 (0,29; 0,34)	0,28 (0,1; 0,5) 0,32 (0,28; 0,39)	0,20 (0,10; 0,35) 0,23 (0,17; 0,29)	0,38 (0,25; 0,45) 0,34 (0,25; 0,44)	0,35 (0,15; 0,50) 0,35 (0,27; 0,43)
Максимальная скорректированная острота зрения на момент окончания исследования, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity at the therapy end, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]		0,45 (0,20; 0,70) 0,47 (0,43; 0,50)	0,40 (0,15; 0,60) 0,41 (0,36; 0,45)	0,50 (0,30; 0,70) 0,49 (0,39; 0,59)	0,58 (0,20; 0,80) 0,53 (0,38; 0,69)	0,80 (0,25; 1,0) 0,68 (0,55; 0,80)

значимости 0,05 ($p = 0,015$, рис. 1). Параметрический критерий (t-критерий Стьюдента): выявлено достоверное различие длительности наблюдения на уровне значимости 0,05 ($p = 0,047$, рис. 2). Таким образом, оба критерия показывают статистически значимое (на уровне 0,05) различие продолжительности наблюдения от пола: женщины находились под наблюдением дольше, чем мужчины.

1.2. *Зависимость от возраста.* Оба критерия: непараметрический (Спирмена) и параметрический (Пирсона) продемонстрировали отсутствие корреляции между продолжительностью наблюдения и возрастом пациентов.

1.3. *Зависимость переменных от диагноза* оценивали с помощью непараметрического критерия Краскелла — Уоллиса.

Перем.	Сум. ранг Ж	Сум. ранг М	U	Z	р-уров.	Z скорр.	р-уров.	N Ж	N М
Продолжительность наблюдения, мес	20300,50	10327,50	5862,500	2,435865	0,014857	2,437368	0,014795	153	94

Рис. 1. Зависимость продолжительности наблюдения от пола: результаты расчета U-критерия Манна — Уитни в программе STATISTICA 13.3
Fig. 1. Dependence of follow-up duration on sex: Mann — Whitney U-test in the STATISTICA 13.3 program

Переменная	Среднее Ж	Среднее М	t-знач.	сс	р	N набл. Ж	N набл. М	Ст. откл. Ж	Ст. откл. М
Продолжительность наблюдения, мес	21,28105	16,56383	1,995750	245	0,047068	153	94	18,33657	17,53372

Рис. 2. Зависимость продолжительности наблюдения от пола: результаты расчета t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA 13.3
Fig. 2. Dependence of follow-up duration on sex: Student's t-test in the STATISTICA 13.3 program

Продолжительность наблюдения: установлено статистически значимое различие данного параметра между диагнозами: мХНВ и вВМД ($p < 0,001$), мХНВ и ДМО ($p < 0,001$). Другие пары статистически значимо не отличались (рис. 3, 4).

Возраст: установлено, что пациенты с вВМД статистически значимо старше, чем пациенты с остальными

нозологиями ($p < 0,001$). Количество ИВИ за время лечения: статистически значимого различия между диагнозами не выявлено.

КИТ: установлено статистически значимое различие между диагнозами вВМД и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и МООВС ($p < 0,05$) (рис. 5, 6).

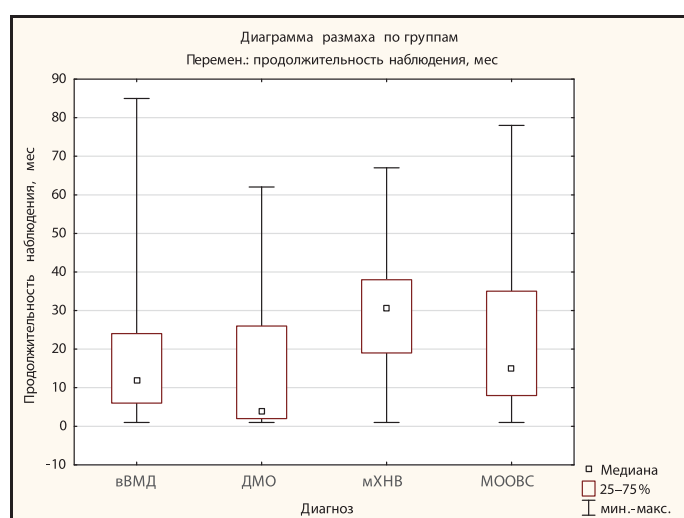


Рис. 3. Анализ зависимости продолжительности наблюдения от диагноза с помощью программы STATISTICA 13.3. вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 3. Dependency analysis of the follow-up duration on the diagnosis using the STATISTICA 13.3 program. X-axis, diagnosis — вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion. Y-axis — follow-up duration, month

Зависим.: Продолжительность наблюдения, мес.	вВМД R:117,54	ДМО R:83,806	мХНВ R:172,35	МООВС R:133,99
вВМД		0,343078	0,000666	1,000000
ДМО	0,343078		0,000194	0,095858
мХНВ	0,000666	0,000194		0,192355
МООВС	1,000000	0,095858	0,192355	

Рис. 4. Зависимость продолжительности наблюдения от диагноза: результаты расчета критерия Краскелла — Уоллиса в программе STATISTICA 13.3. вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки

Fig. 4. Dependence of the follow-up duration on the diagnosis: Kruskal — Wallis test in the STATISTICA 13.3 program. вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion

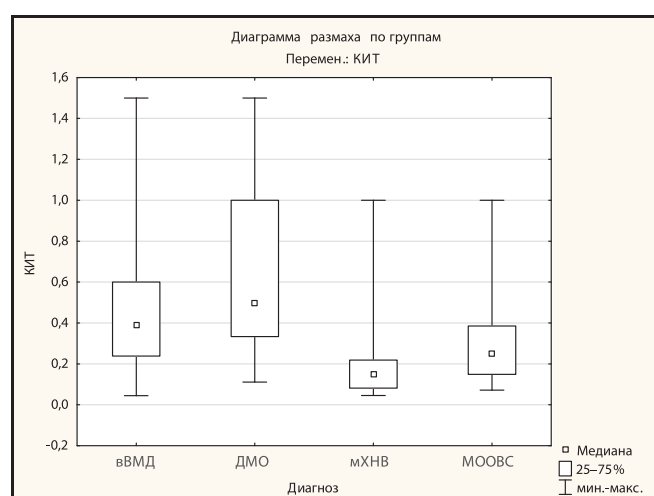


Рис. 5. Анализ зависимости коэффициента интенсивности терапии от диагноза с помощью программы STATISTICA 13.3. КИТ — коэффициент интенсивности терапии; вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки
Fig. 5. Dependency analysis of coefficient of therapy intensity on the diagnosis in the STATISTICA 13.3 program. X-axis, diagnosis — вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion. Y-axis — coefficient of therapy intensity (CTI)

Зависим.: КИТ	вВМД R:135,89	ДМО R:158,14	мХНВ R:63,817	МООВС R:101,34
вВМД		1,000000	0,000002	0,061456
ДМО	1,000000		0,000057	0,038305
мХНВ	0,000002	0,000057		0,216195
МООВС	0,061456	0,038305	0,216195	

Рис. 6. Зависимость коэффициента интенсивности терапии от диагноза: результаты расчета критерия Краскелла — Уоллиса в программе STATISTICA 13.3. КИТ — коэффициент интенсивности терапии; вВМД — влажная возрастная макулярная дегенерация, мХНВ — миопическая хориоидальная неоваскуляризация, ДМО — диабетический макулярный отек, МООВС — макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки

Fig. 6. The dependence of coefficient of therapy intensity on the diagnosis: Kruskal — Wallis test in the STATISTICA 13.3 program. КИТ — (CTI) coefficient of therapy intensity, вВМД — (wAMD) wet age related macular degeneration, ДМО — (DME) diabetic macular edema, мХНВ — (mCNV) myopic choroidal neovascularization, МООВС — (MERVO) macular edema due retinal vein occlusion

Исходная МКОЗ: статистически значимого различия между диагнозами не выявлено. Итоговая МКОЗ: установлена статистически значимо большая итоговая МКОЗ у пациентов с МООВС относительно вВМД ($p < 0,001$) при отсутствии различия между другими парами на уровне значимости 0,05. Динамика МКОЗ: пациенты с вВМД имели статистически значимо меньшую динамику МКОЗ по сравнению с МООВС ($p < 0,001$) и МХНВ ($p < 0,005$).

1.4. *Зависимость продолжительности наблюдения от исходной МКОЗ.* Непараметрический критерий (корреляция Спирмена): установлена слабая по величине положительная корреляция, значимая на уровне 0,05. Параметрический критерий (корреляция Пирсона): установлено отсутствие статистически значимой корреляции. Поскольку параметрический и непараметрический критерии противоречат друг другу, а условие нормальности распределения не соблюдено, то предпочтительным является непараметрический: критерий Спирмена демонстрирует слабую по величине зависимость продолжительности наблюдения от исходной МКОЗ.

1.5. *Зависимость от итоговой МКОЗ.* Непараметрический критерий (корреляция Спирмена): установлена слабая по величине положительная корреляция, значимая на уровне 0,05. Параметрический критерий (корреляция Пирсона): установлено отсутствие статистически значимой корреляции. Поскольку параметрический и непараметрический критерии противоречат друг другу, а условие нормальности распределения не соблюдено, то предпочтительным является непараметрический: критерий Спирмена демонстрирует слабую по величине зависимость продолжительности наблюдения от итоговой МКОЗ.

1.6. *Зависимость от динамики МКОЗ за все время терапии.* Параметрический и непараметрический критерии указывают на отсутствие статистически значимой зависимости между переменными. Таким образом, гипотеза о наличии корреляции между продолжительностью наблюдения и динамикой МКОЗ отвергается на уровне значимости 0,05.

При этом следует отметить, что, несмотря на отсутствие зависимости динамики МКОЗ от продолжительности наблюдения, в исследуемой группе выявлено статистически значимое различие итоговой и исходной МКОЗ ($p < 0,001$), указывающее на высокую эффективность антиангиогенной терапии. Оба критерия — непараметрический (Вилкоксона) и параметрический (Стьюдента) — показали наличие статистически значимого различия исходной и итоговой МКОЗ на уровне значимости 0,05 ($p < 0,001$).

1.7. *Зависимость продолжительности наблюдения от КИТ* (рис. 7). Корреляция по Спирмену: установлена тесная отрицательная корреляция (коэффициент корреляции - 0,77) между переменными на уровне значимости 0,05. В сравнительных целях оценивали коэффициент корреляции по Пирсону. Оба критерия показывают наличие статистически значимой корреляции на уровне значимости 0,05.

2. На втором этапе работы в исследуемой группе были выделены подгруппы в зависимости от сроков наблюдения: подгруппу А составили пациенты, чья продолжительность мониторинга не превышала 12 мес, а подгруппу Б — участники исследования с продолжительностью лечения более 2,5 года (табл. 2).

Затем был проведен статистический анализ для определения различий между подгруппами (и, следовательно, зависимости продолжительности лечения) по таким параметрам, как пол, возраст, значения МКОЗ до начала и по окончании исследования, динамика МКОЗ за все время терапии, а также КИТ (среднее количество процедур ИВИ за месяц лечения).

2.1. *Сравнение соотношения мужчин и женщин в подгруппах А и Б.* Нулевая гипотеза H_0 — соотношение мужчин и женщин в подгруппах не различается. Альтернативная гипотеза H_1 : соотношение мужчин и женщин в подгруппах А и Б различается. Использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса ($p = 0,083$) и точный критерий Фишера двусторонний ($p = 0,078$), продемонстрировавшие, что на уровне значимости 0,05 справедлива нулевая гипотеза, т. е. соотношение мужчин и женщин в подгруппах статистически не различается.

2.2. *Сравнение переменных между подгруппами А и Б.* U-критерий Манна — Уитни: установлено статистически значимое различие (на уровне 0,05) между подгруппами по всем переменным, кроме динамики МКОЗ (рис. 8, красным цветом выделены критерии, значимые на уровне 0,05).

В сравнительных целях приводим результаты применения t-критерия Стьюдента, которые подтверждают выводы U-критерия Манна — Уитни (рис. 9).

Оба критерия показывают, что продолжительность наблюдения, количество ИВИ, исходная и итоговая МКОЗ статистически значимо выше в подгруппе Б (значения p представлены на рис. 8, 9), в то время как среднее число ИВИ за месяц выше в группе А ($p < 0,001$). Возраст пациентов в подгруппе А статистически значимо выше, чем в подгруппе Б, — вывод сделан по критерию Манна — Уитни ($p < 0,02$). Оба критерия показывают отсутствие статистически значимого различия между подгруппами по динамике МКОЗ.

Таким образом, наши данные подтверждают отмеченную в ряде публикаций зависимость приверженности пациентов к лечению и, следовательно, продолжительности мониторинга от таких факторов, как более молодой возраст и высокая исходная МКОЗ [10–13]. В то же время мы не нашли статистического подтверждения зависимости длительности наблюдения от динамики зрительных функций (при этом в подгруппе с большой продолжительностью наблюдения показатель МКОЗ был выше как в начале, так и в конце исследования).

Несмотря на то, что исходные значения МКОЗ и количество ИВИ за время лечения были сопоставимы, нам

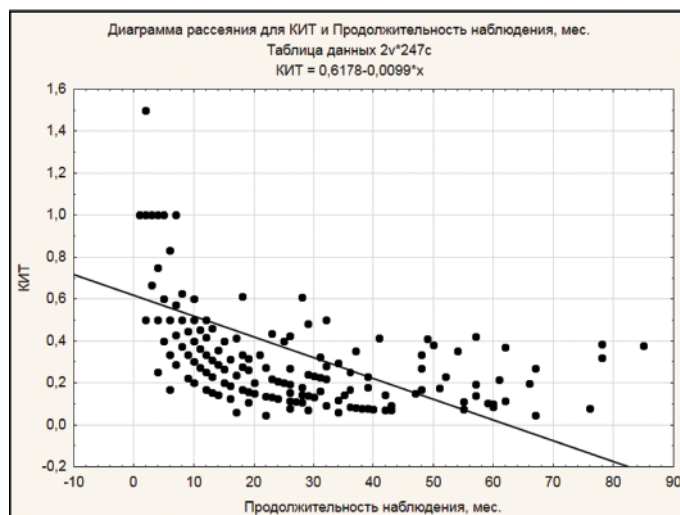


Рис. 7. Взаимосвязь между продолжительностью наблюдения и коэффициентом интенсивности терапии (КИТ): диаграмма рассеяния, построенная в программе STATISTICA 13.3

Fig. 7. Relationship between the follow-up duration and coefficient of therapy intensity (CTI): scatter plot from STATISTICA 13.3. X-axis — follow-up duration, month, Y-axis — coefficient of therapy intensity (CTI)

Таблица 2. Характеристика подгрупп пациентов с различной продолжительностью наблюдения
Table 2. Characteristics of subgroups of patients with different duration of follow-up

Показатель Indicator	Подгруппа А Subgroup A n=92	Подгруппа Б Subgroup B n=56	p-значение p-value
Возраст, лет: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Age, years: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	71 (60,5; 79,5) 68,9 (65,7; 72,0)	64 (54; 76) 64 (60,3; 67,8)	0,02* 0,06**
Мужчины Male	39 (42,4 %)	15 (26,8 %)	
Женщины Female	53 (57,6 %)	41 (73,2 %)	
Нозологический состав: Влажная возрастная макулярная дегенерация Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Диабетический макулярный отек Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки Diagnosis: Wet age-related macular degeneration Myopia choroidal neovascularization Diabetic macular edema Macular edema due retinal veins occlusion	70 (76,1 %) 3 (3,3 %) 11 (12,0 %) 8 (8,7 %)	28 (50,0 %) 15 (26,8 %) 3 (5,4 %) 10 (17,8 %)	
Продолжительность наблюдения, мес: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Follow-up duration, month: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	4,0 (2,0; 7,0) 4,9 (4,25; 5,51)	45 (36; 57) 48 (44,0; 51,5)	< 0,001* < 0,001**
Количество интравитреальных инъекций: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	3,0 (2,0; 3,0) 2,8 (2,5; 3,0)	7,0 (4,0; 13,0) 9,8 (7,8; 12)	< 0,001* < 0,001**
Коэффициент интенсивности терапии: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Coefficient of therapy intensity: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,61 (0,43; 1,0) 0,71 (0,64; 0,77)	0,17 (0,09; 0,29) 0,20 (0,17; 0,23)	< 0,001* < 0,001**
Исходная максимальная корригированная острота зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Initial best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,18 (0,07; 0,40) 0,25 (0,20; 0,29)	0,30 (0,15; 0,48) 0,35 (0,29; 0,42)	0,003* 0,007**
Итоговая максимальная корригированная острота зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Final best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,30 (0,13; 0,63) 0,40 (0,33; 0,47)	0,48 (0,30; 0,80) 0,51 (0,43; 0,60)	0,03* 0,04**
Динамика максимальной корригированной остроты зрения, десятичная система: медиана [25 %-ный и 75 %-ный квартиль], среднее [95 %-ный доверительный интервал] Change of best corrected visual acuity, decimal system: median [25–75 percentile], mean [95 % confidence interval]	0,10 (0,005; 0,250) 0,15 (0,11; 0,20)	0,20 (0,05; 0,40) 0,16 (0,07; 0,25)	0,71* 0,88**

Примечание. * — U-критерий Манна — Уитни, ** — t-критерий Стьюдента.
Note. * — Mann — Whitney U-test, ** — Student's t-test.

Перем.	Сум.ранг А	Сум.ранг Б	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.	N А	N Б
Возраст	7443,000	3583,000	1987,000	2,3268	0,019977	2,3276	0,019934	92	56
Продолжительность наблюдения (мес)	4278,000	6748,000	0,000	-10,1829	0,000000	-10,2004	0,000000	92	56
Количество ИВИ	4836,500	6189,500	558,500	-7,9747	0,000000	-8,1583	0,000000	92	56
Исходная МКОЗ	6114,000	4912,000	1836,000	-2,9238	0,003458	-2,9328	0,003360	92	56
Итоговая МКОЗ	6309,500	4716,500	2031,500	-2,1508	0,031489	-2,1544	0,031211	92	56
Динамика МКОЗ	6770,000	4256,000	2492,000	-0,3301	0,741296	-0,3304	0,741085	92	56
Среднее число ИВИ за месяц	9214,000	1812,000	216,000	9,3289	0,000000	9,3713	0,000000	92	56

Рис. 8. Сравнение переменных между подгруппами А и Б: расчет U-критерия Манна — Уитни в программе STATISTICA 13.3. ИВИ — интравитреальная инъекция, МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения

Fig. 8. Comparison of variables between subgroups A and B: Mann — Whitney U-test results in STATISTICA 13.3. ИВИ — number of IVI (intravitreal injections), исходная МКОЗ — initial BCVA (best corrected visual acuity), итоговая МКОЗ — final BCVA, динамика МКОЗ — change of BCVA, среднее число ИВИ в месяц — average month IVI number

Переменная	Среднее А	Среднее Б	t-знач.	сс	p	N набл. А	N набл. Б	Ст. откл. А	Ст. откл. Б
Возраст	68,84783	64,07143	1,9303	146	0,055513	92	56	14,99299	13,92429
Продолжительность наблюдения (мес)	4,88043	47,71429	-28,3854	146	0,000000	92	56	3,03765	13,96973
Количество ИВИ	2,76087	9,76786	-9,0530	146	0,000000	92	56	1,19862	7,27884
Исходная МКОЗ	0,24929	0,35393	-2,7159	146	0,007407	92	56	0,21712	0,24323
Итоговая МКОЗ	0,39990	0,51161	-2,0656	146	0,040636	92	56	0,31844	0,32011
Динамика МКОЗ	0,15061	0,15768	-0,1546	146	0,877334	92	56	0,21534	0,34128
Среднее число ИВИ за месяц	0,70504	0,19942	11,5402	146	0,000000	92	56	0,31393	0,11974

Рис. 9. Сравнение переменных между подгруппами А и Б: расчет t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA 13.3. ИВИ — интравитреальная инъекция, МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения

Fig. 9. Comparison of variables between subgroups A and B: Student's t-test results in STATISTICA 13.3. ИВИ — number of IVI (intravitreal injections), исходная МКОЗ — initial BCVA (best corrected visual acuity), итоговая МКОЗ — final BCVA, динамика МКОЗ — change of BCVA, среднее число ИВИ в месяц — average month IVI number

удалось выявить некоторые различия между пациентами с различными заболеваниями. В частности, исследуемые с мХНВ находились под наблюдением дольше, чем пациенты с ВМД и ДМО, что, вероятно, обусловлено сочетанием таких факторов, как более молодой возраст, применение схем лечения, связанных с меньшим количеством ИВИ, а также более выраженная динамика МКОЗ. Пациенты с ВМД были статистически значимо старше, чем пациенты с остальными нозологиями, и имели статистически значимо худшие результаты лечения (меньший прирост МКОЗ в сравнении с МООВС и мХНВ; более низкую итоговую МКОЗ), что способствовало меньшей продолжительности наблюдения. Низкие показатели, выявленные у лиц с ДМО, вероятно, в значительной степени обусловлены особенностями их психосоматического статуса и коррелируют с данными современных зарубежных исследований [13, 14]. С другой стороны, пациенты с ДМО имели наибольший показатель КИТ. Данный коэффициент, зависящий от выбранной схемы анти-VEGF терапии и активности заболевания, на наш взгляд, наглядно характеризует БЛ. При терапевтических режимах с нагрузочной фазой КИТ снижается по мере увеличения продолжительности наблюдения (исключая редкие случаи, когда активность заболевания требует применения ежемесячного режима дозирования препарата). У пациентов с ДМО формируется своего рода «порочный круг»: интенсивный старт терапии, призванный сделать ее максимально эффективной, одновременно создает выраженное БЛ, способствующее несвоевременному прекращению и, следовательно, неудаче лечебных мероприятий.

Возможные пути повышения приверженности пациентов к антиангиогенной терапии: максимально ранняя диагностика и начало лечения; выбор препаратов и режимов, сочетающих максимальную эффективность при минимальном количестве ИВИ (в перспективе — появление новых препаратов, лекарственных форм и способов их доставки [15]); индивидуализация лечения; организационные мероприятия, направленные на повышение доступности лечения для пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена высокая эффективность анти-VEGF терапии заболеваний макулы, выразившаяся в повышении МКОЗ пациентов исследуемой группы за время наблюдения на уровне значимости 0,05 ($p < 0,001$).

2. Выявлена и подтверждена статистически, с использованием двух альтернативных критериев зависимость продолжительности наблюдения пациентов исследуемой группы от таких факторов, как пол и диагноз: женщины более привержены к длительному лечению, чем мужчины (статистически значимое различие показателей на уровне 0,05), а

длительность мониторинга пациентов с мХНВ превосходит таковую при ВМД ($p < 0,001$) и ДМО ($p < 0,001$). Кроме того, непараметрический критерий Спирмена продемонстрировал слабую по величине положительную корреляцию продолжительности наблюдения с исходной и итоговой МКОЗ при уровне значимости 0,05.

3. Предложен показатель КИТ, наглядно демонстрирующий выраженность БЛ и находящийся в обратной зависимости от приверженности пациентов к лечению; установлено статистически значимое различие КИТ между пациентами с ВМД и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и мХНВ ($p < 0,001$), ДМО и МООВС ($p < 0,05$).

4. Сравнение подгрупп пациентов с наибольшей и наименьшей продолжительностью наблюдения с использованием альтернативных — параметрического и непараметрического — критериев показало статистически значимые различия ряда показателей: в подгруппе с большой длительностью мониторинга зафиксированы более высокие значения исходной ($p < 0,01$) и итоговой ($p < 0,05$) МКОЗ, а также значительно меньшее среднее количество процедур ИВИ за месяц лечения ($p < 0,001$). Непараметрический критерий продемонстрировал также, что возраст пациентов в подгруппе с малой продолжительностью наблюдения статистически выше на уровне значимости 0,05 ($p = 0,02$).

Литература/References

1. Spooner K.L., Mhlanga C.T., Hong T.H., et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 2483–91. doi:10.2147/OPHT.S185052
2. Spooner K.L., Guinan G., Koller S., et al. Burden of treatment among patients undergoing intravitreal injections for diabetic macular oedema in Australia. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2019; 12: 1913–21. doi:10.2147/DMSO.S214098
3. Prener J., Halperin L., Rycroft C., et al. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: findings from a time-and-motion study. Am. J. Ophthalmol. 2015; 160 (4): 725–31. doi: 10.1016/j.ajo.2015.06.023
4. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации, по данным Федеральной статистики. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 5–9. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 5–9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9]
5. Mekjavić P.J., Balčiūnienė V.J., Čeklić L., et al. The burden of macular diseases in Central and Eastern Europe – implications for healthcare systems. Value in health regional issues. 2019; 19: 1–6. doi: 10.1016/j.vhri.2018.11.002
6. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al. Multi-country real-life experience of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2014; 99 (2): 220–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327
7. Cohen S.Y., Dubois L., Tadayoni R., et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. Am. J. Ophthalmol. 2009; 148: 409–13. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.001
8. Лане Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов (пер. с англ. под ред. В.П. Леонова). Москва: Практическая медицина; 2016. [Lang T.A., Sedic M. How to

- report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. 2nd ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2006 (In Russian)].
9. *Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Буслаев Р.В.* Оценка продолжительности антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Практическая медицина. 2017; 9 (110): 43–8. [*Bobykin E.V., Morozova O.V., Buslaev R.V.* Duration of anti-VEGF therapy of neovascular macular diseases in real clinical practice. Practical medicine. 2017; 9 (110): 43–8 (In Russian) Available at: <http://pmarchive.ru/ocenka-prodolzhitelnosti-antiangiogennoj-terapii-zabolevanij-makuly-v-usloviyax-realnoj-klinicheskoy-praktiki/>].
 10. *Бобыкин Е.В.* Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (4): 88–96. [*Bobykin E.V.* The influence of patient compliance with antiangiogenic therapy on its efficacy for neovascular age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (4): 88–96 (In Russian)].
 11. *Obeid A., Gao X., Ali F.S., et al.* Loss to follow-up among patients with neovascular age-related macular degeneration who received intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. JAMA ophthalmology. 2018; 136 (11): 1251–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3578
 12. *Bobykin E., Morozova O., Buslaev R.* The duration of Anti-VEGF therapy of macular diseases in Russian Patients: real clinical practice. Ophthalmic Research. 2018; 60 (suppl 1): 17.
 13. *Angermann R., Rauegger T., Nowosielski Y., et al.* Treatment compliance and adherence among patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration treated by anti-vascular endothelial growth factor under universal health coverage. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2019; 257 (10): 2119–25. doi: 10.1007/s00417-019-04414-y
 14. *Weiss M., Sim D.A., Herold T., et al.* Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy in daily practice. Retina. 2018; 38 (12): 2293–300. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892
 15. *Dunaief J.* Update on the age-related macular degeneration drug pipeline. Available at: <https://www.brightfocus.org/macular/article/update-on-the-age-related-macular-degeneration-drug-pipeline> (Accessed 22 February 2020).

Вклад авторов в работу: Е.В. Бобыкин — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; Р.В. Буслаев, О.В. Морозова — сбор и анализ данных. **Authors' contribution:** E.V. Bobykin — development of research concept and design; V.Y. Krokhaliev — substantial contribution to the conceptualisation and design of the research, data interpretation; R.V. Buslaev, O.V. Morozova — data collection and analysis.

Поступила: 12.03.2020

Переработана: 20.04.2020

Принята к печати: 20.04.2020

Originally received: 12.03.2020

Final revision: 20.04.2020

Accepted: 20.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Свердловская область, г. Екатеринбург, 620028, Россия

Евгений Валерьевич Бобыкин — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минералог. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

Руслан Вячеславович Буслаев — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин,
oculist.ev@gmail.com

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia

Evgeny V. Bobykin — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology

Vadim Y. Krokhaliev — MD, PhD, associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

Ruslan V. Buslaev — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

Olga V. Morozova — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

Contact information: Evgeny V. Bobykin,
oculist.ev@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34>



Результаты имплантации клапана Ахмеда у детей с постuveальной глаукомой

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Б. Ибейд Н.А., М.А. Храброва✉

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

Цель работы — оценить эффективность и безопасность имплантации клапана Ахмеда у детей с рефрактерной постuveальной глаукомой (ПУГ). **Материал и методы.** Имплантация клапана Ахмеда проведена 10 детям (10 глаз) в возрасте от 7 до 17 лет с некомпенсированной на максимальном гипотензивном режиме открытоугольной или смешанной формой ПУГ. Ранее всем пациентам было выполнено в среднем $2,1 \pm 0,9$ операции (преимущественно синустрабекулэктомия), направленные на нормализацию внутриглазного давления (ВГД). Из оперированных глаз 6 были артифакчными, 2 — факичными, 2 — афакичными. Имплантация клапана Ахмеда проводилась по общепринятой методике. ВГД на момент операции в среднем составляло $30,50 \pm 4,35$ мм рт. ст. Срок наблюдения после операции составил от 3,9 до 23,6 мес (в среднем $14,1 \pm 6,5$ мес). **Результаты.** Стойкий гипотензивный эффект вмешательства достигнут в 90 % случаев, из них у 3 пациентов — без гипотензивного режима, у 6 — на фоне гипотензивных препаратов, среднее количество которых после операции ($1,70 \pm 1,49$) стало значительно меньше, чем до операции ($p = 0,028$). В конце наблюдения отмечено достоверное ($p = 0,008$) снижение ВГД, которое составило $18,10 \pm 5,34$ мм рт. ст. Во время операции у одного пациента после парацентеза отмечалось кровотечение из сосудов угла передней камеры, остановленное тампонадой стерильным воздухом. В остальных случаях вмешательство, ближайший и отдаленный послеоперационный период протекали без осложнений. **Заключение.** Имплантация клапана Ахмеда является эффективным и безопасным способом хирургического лечения рефрактерной ПУГ у детей и может быть рекомендована при неэффективности предшествующих антиглаукоматозных операций, в том числе пациентам с артифакцией и афакцией.

Ключевые слова: увеит; глаукома; дети; клапан Ахмеда; синустрабекулэктомия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Н.А.Б., Храброва М.А. Результаты имплантации клапана Ахмеда у детей с постuveальной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 30-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34>

Ahmed valve implantation results in children with uveitic glaucoma

Ludmila A. Katargina, Ekaterina V. Denisova, Bahaaeddin Ibaid N.A., Mariia A. Khrabrova✉

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
lovin68@yandex.ru

The purpose is to evaluate the effectiveness and safety of Ahmed valve implantation in children with refractory postuveitic glaucoma (PUG). **Material and methods.** Ahmed valve was implanted to 10 children aged 7 to 17 years (10 eyes) with open-angle or mixed PUG uncompensated even by a maximum antihypertensive mode. Previously, all patients had undergone an average of 2.1 ± 0.9 surgeries aimed at normalizing the intraocular pressure (IOP) (predominantly, sinus trabeculectomy). 6 eyes were pseudophakic, 2 phakic, 2 aphakic. Ahmed valves were implanted according to the generally accepted technique. At the time of surgery IOP was 30.50 ± 4.35 mm Hg on average. The follow-up postsurgical period ranged from 3.9 to 23.6 months (averagely, 14.1 ± 6.5). **Results.** A stable hypotensive effect of the intervention

was achieved in 90 % of cases, of which 3 patients had no hypotensives while 6 patients received hypotensive drugs even though their quantity was significantly smaller than before surgery (1.7 ± 1.49 , $p=0.028$). At the end of the follow-up the average IOP was 18.1 ± 5.34 mm Hg, (significantly lower than before surgery, $p = 0.008$). During surgery, 1 patient experienced bleeding from the vessels of the anterior chamber angle after paracentesis, which was stopped by tamponade with sterile air. In other cases, the surgery as well as the immediate and distant postoperative period showed no complications. **Conclusion.** Ahmed valve implantation is an effective and safe method of the surgical treatment of refractory PUG in children and can be recommended in cases when previous antiglaucomatous operations proved ineffective, including patients with pseudophakia and aphakia.

Keywords: uveitis; glaucoma; children; Ahmed glaucoma valve; trabeculectomy

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., Denisova E.V., Ibaid B.N.A., Khrabrova M.A. Ahmed valve implantation results in children with uveitic glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 30-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34>

Постувеальная глаукома (ПУГ) представляет собой одну из самых тяжелых форм глауком детского возраста, что обусловлено высокой частотой, комбинацией различных механизмов повышения внутриглазного давления (ВГД), резистентностью к медикаментозному и хирургическому лечению [1–5]. У детей с некомпенсированной открытоугольной или смешанной (с наличием периферических передних синехий) формой офтальмогипертензии и ПУГ лечение, как правило, начинают с местной гипотензивной терапии. При отсутствии компенсации ВГД на максимальном медикаментозном режиме проводится хирургическое вмешательство.

На сегодняшний день нет единого подхода к хирургии ПУГ у детей, что обусловлено полиморфизмом клинических проявлений, а также выраженными пролиферативными процессами в послеоперационном периоде в зоне хирургического вмешательства [6]. В качестве первого вмешательства чаще проводят синустрабекулэктомию (СТЭ) [1, 7, 8], реже — гониотомию [9–11], трабекулодиализ [12], трабекулоотомию [13] или имплантацию дренажей [14].

Целью дренажной хирургии является снижение избыточного рубцевания в фильтрационной зоне и создание путей резорбции внутриглазной жидкости, а спектр используемых в настоящее время дренажей достаточно широк. Наибольшее распространение получили эксплантодренажи, которые изготавливаются из различных синтетических материалов. По принципу их работы выделяют 3 основных типа: транслимбальные дренажи (например, биорезорбируемый дренаж), шунты-трубочки (Ex-PRESS, iStent); шунтовые устройства (бесклапанные Baerveldt и клапанные Ahmed) [15].

Преимуществом шунтовых устройств является формирование большой по площади фильтрационной подушечки (не меньше, чем плато дренажа), а ее расположение дистантно от лимба позволяет избежать наползания на роговицу. В настоящее время при ПУГ у взрослых пациентов наиболее часто используется клапан Ахмеда, позволяющий, благодаря клапанному механизму, уменьшить риск гипотонии в раннем послеоперационном периоде [16–22]. Имплантация дренажей при ПУГ у детей посвящено лишь небольшое количество работ [14, 23, 24], а полученные результаты неоднозначны, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность и безопасность имплантации клапана Ахмеда у детей с рефрактерной ПУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2018–2019 гг. в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» выполнено 102 антиглаукоматозные операции при ПУГ, из них имплантация клапана Ахмеда (Ahmed™ Glaucoma Valve, New World Medical Inc.) произведена 10 пациентам (5 девочек, 5 мальчиков) в возрасте от 7 до 17 лет (таблица).

Показанием к вмешательству была некомпенсация ПУГ на максимальном гипотензивном режиме (3–4 препарата, в среднем $3,30 \pm 0,48$). Ранее всем детям было выполнено от 1 до 4 (в среднем $2,1 \pm 0,9$) операций, направленных на нормализацию ВГД (преимущественно СТЭ, в 2 случаях — с имплантацией антиглаукомного микрошунта из гидрофобного акрила (вариант А-3) производства ООО «Предприятие "Репер-НН"», в одном случае — диодлазерная

циклофотокоагуляция). ВГД на момент имплантации клапана Ахмеда составило от 25 до 38 мм рт. ст. (в среднем $30,50 \pm 4,35$ мм рт. ст.).

Передний увеит был у 6 пациентов, периферический — у 3, панувеит — у одного. У 4 детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у одного ребенка — с болезнью Фогта — Коянаги — Харада, у 5 увеит носил идиопатический характер. Шесть глаз были артефактными, 2 глаза — факичными, 2 — афакичными. На момент имплантации клапана Ахмеда у 9 детей отмечалась ремиссия, у одного — минимальная активность воспалительного процесса.

Операция проводилась под наркозом по общепринятой методике. В одном из верхних квадрантов выполняли разрез конъюнктивы и теноновой капсулы основанием к лимбу протяженностью 10–12 мм. Конъюнктиву тупо отсепаровывали с формированием «кармана». Клапан активировали, вводя через трубочку физиологический раствор, погружали в сформированный субконъюнктивальный карман и фиксировали к эписклере двумя швами (нейлон 10/0), располагая передний край плато в 10 мм от лимба. Дренажную трубку клапана укорачивали так, чтобы после имплантации она выступала в переднюю камеру на 2–3 мм. Прокол склеры выполняли с помощью иглы 23G в 1,5–2 мм от лимба параллельно плоскости радужки. Через прокол вводили трубку клапана в переднюю камеру. Трубку фиксировали к склере матрачным швом (викрил 8/0), прикрывали сверху лоскутом кадаверной склеры, которую фиксировали к склере 4 узловыми швами (викрил 8/0). На разрез конъюнктивы и теноновой капсулы накладывали обвивной шов (викрил 8/0). Имплантировано 8 клапанов Ahmed типа FP8 (педиатрический) и 2 FP7. Данные дренажи отличаются размером плато: в модели FP7 его длина составляет 16 мм, ширина — 13 мм, площадь — 184 мм^2 , в FP8 — 10 мм, 9,6 мм и 96 мм^2 соответственно.

Компенсацией глаукомы после операции считали ВГД ≤ 24 мм рт. ст. и отсутствие симптомов прогрессирования глаукомного процесса без гипотензивной терапии (абсолютная эффективность) или на фоне гипотензивной терапии (относительная эффективность). Срок наблюдения после операции составил от 3,9 до 23,6 мес (в среднем $14,1 \pm 6,5$ мес).

Данные обработаны методами описательной статистики (программа Statistica 7, Statsoft, США). Анализ достоверности различий проводился с использованием критерия Уилкоксона, значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время операции у одного пациента (с увеитом на фоне болезни Фогта — Коянаги — Харада) после парацентеза отмечалось кровотечение из сосудов угла передней камеры, остановленное тампонадой стерильным воздухом. В дальнейшем в связи с медленным рассасыванием остаточной гифемы ему проведено промывание передней камеры, не повлиявшее на результаты вмешательства. В остальных случаях операция, ближайший и отдаленный послеоперационный период протекали без осложнений.

Стойкий гипотензивный эффект вмешательства достигнут в 9 (90 %) из 10 случаев. В конце периода наблюдения среднее значение ВГД составило $18,10 \pm 5,34$ мм рт. ст.

Таблица. Характеристика пациентов до и после операции
Table. Characterization of patients before and after surgery

№	Возраст на момент операции, лет Age at the time of surgery, years	Этиология увеита Etiology of uveitis	Локализация воспаления Localization of inflammation	Активность увеита на момент операции Uveitis activity at the time of surgery	Состояние хрусталика Lens status	Количество и вид предшествующих гипотензивных операций The number and type of previous hypotensive operations	Тип клапана Ахмеда Ahmed valve type	Длительность компенсации ВГД, мес IOP compensation, months		Острота зрения с коррекцией Corrected vision		ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg		Количество препаратов Number of drugs	
								без гипотензивной терапии without antihypertensive therapy	общая total	до операции before surgery	в конце периода наблюдения EOP	до операции before surgery	в конце наблюдения EOP		
1	11,2	Неясная Unclear	Передний Anterior	Ремиссия Remission	Артифакция Pseudophakia	1 (СТЭ) (STE)	FP8	6,0	15,5#	0,3	0,5	30	12	3	1
2	7,2	Болезнь ФКХ VKH	Панувеит Panuveitis	Ремиссия Remission	Факция Phakia	1 (СТЭ) (STE)	FP8	1,9	23,6#	0,15	0,5	38	14	3	1
3	13,5	Неясная Unclear	Периферический Intermediate	Ремиссия Remission	Артифакция Pseudophakia	3 (СТЭ) (STE)	FP8	1,0	23,4#	0,3	0,3	29	19	3	2
4	13,1	Неясная Unclear	Передний Anterior	Субактивный Subacute	Артифакция Pseudophakia	4 (СТЭ) (STE)	FP8	22,5#	22,5#	0,7	0,8	24	14	3	0
5	13,4	Неясная Unclear	Периферический Intermediate	Ремиссия Remission	Факция Phakia	1 (СТЭ) (STE)	FP8	0,8	15,7#	0,4	0,05	30	30	4	4
6	13,1	ЮИА ассоциир. JIA associated	Передний Anterior	Ремиссия Remission	Артифакция Pseudophakia	2 (СТЭ*) (STE*)	FP8	1,4	7,3#	0,8	0,6	28	19	3	3
7	17,2	ЮИА ассоциир. JIA associated	Передний Anterior	Ремиссия Remission	Афакция Aphakia	3 (СТЭ*) (STE*)	FP7	7,0#	7,0#	0,5	0,5	34	19	4	0
8	12,7	Неясная Unclear	Периферический Intermediate	Ремиссия Remission	Артифакция Pseudophakia	1 (СТЭ) (STE)	FP8	0,7	6,0#	0,2	0,15	36	23	3	3
9	12,5	ЮИА ассоциир. JIA associated	Передний Anterior	Ремиссия Remission	Афакция Aphakia	2 (СТЭ) (STE)	FP8	0,2	16,1#	0,01	0,01	30	14	3	3
10	15,6	ЮИА ассоциир. JIA associated	Передний Anterior	Ремиссия Remission	Артифакция Pseudophakia	3 (2 СТЭ, 1 ДЛЦК) (2 STE, 1 DLCC)	FP7	3,9#	3,9#	0,9	0,9	26	17	4	0
Среднее Mean	13,0	—	—	—	—	2,1	—	—	—	—	—	30,5	18,1	3,3	1,7
Ст. откл. Std. dev.	1,6	—	—	—	—	0,9	—	—	—	—	—	4,35	5,34	0,48	1,3

Примечание. Ст. откл. — стандартное отклонение, СТЭ — синустрабекулярная, ДЛЦК — диодлазерная циклокоагуляция, ФКХ — Фогта — Коянаги — Харада, * — из них один с имплантацией микрошунта из гидрофобного акрила, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, # — срок наблюдения.
Note. Std. dev. — standard deviation, STE — sinustabeculotomy, DLCC — diode laser cyclocoagulation, VKH — Vogt — Koyanagi — Harada disease, EOP — at the end of the observation period, * — 1 with implantation of a microshunt from hydrophobic acrylic, JIA — junior idiopathic arthritis, # — observation period.

(достоверно снижение по сравнению с дооперационным, $p = 0,008$). При этом у 3 пациентов компенсация ПУГ была без гипотензивного режима, у 6 — на фоне гипотензивных препаратов. Следует отметить, что необходимость назначения гипотензивной терапии возникла в достаточно ранние сроки после операции (от 1 нед до 6 мес, в среднем — 1,7 мес). При этом среднее количество гипотензивных препаратов после операции составило $1,70 \pm 1,49$, что было значительно меньше по сравнению с периодом до операции ($p = 0,028$).

При анализе факторов длительности компенсации ВГД без гипотензивной терапии отмечена тенденция к более длительной компенсации у пациентов с передним увеитом по сравнению с периферическим. Связи длительности компенсации с этиологией увеита, активностью воспаления на момент операции, состоянием хрусталика и количеством предшествующих антиглаукоматозных вмешательств на нашем материале не установлено. У обоих пациентов, которым имплантирована модель FP7, достигнута компенсация ПУГ без гипотензивной терапии, однако сроки наблюдения были небольшими: 3,9 и 7,0 мес. Ребенку с увеитом на фоне болезни Фогта — Коянаги — Харада через год после имплантации клапана Ахмеда проведена экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, протекавшая без осложнений и не повлиявшая на результат гипотензивной операции.

У одного ребенка (с периферическим увеитом неясной этиологии) через месяц после имплантации клапана Ахмеда отмечен подъем ВГД, обусловленный формированием капсулы вокруг плато дренажа. В связи с недостаточным эффектом гипотензивной терапии и лишь кратковременным снижением ВГД после 2 операций иссечения капсулы пациентке проведена диодлазерная циклофотокоагуляция.

Острота зрения до имплантации клапана Ахмеда варьировала от 0,01 до 0,9 и в ближайшие сроки после операции существенно не изменилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПУГ относится к наиболее рефрактерным к лечению видам глауком. Общепринятый алгоритм хирургических вмешательств при открытоугольной или смешанной формах ПУГ как у взрослых, так и у детей нет. Выбор операции, как правило, определяется комплексом факторов, включая выраженность изменений угла передней камеры и переднего отдела глаза, предшествующие антиглаукоматозные вмешательства, остроту зрения и функциональный прогноз, технические возможности, опыт и предпочтения хирурга.

У взрослых наиболее частыми вмешательствами являются СТЭ с использованием антипролиферативных препаратов и имплантация дренажей [16–22, 25–27]. Недостатком СТЭ при ПУГ является повышенный риск гипотонии в послеоперационном периоде, обусловленный более низкой, чем в норме, продукцией внутриглазной жидкости в глазах с увеитом. Это является дополнительным фактором избыточной пролиферации и, следовательно, неэффективности вмешательства, а также может приводить к снижению остроты зрения.

Дренажи при ПУГ у взрослых применяются как в ходе первичных, так и при неэффективности предшествующих гипотензивных вмешательств. Эффективность данных операций варьирует. В ранние сроки (1–2 года) компенсация ВГД достигается в 57–100 %, в отдаленные (4–5 лет) — в 50–77 % случаев [16–22]. При этом данные об эффективности имплантации дренажей и СТЭ при ПУГ противоречивы. Отмечена как большая эффективность дренажных устройств [28, 29], так и СТЭ [30, 31], а также их одинаковая эффективность [32, 33].

Хирургическому лечению ПУГ у детей посвящено значительно меньшее количество исследований [7, 9–14, 23, 24]. При этом спектр операций шире, чем у взрослых, а их изучения в сравнительном аспекте не проводилось. Следует отметить меньшую эффективность гониотомии при закрытии угла передней камеры протяженными периферическими передними синехиями, а также трудности ее проведения при наличии дистрофии и/или отека роговицы.

Эффективность дренажной хирургии при ПУГ у детей анализировалась лишь в единичных работах, а полученные результаты неоднозначны. Так, после имплантации клапана

Ахмеда С. Kafala и соавт. [24] наблюдали компенсацию ВГД у всех 7 детей в сроки от 6 до 60 мес (в среднем — 36,8 мес) после операции. По данным У. Eksioglu и соавт. [14], эффективность аналогичного вмешательства у 11 детей (16 глаз) была ниже: 53,3 и 42,2 % через 12 и 48 мес соответственно.

Нами установлен недостаточный гипотензивный эффект имплантации транслимбальных биорезорбируемых дренажей у детей с ПУГ: через 6–18 мес после операции компенсация ВГД сохранялась в 63,6 %, через 24 мес — в 45,4 % глаз [23].

Проведенный анализ результатов имплантации клапана Ахмеда в небольшой группе детей с рефрактерной ПУГ (во всех случаях повторное антиглаукоматозное вмешательство, в 80 % — наличие артрафии или афакии) свидетельствует о высокой эффективности данного метода лечения. Компенсация ВГД достигнута в 90 % случаев в средний срок наблюдения $14,1 \pm 6,5$ мес. При этом в 2/3 случаев в достаточно ранние сроки (до 6 мес после операции) потребовалось назначение гипотензивных препаратов, однако их количество было значительно меньше, чем до вмешательства.

Серьезных осложнений во время имплантации клапана Ахмеда и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Однако потенциальными нежелательными явлениями имплантации дренажей, помимо возникающих и при других антиглаукоматозных вмешательствах (цилиохориоидальная отслойка, гипемиа, хроническая гипотония, прогрессирование катаракты, инкапсулирование фильтрационной подушечки), в редких случаях могут быть: эндотелиально-эпителиальная дистрофия (7 %), экстружия трубочки через конъюнктиву (3 %) или ее окклюзия (2 %) [14–22].

Это, наряду с относительно высокой стоимостью шунтовых устройств, отчасти ограничивает их применение и свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска эффективных методов профилактики избыточного рубцевания при рефрактерных глаукомах, в том числе постувеальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация клапана Ахмеда является достаточно эффективным и безопасным способом хирургического лечения рефрактерной открытоугольной и смешанной форм ПУГ у детей и может быть рекомендована при неэффективности предшествующих антиглаукоматозных операций, в том числе пациентам с артрафией и афакией. Данный метод лечения позволяет добиться нормализации ВГД, уменьшить количество гипотензивных препаратов для инстилляций, снизить риск потери зрительных функций.

Литература/References

1. Катареина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина, 2000. [Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Medicine, 2000 (in Russian)].
2. Катареина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Гвоздиук Н.А. Вторичная глаукома при увеитах у детей на фоне синдрома Фогта — Коянаги — Харада. Российский офтальмологический журнал. 2008; 3: 13–7. [Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Gvozdiuk N.A. Secondary glaucoma in children with uveitis related to Vogt — Koyanagi — Harada syndrome. Russian ophthalmological journal. 2008; 3: 13–7 (in Russian)].
3. Foster C.S., Havrlikova K., Baltatzis S., Christen W.G., Merayo-Llloves J. Secondary glaucoma in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. Acta Ophthalmol. Scand. 2000; 78 (5): 576–9. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005576.x
4. Kotaniemi K., Sihto-Kauppi K. Occurrence and management of ocular hypertension and secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: An observational series of 104 patients. Clin. Ophthalmol. 2007; 1 (4): 455–9.
5. Sijssens K.M., Rothova A., Berendschot T.T., de Boer J.H. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. Ophthalmology. 2006; 113 (5): 853–9.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.043
6. Kalogeropoulos D., Kalogeropoulos C., Moschos M.M., Sung V. The management of uveitic glaucoma in children. Turk. J. Ophthalmol. 2019; 49: 283–93. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.36589
7. Катареина Л.А., Хватова А.В., Денисова Е.В. Эффективность трабекулэктомии с применением цитостатиков в лечении постувеальной глаукомы у детей. Офтальмохирургия. 2002; 3: 37–40. [Katargina L.A., Khvatova A.V., Denisova E.V. Efficacy of trabeculectomy with the use of cytostatics in the treatment of uveitic glaucoma in children. Oftalmokhirurgiya. 2002; 3: 37–40 (in Russian)].
8. Siddique S.S., Suelves A.M., Baheti U., Foster C.S. Glaucoma and uveitis. Surv.

- Ophthalmol. 2013; 58 (1): 1–10. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.04.006
9. *Bohnsack B.L., Freedman S.F.* Surgical outcomes in childhood uveitic glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (1): 134–42. doi: 10.1016/j.ajo.2012.07.008
 10. *Freedman S.F., Rodriguez-Rosa R.E., Rojas M.C., Enyedi L.B.* Goniotomy for glaucoma secondary to chronic childhood uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133 (5): 617–21. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01344-2
 11. *Ho C.L., Wong E.Y., Walton D.S.* Goniosurgery for glaucoma complicating chronic childhood uveitis. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122 (6): 838–44. doi: 10.1001/archophth.122.6.838
 12. *Williams R.D., Hoskins H.D., Shaffer R.N.* Trabeculodialysis for inflammatory glaucoma: a review of 25 cases. *Ophthalmic Surg.* 1992; 23 (1): 36–7.
 13. *Wang Q., Wang J., Fortin E., Hamel P.* Trabeculotomy in the treatment of pediatric uveitic glaucoma. *J. Glaucoma.* 2016; 25 (9): 744–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000516
 14. *Eksioglu U., Yakin M., Sungur G., et al.* Short- to long-term results of Ahmed glaucoma valve in the management of elevated intraocular pressure in patients with pediatric uveitis. *Can. J. Ophthalmol.* 2017; 52 (3): 295–301. doi: 10.1016/j.cjco.2016.11.015
 15. *Степанов А.В., Гамзаева У.Ш.* Дренажная хирургия глаукомы. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (3): 158–64. [*Stepanov A.V., Gamzaeva U.Sh.* Glaucoma drainage surgery. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2016; 11 (3): 158–64 (in Russian). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-3-158-164]
 16. *Bao N., Jiang Z.X., Coh P., Tao L.M.* Long-term outcomes of uveitic glaucoma treated with Ahmed valve implant in a series of Chinese patients. *Int. J. Ophthalmol.* 2018; 11 (4): 629–34. doi: 10.18240/ijo.2018.04.15
 17. *Ozdal P.C., Vianna R.N., Deschênes J.* Ahmed valve implantation in glaucoma secondary to chronic uveitis. *Eye (Lond).* 2006; 20 (2): 178–83. doi: 10.1038/sj.eye.6701841
 18. *Papadaki T.G., Zacharopoulos I.P., Pasquale L.R., et al.* Long-term results of Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144 (1): 62–9. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.013
 19. *Satana B., Yalvac I.S., Sungur G., et al.* Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma secondary to Behçet disease. *J. Glaucoma.* 2015; 24 (8): 607–12. doi: 10.1097/IJG.0000000000000062
 20. *Valenzuela F., Oportus M.J., Pérez C.I., et al.* Ahmed glaucoma drainage implant surgery in the management of refractory uveitic glaucoma: Long-term follow up. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2018; 93 (9): 431–8. doi: 10.1016/j.oftal.2018.05.011
 21. *Voykov B., Doycheva D., Deuter C., et al.* Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve implantation for glaucoma secondary to fuchs uveitis syndrome. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2017; 25 (6): 760–6. doi: 10.3109/09273948.2016.1168454
 22. *Yakin M., Eksioglu U., Sungur G., et al.* Short-term to long-term results of Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma secondary to Behçet disease. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (1): 20–6. doi: 10.1097/IJG.0000000000000539
 23. *Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н., Арестова Н.Н.* Эффективность комбинированного дренажа у детей с постувеальной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2018; 17 (3): 34–9. [*Katargina L.A., Denisova E.V., Ibeid B.N., Arestova N.N.* The effectiveness of composite drainage in children with postuveal glaucoma. *Natsionalnyy zhurnal glaukoma.* 2018; 17 (3): 34–9 (in Russian). doi.org/10.25700/NJG.2018.03.04]
 24. *Kafkalla C., Hynes A., Choi J., Topalkara A., Foster C.S.* Ahmed valve implantation for un-controlled pediatric uveitic glaucoma. *J. AAPOS.* 2005; 9 (4): 336–40. doi: 10.1016/j.jaapos.2005.04.006
 25. *Kaburaki T., Mercieca K., Fenerty C., Jones N.P.* Outcomes and complications of trabeculectomy enhanced with 5-fluorouracil in adults with glaucoma secondary to uveitis. *J. Glaucoma.* 2013; 22 (8): 663–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e318255dc07
 26. *Kaburaki T., Koshino T., Kawashima H., et al.* Initial trabeculectomy with mitomycin C in eyes with uveitic glaucoma with inactive uveitis. *Eye (Lond).* 2009; 23 (7): 1509–17. doi: 10.1038/eye.2009.117-cme
 27. *Towler H.M., McCluskey P., Shaer B., Lightman S.* Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. *Ophthalmology.* 2000; 107 (10): 1822–8. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00351-1
 28. *Bettis D.I., Morshedi R.G., Chaya C., et al.* Trabeculectomy with mitomycin c or ahmed valve implantation in eyes with uveitic glaucoma. *J. Glaucoma.* 2015; 24 (8): 591–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000195
 29. *Esfandiari H., Loewen N.A., Hassanpour K., et al.* Fuchs heterochromic iridocyclitis-associated glaucoma: a retrospective comparison of primary Ahmed glaucoma valve implantation and trabeculectomy with mitomycin C. Version 2. F1000Res. 2018 Jun 22 [revised 2018 Oct 15]; 7: 876. doi: 10.12688/f1000research.15244.2
 30. *Iverson S.M., Bhardwaj N., Shi W., et al.* Surgical outcomes of inflammatory glaucoma: a comparison of trabeculectomy and glaucoma-drainage-device implantation. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2015; 59 (3): 179–86. doi: 10.1007/s10384-015-0372-6
 31. *Nilforushan N., Yadgari M., Alemzadeh S.A.* Surgical management of glaucoma in Fuchs uveitis syndrome: trabeculectomy or Ahmed glaucoma valve. *J. Curr. Ophthalmol.* 2019; 31 (1): 24–30. doi: 10.1016/j.joco.2018.10.005
 32. *Chow A., Burkemper B., Varma R., et al.* Comparison of surgical outcomes of trabeculectomy, Ahmed shunt, and Baerveldt shunt in uveitic glaucoma. *J. Ophthalmic Inflamm Infect.* 2018; 8: 9. doi.org/10.1186/s12348-018-0150-y
 33. *Kwon H.J., Kong Y.X.G., Tao L.W., et al.* Surgical outcomes of trabeculectomy and glaucoma drainage implant for uveitic glaucoma and relationship with uveitis activity. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2017; 45: 472–80. doi: 10.1111/ceo.12916

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Е.В. Денисова — разработка концепции и дизайна исследования, обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Б. Ибейд Н.А. — сбор данных; М.А. Храброва — сбор, обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: L.A. Katargina — development of research concept and design, writing and final preparation of the article; E.V. Denisova — development of research concept and design, analysis and data interpretation, final preparation of the article for publication; B. Ibeid N.A. — data collection; M.A. Khrabrova — data collection, analysis and interpretation, writing and final preparation of the article.

Поступила: 03.03.2020

Переработана: 22.03.2020

Принята к печати: 06.04.2020

Originally received: 03.03.2020

Final revision: 22.03.2020

Accepted: 06.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Бахааеддин Ибейд Н.А. — аспирант отдела патологии глаз у детей

Мария Алексеевна Храброва — клинический ординатор

Для контактов: Мария Алексеевна Храброва,
lovin68@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

Ekaterina V. Denisova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology

Bahaaeddin Ibeid N.A. — PhD student, department of children's eye pathology

Maria A. Khrabrova — resident

Contact information: Maria A. Khrabrova,
lovin68@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>

Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии

М.О. Кириллова, М.В. Зуева[✉], И.В. Цапенко, А.Н. Журавлева

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

Цель — оценить специфику изменений электрофизиологических показателей, отражающих различные аспекты функции ганглиозных клеток (ГК) и их аксонов, в ранней диагностике глаукомной оптической нейропатии (ГОН). **Материал и методы.** В двух клинических группах: (I) с подозрением на глаукому — 35 пациентов (60 глаз) в возрасте 49–70 лет и (II) с начальной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) — 16 пациентов (30 глаз) в возрасте 43–68 лет, а также в группе сравнения 38 относительно здоровых лиц (45 глаз) в возрасте 42–70 лет регистрировали паттерн-реверсивные зрительные вызванные потенциалы (ПЗВП), транзистентную и стационарную паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) по стандартам ISCEV и фотопический негативный ответ (ФНО). **Результаты.** Амплитуды P100 в обеих клинических группах достоверно отличались от нормы в ПЗВП на мелкие и крупные паттерны. Удлинение пиковой латентности (Т) P100 по сравнению с нормой статистически значимо для стимула 1° во II группе. В обеих группах обнаружена повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ и ПЗВП для мелких паттернов. В I и II группах выявлено снижение амплитуды P50 и N95 транзистентной ПЭРГ на все стимулы, наиболее значительное для паттерна 0,3°. В I группе Т N95 достоверно удлинена в ПЭРГ на крупный стимул. Достоверная редукция стационарной ПЭРГ обнаружена в группах с подозрением на глаукому, и начальной ПОУГ. Наиболее резкие изменения отмечены для мелких паттернов 0,8 и 0,3°. Удлинение Т по сравнению с нормой наиболее выражено для ПЭРГ на 0,3°, однако из-за высокой вариабельности показателя внутри группы оно не имело статистической значимости. Амплитуда ФНО достоверно отличалась от нормы в ЭРГ на вспышку 3,0 кд/с/м². **Заключение.** У пациентов с подозрением на глаукому снижение амплитуды P100 ЗВП и одновременное удлинение его Т может являться одним из критериев пластической стадии на уровне латерального коллатерального тела. Маркерами функциональных изменений ГК сетчатки являются снижение амплитуды ФНО на яркую вспышку и волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерн 0,3°. Результаты указывают на большую чувствительность парвоцеллюлярной системы к ранним событиям в развитии ГОН.

Ключевые слова: доклиническая диагностика; подозрение на глаукому; начальная первичная открытоугольная глаукома; ганглиозные клетки сетчатки; паттерн-ЭРГ; фотопический негативный ответ; зрительные вызванные потенциалы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 35–41. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>

Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy

Maria O. Kirillova, Marina V. Zueva[✉], Irina V. Tsapenko, Anastasiya N. ZhuravlevaHelmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia visionlab@yandex.ru

Purpose: to evaluate the changes in electrophysiological indicators reflecting various aspects of the function of retinal ganglion cells (RGC) and their axons in the early diagnosis of glaucomatous optic neuropathy (GON). **Material and methods.** Two clinical groups, (1) 35 patients (60 eyes) aged 49 to 70 with suspected glaucoma and (2) 16 patients (30 eyes) aged 43–68 with initial primary open-

angle glaucoma (POAG), and a comparison group of 38 relatively healthy subjects (45 eyes) aged 42–70 were tested for pattern-reversed visual evoked potentials (PVEP), transient and stationary pattern-ERGs (PERG) according to ISCEV, and photopic negative response (PhNR). **Results.** The P100 amplitudes in both clinical groups differed significantly from the norm in PVEP on small and large patterns. The elongation of peak latency (T) of P100 compared with norm was significant for the stimulus 1° in group 2. In both groups of patients, increased variability of the temporal parameters of PERG and PVEP for small patterns was found. In groups 1 and 2, a decrease in the amplitude of P50 and N95 peaks of transient PERG for all stimuli was revealed, which was the most significant for the 0.3° pattern. In group 1, the N95 peak was significantly delayed in PERG for large patterns. A statistically significant reduction in the steady-state PERG's amplitude was found in the groups of suspected glaucoma and initial POAG. The sharpest changes were found for small (0.8° and 0.3°) patterns. The elongation of T compared to the norm was most pronounced for PERG at 0.3°, but due to the high variability of temporary indicators within the group, it had no statistical significance. The amplitude of PhNR was significantly different from the norm in the ERG for a flash of 3.0 cd·sec/m². **Conclusion.** In patients with suspected glaucoma, a decrease in the P100 VEP amplitude with the simultaneous elongation of T may be considered as a criteria for the plastic stage at the level of lateral geniculate nucleus. Markers of functional changes in RGCs are the decrease in the amplitude of PhNR in response to bright flash, and P50 and N95 of PERG for pattern size 0.3°. The results indicate a greater vulnerability of the parvocellular system to early events in the development of GON.

Keywords: preclinical diagnosis; suspected glaucoma; initial primary open-angle glaucoma; retinal ganglion cells; pattern-ERG; photopic negative response; visual evoked potentials

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: Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 35–41 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты в мире и серьезной проблемой здравоохранения [1]. Высокие показатели слабости зрения и инвалидности по зрению связаны не только с особенностями течения самого заболевания, но и с несвоевременностью его выявления и начала терапии. Клинические проявления первичной глаукомы достаточно изучены, однако патофизиологические механизмы глаукомного повреждения до сих пор остаются не до конца ясными. В основе существующей методологии ранней диагностики глаукомной нейрооптикопатии (или глаукомной оптической нейропатии, ГОН) лежат представления о том, что заболевание носит многофакторный характер. Факторами риска ГОН принято считать: возраст, семейный анамнез, повышенное внутриглазное давление, миопию, расовую принадлежность, системные нарушения [2, 3]. Несмотря на возможности современных измерительных приборов, чувствительность определяющих постановку диагноза критериев высока только в том случае, когда заболевание уже находится в своем развитии [4]. Так, чувствительность стандартной автоматизированной периметрии (SAP, или САП) и технологии удвоения частот (FDT-периметрии) составляет в среднем 74–76 и 96 % соответственно. Однако столь высокие показатели присутствуют лишь за счет исследований больных с I–III стадиями глаукомы [5]. Фиксируемые с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) ранние структурные изменения внутренних слоев сетчатки в макулярной области и толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярно (пСНВС) также отражают уже имеющиеся деструктивные изменения на морфологическом уровне, несмотря на высокую чувствительность этих параметров [6, 7]. Изменения пСНВС определяются с частотой 48 % (специфичность признака) при минимальных потерях в поле зрения и с частотой 84 % — при умеренных [8]. Поэтому диагностическая ценность таких эталонных стандартов ранней диагностики глаукомы, как компьютерная периметрия и ОКТ, недостаточна для выявления заболевания на доклинических стадиях [9].

В ранней диагностике глаукомы наибольший интерес представляет исследование ганглиозных клеток (ГК) сетчатки. Эти клетки высокочувствительны к ишемии и эксайто-

токсичности [10] и среди всех нейронов сетчатки в большей степени поражаются при глаукоме. ОКТ спектрального домена позволяет оценивать толщину внутренних слоев макулярной области, составляющих комплекс ГК (КГК) сетчатки. СНВС, слой ГК и внутренний плексиформный слой (ВПС) сетчатки содержат соответственно аксоны, клеточные тела и дендриты ГК, которые наиболее чувствительны при глаукоме [11]. Исследование толщины слоев КГК показало высокую способность метода выявлять раннюю глаукому [12, 13]. Однако чаще всего пациент обращается к специалисту при существенном сужении поля зрения, при этом уже отмечается гибель около 30 % ГК сетчатки [14]. По данным Н. Quigley и соавт. [15], между ранними повреждениями в ГК сетчатки и первыми дефектами полей зрения, исследованных методом САП, проходит 10–12 лет.

По современным представлениям, на доклинических стадиях глаукомы происходит медленное развитие нейродегенеративных изменений, начинающееся с исчезновения дендритов и синапсов в ВПС, а также потери разветвленных терминалей аксонов ГК и их синапсов на нейронах латерального коллатерального тела (ЛКТ) [16–18]. V. Porciatti и L. Ventura [16] представили концептуальную модель структурно-функциональных взаимоотношений при гибели ГК сетчатки, согласно которой в этом процессе существует критический период дисфункции ГК, названный «пластическим периодом», представляющий собой временное окно, в течение которого изменения в ГК можно обратить вспять путем применения терапевтических стратегий. Объективная диагностика пластической стадии может сыграть ключевую роль при постановке диагноза у пациентов с подозрением на глаукому, а также при решении вопроса о назначении лечения [19]. Кроме того, несовершенство диагностики может стать одной из причин гипердиагностики и назначения ненужного пожизненного лечения с неблагоприятными эффектами терапии или, наоборот, позднего выявления заболевания с уже необратимой потерей части нервных волокон. Предполагается, что зафиксировать это «окно» между ранним нарушением активности ГК и изменениями структуры сетчатки возможно при помощи комплекса электрофизиологических исследований, оценивающих различные

аспекты функции ГК: паттерн-реверсивные зрительные вызванные потенциалы (ПЗВП), паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопический негативный ответ (ФНО) [9].

ЦЕЛЬ работы — оценить специфику изменений электрофизиологических показателей, отражающих различные аспекты функции ГК и их аксонов (ФНО, ПЭРГ и ПЗВП), в ранней диагностике ГОН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 51 пациент (90 глаз), в том числе 30 женщин и 21 мужчина, разделенных на две группы. I группа включала 35 человек (60 глаз) 49–70 лет (средний возраст $58,0 \pm 5,3$ года) с диагнозом «подозрение на глаукому», II группа — 16 больных (30 глаз) 43–68 лет (средний возраст — $61,0 \pm 4,8$ года) с диагнозом «первичная открытоугольная компенсированная глаукома в начальной стадии, стабилизированное течение». В группу сравнения вошли нормативные данные, имеющиеся в базе прибора, которые были получены при обследовании 38 относительно здоровых лиц (45 глаз) 42–70 лет (средний возраст — $56,7 \pm 8,0$ года), включая авторов статьи. Критерием отбора являлось отсутствие какой-либо манифестной офтальмопатологии в анамнезе, допустимая сопутствующая офтальмопатология — начальная катаракта, миопия слабой степени. Общесоматическая патология имела возрастной характер и была представлена в основном ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I–II стадий, остеохондрозом. Всем пациентам проведены стандартные (рефрактометрия, визометрия, биомикроскопия, микроконтактная тонометрия (ICare PRO-TA03), офтальмоскопия, компьютерная периметрия (Humphrey Visual Field Analyzer II) по программам 30/2 и 24/2, пахиметрия) и специальные (конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия (Heidelberg Retina Tomograph — III), ОКТ (Heidelberg Spectralis OCT)) офтальмологические исследования.

В группу I вошли пациенты с подозрением на глаукому на одном или обоих глазах при внутриглазном давлении (ВГД) от 17 до 23 мм рт. ст. (ICare) при трех последующих измерениях или с периодическим повышением ВГД в анамнезе, толщина роговицы — $548,0 \pm 30,2$ мкм, показатели GPs (glaucoma probability score) — от 0,36 до 0,60, а также с наличием косвенных клинических признаков, обнаруженных при стандартном офтальмологическом осмотре (дисперсия пигмента по радужке, псевдоэксфолиативные отложения, увеличение физиологической экскавации, асимметрия Э/Д и ВГД (более 3 мм рт. ст.) между глазами). Группа II была представлена пациентами с диагнозом первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) I стадии одного или обоих глаз, компенсированным ВГД на фоне медикаментозной терапии, стабилизированным течением (сроки наблюдения — от 1 до 1,5 года).

Электрофизиологические исследования проводились с помощью диагностической системы RETiport/scan21

(RolandConsult, Германия). Для регистрации ПЭРГ и ФНО в качестве активного использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливался в нижнем конъюнктивальном своде, референтные фиксировали на висках. Для регистрации ПЗВП активный электрод фиксировался на скальпе в точке Oz, референтный — на лбу в точке Fz. Заземляющий электрод во всех исследованиях располагался на мочке уха. На электроды накладывалась электропроводящая паста. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжиривали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметатаина 0,5 %. Исследование выполняли монокулярно.

ПЭРГ записывали по стандартам ISCEV [20] на чернотелые паттерны с угловыми размерами ячеек 16, 0,8 и 0,3°. Регистрировали транзистентную (4 реВ/с) и стационарную (steady-state) ПЭРГ (16 реВ/с). ПЗВП регистрировали на шахматные паттерны с угловым размером ячеек 1° и 0,3° с частотой 16 реВ/с [21]. ФНО оценивали в фотопической ЭРГ, записываемой на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м²) по протоколам ISCEV [22].

В наших предыдущих исследованиях [23] мы доказали возможность записи ФНО с естественной шириной зрачка при исследовании ЭРГ на максимальную вспышку. Поэтому в данной работе выполняли запись ЭРГ с естественным зрачком, диаметр которого перед исследованием составлял 3–4 мм (в среднем $3,5 \pm 0,2$ мм). В процессе световой адаптации он сужался до $3,1 \pm 0,1$ мм. Перед исследованием глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 мин.

Непараметрический статистический анализ данных выполняли с использованием библиотек языка программирования Python, в частности библиотеки SciPy, предназначенной для выполнения научных расчетов. Для оценки различий между группами использовался статистический U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения амплитуд P100 ПЗВП для обеих групп статистически значимо отличались от группы сравнения для ПЗВП на паттерны всех размеров (табл. 1).

Амплитуда пика P100 в ПЗВП на мелкие стимулы (0,3°) достоверно различалась между I и II группами ($p = 0,00243$) и во II группе была меньше, чем в I, почти в 2 раза. Время кульминации пика P100 в ПЗВП-ответах на крупный паттерн 1° в I группе короче, чем во II, в среднем на 9,2 мс. По критерию Манна — Уитни это отличие статистически значимо ($p < 0,05$). Однако в ответах на мелкий паттерн 0,3° пиковая латентность P100 в I группе почти не отличалась от таковой в группе с начальной ПОУГ, составляя 119 и 121 мс соответственно. В обеих группах временные

Таблица 1. Параметры ПЗВП ($M \pm SD$) в исследуемых группах
Table 1. Parameters of the PVEP ($M \pm SD$) in the studied groups

Группа Group	1°		0,3°	
	T, P100	A, P100	T, P100	A, P100
I	$108,0 \pm 8,5$	$11,9 \pm 3,6^{**}$	$119,4 \pm 11,6$	$8,2 \pm 3,6^{**}$
II	$114,5 \pm 9,0^*$	$10,75 \pm 3,40^{**}$	$121,5 \pm 16,3$	$4,3 \pm 2,3^{***}$
Норма Norm	$105,3 \pm 7,7$	$18,2 \pm 5,9$	$107,9 \pm 9,2$	$15,2 \pm 6,7$

Примечание. T — пиковая латентность, мс; A — амплитуда, мкВ; значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

Note. T — peak latency, ms; A — amplitude, μV ; the probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; *** — $p < 0.0001$.

параметры резко отличались от нормальных значений, однако различия не имели статистической значимости вследствие их высокой вариабельности внутри групп.

Снижение амплитуды волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ в обеих группах пациентов было наибольшим для стимулов с угловым размером 0,3° (табл. 2).

По критерию Манна — Уитни в обеих группах оба компонента ПЭРГ (P50 и N95) для всех размеров стимула имели высокосзначимые отличия от нормы, которые были наиболее значительными для мелких стимулов. Достоверные различия амплитуд P50 и N95 при сравнении I и II групп выявлены только для ПЭРГ на стимул 0,3° ($p < 0,01$).

Удлинение пиковой латентности P50 в I группе по сравнению с группой возрастной нормы было наибольшим для ПЭРГ на паттерны 0,8° ($p < 0,001$) и 16° ($p < 0,01$), но во II группе этот параметр практически не отличался от нормы. Для компонента N95 в I группе наибольшее удлинение по сравнению с нормой (на 6 мс) выявлено для ПЭРГ на стимул 0,8° ($p < 0,01$). Во II группе удлинение латентности N95 в среднем на 5,3 мс по сравнению с нормальными значениями отмечалось для ПЭРГ на паттерн 0,3°. Но по критерию Манна — Уитни это удлинение было статистически незначимым, возможно, вследствие высокой вариабельности параметра. Между I и II группами отсутствовали статистически значимые различия латентностей. Индекс амплитудного отношения N95/P50 в I группе

был достоверно ($p < 0,01$) ниже нормы для стимула 0,8°. Во II группе статистически значимые отличия индекса N95/P50 от нормы выявлены только для мелких стимулов (0,8° и 0,3°).

Для стационарной ПЭРГ (табл. 3) в I и II группах обнаружено достоверное снижение амплитуды по сравнению с нормой с разной степенью вероятности для стимулов крупных и малых размеров. В I группе пиковая латентность ПЭРГ на паттерны 16, 0,8 и 0,3° удлинена (на 1–2,5 мс), но отличия от возрастной нормы статистически достоверны для стимулов 16°. У пациентов с начальной глаукомой и подозрением на глаукому пиковая латентность удлинена по сравнению с возрастной нормой для стимула 0,3°. Однако вследствие высокой вариабельности временных показателей внутри группы оно не имело статистической значимости.

При анализе параметров ФНО обнаружены практически идентичные изменения его амплитуды по сравнению с нормой в I и II группах (табл. 4).

Статистически значимые отличия с наиболее высокой степенью вероятности отмечены для амплитуды ФНО, рассчитанной от пика волны b (ФНО-b) и от изолинии (ФНО-Z) на вспышку максимальной яркости. Пиковая латентность ФНО и отношение амплитуд ФНО и b-волны — индекс ФНО/b в I и II группах практически не отличались от группы сравнения. Различия между I и II группой невысокой степени статистической значимости обнаружены для амплитуд ФНО,

Таблица 2. Амплитуда волн (мкВ) транзистентной ПЭРГ и индекс N95/P50 ($M \pm SD$) в исследуемых группах
Table 2. The amplitude (μV) of the transient PERG waves and index N95/P50 ($M \pm SD$) in the studied groups

Группа Group	16°			0,8°			0,3°		
	P50	N95	N95/P50	P50	N95	N95/P50	P50	N95	N95/P50
I	13,2 ± 4,0*	18,0 ± 4,8**	1,4 ± 0,2	7,6 ± 4,5**	8,1 ± 5,1**	1,1 ± 0,3*	3,9 ± 2,6**	4,6 ± 3,1**	1,2 ± 0,7
II	12,9 ± 3,5*	15,3 ± 5,6**	1,20 ± 0,43	6,3 ± 3,4***	7,9 ± 3,4***	1,1 ± 0,9*	2,4 ± 1,4***	2,60 ± 1,37***	0,90 ± 0,62*
Норма Norm	16,6 ± 4,7	24,8 ± 5,4	1,30 ± 0,34	14,9 ± 6,0	18,7 ± 5,8	1,30 ± 0,35	7,9 ± 4,8	12,3 ± 3,6	1,30 ± 0,32

Примечание. Значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.
Note. The probability value relative to normal values: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

Таблица 3. Параметры стационарной ПЭРГ ($M \pm SD$) в исследуемых группах
Table 3. The parameters of the steady-state PERG ($M \pm SD$) in studied groups

Группа Group	16°		0,8°		0,3°	
	T, P1	A, P1–N1	T, P1	A, P1–N1	T, P1	A, P1–N1
I	56,0 ± 4,4*	9,7 ± 2,7*	64,2 ± 4,8	6,4 ± 2,6**	63,7 ± 5,8	3,3 ± 2,1***
II	55,3 ± 5,0	8,7 ± 2,6*	64,8 ± 13,8	5,6 ± 2,0**	64,55 ± 6,70	3,2 ± 2,2***
Норма Norm	54,8 ± 1,3	13,4 ± 4,0	63,2 ± 3,2	13,9 ± 3,9	61,7 ± 2,9	11,1 ± 3,7

Примечание. T, P1 — пиковая латентность стационарной ПЭРГ, мс; A, P1–N1 — амплитуда, рассчитанная «от пика до пика», мкВ; значение вероятности различий относительно группы нормы: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

Note. T, P1 — peak latency of the steady-state PERG, ms; A, P1–N1 — amplitude calculated from peak-to-peak, μV ; the probability value relative to normal values: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

Таблица 4. Амплитуды (мкВ) ФНО в ЭРГ на стимулы максимальной и средней яркости ($M \pm SD$) в исследуемых группах
Table 4. Amplitudes (μV) of PhNR in ERG on stimuli of maximum and average brightness ($M \pm SD$) in the studied groups

Группа Group	3,0 кл·с/м ²		1,5 кл·с/м ²
	ФНО-b	ФНО-Z	ФНО-Z
I	56,7 ± 17,8*	16,2 ± 8,1*	12,9 ± 6,2*
II	46,0 ± 20,0**	9,6 ± 7,9**	13,2 ± 6,8*
Норма Norm	81,5 ± 11,8	24,4 ± 8,9	23,9 ± 7,3

Примечание. ФНО-b — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны b; ФНО-Z — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии; значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Note. PhNR-b — PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — PhNR amplitude measured from the baseline; probability value relative to normal values: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

измеренных от пика волны b и от изолинии в ЭРГ-ответах только на самую яркую вспышку — $3,0 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$ ($p = 0,00280$ и $p = 0,00263$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Е. Çavdar и соавт. [24] полагают, что амплитуда ПЗВП может служить критерием ранних глаукомных повреждений у пациентов с офтальмогипертензией, хотя другие исследования не обнаружили статистически значимых отличий амплитуды P100 от нормы [25]. По мнению некоторых авторов, маркером раннего глаукомного повреждения, предшествующего гибели ГК, может служить задержка времени кульминации ЗВП [26]. Нами у пациентов с начальной глаукомой (II группа) найдены статистически значимые отличия времени кульминации пика P100 для ПЗВП на крупный стимул. Известно, что аксоны крупных ГК в первую очередь страдают при глаукоме [27, 28]. Преимущественное поражение магноцеллюлярных (М) путей может быть связано с большим размером рецептивных полей М-клеток, а также с их меньшим «представительством» в зрительном нерве: 8:1 по отношению к Р-клеткам парвоцеллюлярной системы [29, 30]. В исследовании 49 пациентов с офтальмогипертензией L. Brgau и соавт. [31] подтвердили, что М-пути могут поражаться раньше, чем пути Р-системы.

В наших исследованиях значения амплитуд P100 для I и II групп достоверно отличались от нормы в ЗВП-ответах на мелкие и крупные паттерны. Отметим, что пиковая латентность — параметр, тесно зависящий от этапа гибели ГК и связанных с ним первичных событий в развитии ГОН. С одной стороны, удлинение времени кульминации P100 ПЗВП в группе с подозрением на глаукому может отражать доклиническую стадию ГОН, которая характеризуется упрощением ветвления аксональных терминалей и элиминацией синаптических контактов с релейными нейронами ЛКТ. С другой стороны, после окончания стадии дисфункции прогрессирование нарушений аксонального тока и проводимости аксонов ГКС приводит к гибели ГК, поэтому оставшиеся здоровые волокна зрительного нерва будут давать близкую к нормальным значениям среднюю латентность P100.

По нашему мнению, обнаружение у пациентов с подозрением на глаукому снижения амплитуды P100 с одновременным удлинением его пиковой латентности может являться маркером платической стадии обратимых изменений на уровне ЛКТ.

У пациентов I и II групп нами выявлено снижение амплитуды волн P50 и N95 ПЭРГ на паттерны всех размеров. При подозрении на глаукому статистически значимыми были отличия от нормы для пиковой латентности и индекса отношения амплитуд P95/N50 ПЭРГ на стимул $0,8^\circ$, что может говорить об опережающей дисфункции спайковых нейронов Р-пути в доклинической стадии глаукомы.

В исследованиях W. Lubiński и соавт. [32] в глазах с офтальмогипертензией получено значительное уменьшение по сравнению с контролем амплитуды N95 ($p < 0,0002$) и отношения амплитуд N95/P50 ($p < 0,002$), но пиковые латентности волн P50 и N95 были в пределах нормы. В других исследованиях также показано статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой амплитуды P50 и N95 при преимущественном угнетении N95 [33]. В исследованиях М.В. Зуевой и соавт. [34] выявлены статистически значимые различия амплитуды N95 у здоровых пациентов и лиц с подозрением на глаукому только для ПЭРГ на мелкий паттерн ($p = 0,02$). У пациентов с ранней глаукомой по сравнению с контрольной группой, соответ-

ствующей по возрасту, значимые различия отмечены для индекса N95/P50 ПЭРГ на паттерн 16° ($p = 0,02$).

Как в I, так и во II группах нами выявлено статистически значимое снижение амплитуд стационарной ПЭРГ для мелких и крупных стимулов, которое может являться ранним маркером развивающейся ГОН. Удлинение латентности ПЭРГ на крупные стимулы (16°) по сравнению с нормой может указывать на ранние нарушения синаптической передачи на уровне ВПС ГК М-системы.

Отметим, что нами не выявлено различий между группами пациентов с подозрением на глаукому и начальной ПОУГ по параметрам стационарной ПЭРГ, изменения которых были сходными. Это отличается от ранее проведенного исследования [34], определившего статистически значимую разницу для пиковой латентности и амплитуды стационарной ЭРГ на стимул $0,8^\circ$ у лиц с подозрением на глаукому и ПОУГ.

Отсутствие таких различий между группами пациентов в нашем исследовании, наиболее вероятно, связано с наличием у лиц с подозрением на глаукому большего количества лиц с выраженной дисфункцией ГК сетчатки, связанной с ГОН. Это позволяет предполагать, что при выявлении у конкретного пациента из группы риска (без клинических признаков глаукомы) изменений стационарной ЭРГ, сравнимых с изменениями, характерными для начальной ПОУГ, их следует рассматривать как прогностический признак — маркер скорой манифестации заболевания.

В обеих группах пациентов нами обнаружена повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ и ПЗВП для ответов только на мелкие паттерны при резком отличии от нормы абсолютных значений пиковых латентностей. Повышенная вариабельность может быть одним из признаков ранних функциональных изменений, которые уже появились у одних пациентов, но еще отсутствуют у других (отсюда и разброс данных для мелких стимулов). Мы предполагаем, что повышение вариабельности признака при нескольких повторных (тест-ре-тест) исследованиях у конкретного пациента может указывать на риск развития глаукомы и доклиническую стадию ГОН. Отметим, что в исследованиях M. Kirkiewicz и соавт. [35] у лиц с подозрением на глаукому была показана вариабельность фазы стационарной ПЭРГ и коэффициент вариации фазы имел статистически значимую корреляцию с толщиной СНВС ($r = 0,42$, $p < 0,01$). С другой стороны, возможно, именно достоверность удлинения времени кульминации N95 в ПЭРГ на крупный стимул, обнаруженная в нашей работе, подтверждает, что этот тест является критерием ранних изменений в синаптической передаче на дендриты ГК М-системы.

В нашей работе показаны практически идентичные отличия амплитуды ФНО от нормы в I и II группах. При этом статистически значимые отличия с наиболее высокой степенью вероятности обнаружены для амплитуды ФНО, рассчитанной от пика волны b и от изолинии в ЭРГ на вспышку максимальной яркости $3,0 \text{ кд}\cdot\text{с}/\text{м}^2$. Данные литературы также показывают, что ФНО может рано изменяться при развитии глаукомы. Так, в исследованиях M. Kirkiewicz и соавт. [35] амплитуда ФНО и индекс ФНО/b достоверно отличались от нормы на ранних стадиях глаукомы. D. Preiser и соавт. [36] обнаружили, что у пациентов с периметрической глаукомой отношение ФНО/b значимо отличается от показателей нормы ($p < 0,01$) при слабом изменении амплитуды ФНО. В другой работе у пациентов с подозрением на глаукому амплитуда ФНО была снижена по сравнению с нормой в 52 % случаев [37]. В исследованиях A. ElGohary и L. Elshazly [38] обнаружено, что экспериментальная индукция глаукомы в

течение одной недели приводила к значительному снижению амплитуды ФНО ($p = 0,0001$), но латентность существенно не изменялась ($p = 0,132$).

В дополнение к данным литературы наши результаты говорят, что в ранней диагностике ГОН целесообразно оценивать амплитуду ФНО (от пика волны b и от изолинии) в ЭРГ на стандартную (максимальную) вспышку 3,0 кд/с/м² и сопоставлять данные других тестов, включая ПЭРГ и ПЗВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с подозрением на глаукому снижение амплитуды Р100 ЗВП с одновременным удлинением его пиковой латентности может служить критерием пластической стадии обратимых изменений на уровне ЛКТ. Результаты исследования предполагают, что маркерами ранних функциональных изменений ГК на уровне ВПС сетчатки являются снижение амплитуды ФНО на яркую вспышку 3,0 кд/с/м² и угнетение волн Р50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерн 0,3°, которые выявляются уже в перепериметрической стадии. Удлинение пиковой латентности Р50 по сравнению с возрастной нормой в ПЭРГ на паттерны 0,8 и 16° характерно только для лиц с подозрением на глаукому и статистически незначимо для ПОУГ I стадии. Удлинение времени кульминации N95 в ПЭРГ на крупный стимул показывает, что этот тест может являться критерием ранних изменений в синаптической передаче на дендриты ГК М-системы. Избирательное угнетение транзистентной ПЭРГ на паттерн 0,3°, а также высокая вариабельность параметров стационарной ПЭРГ и ПЗВП на мелкие стимулы свидетельствуют о том, что Р-система наиболее уязвима к ранним событиям в развитии ГОН.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 262–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>
2. Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R.A., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2008; 115 (1): 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.017>
3. Jiang X., Varma R., Wu S., et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2012; 119 (11): 2245–53. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.030>
4. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 95–100. [Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in solving the problem of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 95–100 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>]
5. Banitt M.R., Ventura L.M., Feuer W.J., et al. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (3): 2346–52. doi: 10.1167/iov.12-11026
6. Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol. 127: 16031609. <https://doi.org/10.1001/archophthol.2009.296>
7. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139: 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.069>
8. Leite M.T., Rao H.L., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. Ophthalmology. 2011; 118: 1331339. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.029
9. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. Офтальмология. 2021; 18 (1): 533–41. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: prospects for preclinical diagnosis. Part 2. Electrophysiological markers of early neuroplastic events. Ophthalmology in Russia. 2021; 18 (1): 533–41 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>]

10. Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Blood retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Progr. Retinal Eye Res. 2008; 27 (6): 622–47 <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.003>
11. Tan O., Li G., Lu A.T., et al. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. Ophthalmology. 2008; 115: 949–56. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.011>
12. Chien J.L., Ghassibi M.P., Pathanathamrongkaset T., et al. Glaucoma diagnostic capability of global and regional measurements of isolated ganglion cell layer and inner plexiform layer. J. Glaucoma. 2017; 26 (3): 208–15. <https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000572>
13. Kim H.J., Lee S.Y., Park K.H., Kim D.M., Jeoung J.W. Glaucoma diagnostic ability of layer-by-layer segmented ganglion cell complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016 Sep 1; 57 (11): 4799–805. <https://doi.org/10.1167/iov.16-19214>
14. Kerrigan-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., Kerrigan D.F., Mitchell R.S. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 741–8.
15. Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A., et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995; 36 (5): 774–86. <https://doi.org/10.1007/bf00194473>
16. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. J. Neuroophthalmol. 2012; 32 (4): 354–38. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
17. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. Russian Journal of Glaucoma. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
18. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40: 364–68.
19. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 78–82. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 78–82 (in Russian). <https://doi.org/10.21616/2072-0076-2020-13-2-78-82>]
20. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). Doc. Ophthalmol. 2013; 126: 1–7. doi: 10.1007/s10633-012-9353-y
21. Odom J.V., Bach M., Brigell M., et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). Doc Ophthalmol. 2016; 133: 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9553-y>
22. Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. Doc. Ophthalmol. 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
23. Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В. и др. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки — требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. Офтальмология. 2020; 17 (3): 398–406. [Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., et al. Photopic negative response for testing the function of inner retina — registration requirements and comparison in the eyes with natural pupil width and in conditions of drug mydriasis. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (3): 398–406 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>]
24. Cavidar E., Ozkaya A., Alper B. Flash electroretinography and pattern visual evoked potential changes in ocular hypertension patients. J. Ophthalmol. 2013; 2013: 908017. <https://doi.org/10.1155/2013/908017>
25. Parisi V., Manni G., Centofanti M., et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. Ophthalmology. 2001; 108: 905–12. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00644-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00644-8)
26. Rodarte C., Hood D. C., Yang E. B., et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. Brit. J. Ophthalmol. 2006; 90 (9): 1132–6. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.097592>
27. Glovinsky Y., Quigley H.A., Dunkelberger G.R. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991; 32 (3): 484–91. PMID: 2001923
28. Quigley H.A. Selectivity in glaucoma injury. Arch Ophthalmol. 1998 Mar; 116 (3): 396–8. PMID: 9514503
29. Sample P.A., Bosworth C.F., Weinreb R.N. The loss of visual function in glaucoma. Semin. Ophthalmol. 2000; 15 (4): 182–93. <https://doi.org/10.3109/08820530009037870>
30. Dacey D.M., Lee B.B. The ‘blue-on’ opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. Nature. 1994; 367: 731–5. doi: 10.1038/367731a0
31. Bray L.C., Mitchell K.W., Howe J.W. Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (2): 79–83. <https://doi.org/10.1136/bjo.75.2.79>

32. *Lubiński W., Gostawski W., Penkala K., Szych Z., Karczewicz D.* Retinal ganglion cells function measured by the PERG test in patients with ocular hypertension. *Klinika Oczna.* 2011; 113 (4–6): 122–6. PMID: 21913439
33. *Demir S. T., Oba M. E., Erdoğan E. T., et al.* Comparison of pattern electroretinography and optical coherence tomography parameters in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Turk. J. Ophthalmol.* 2015; 45 (6): 229–34. <http://dx.doi.org/10.4274/tjo.39260>
34. *Зуева М.В., Апануев М.У., Цапенко И.В. и др.* Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2016; 1: 36–42. [Zueva M.V., Arapiey M.U., Tsapenko I.V., et al. Morphological and functional features of changes in retinal ganglion cells during physiological aging and in the early stage of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2016; 1: 36–42 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132136-42>]
35. *Kirkiewicz M., Lubiński W., Penkala K.* Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Doc. Ophthalmol.* 2016; 132: 57–65. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9528-z>
36. *Preiser D., Lagrèze W.A., Bach M., Poloschek C.M.* Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (2): 1182–91. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11201>
37. *Cvenkel B., Sustar M., Perovšek D.* Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc. Ophthalmol.* 2017; 135: 17–28. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9595-9>
38. *ElGohary A.A., Elshazly L.H.* Photopic negative response in diagnosis of glaucoma: an experimental study in glaucomatous rabbit model. *Int. J. Ophthalmol.* 2015; 8 (3): 459–64. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.03.05>

Вклад авторов в работу: М.О. Кириллова — написание статьи, анализ литературы, сбор материала, статистический анализ результатов; М.В. Зуева — концепция, дизайн исследований, написание статьи, анализ литературы и результатов исследований, редактирование; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов исследований; А.Н. Журавлева — концепция, анализ, редактирование.

Authors' contribution: M.O. Kirillova — article writing, literature analysis, research, statistical analysis of the results; M.V. Zueva — concept, research design, article writing, analysis of literature and research results, editing; I.V. Tsapenko — conducting electrophysiological studies, analysis of the research results; A.N. Zhuravleva — concept, data analysis, editing.

Поступила: 23.07.2020

Переработана: 26.08.2020

Принята к печати: 25.09.2020

Originally received: 23.07.2020

Final revision: 26.08.2020

Accepted: 25.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Мария Олеговна Кириллова — аспирант отдела глаукомы

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Для контактов: Марина Владимировна Зуева
visionlab@yandex.ru

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

Maria O. Kirillova — PhD Student, Glaucoma Department, mkirillova.92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1813-4408

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, visionlab@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-0161-5010

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, sunvision@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

Anastasiya N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

Contact information: Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-42-46>

Информативность оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) в диагностике хориоидальной неоваскуляризации I типа в сочетании с отслойкой пигментного эпителия

В.В. Нероев^{1, 2}, М.В. Рябина^{1✉}, А.П. Сарыгина¹

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

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — определение информативности ОКТА в диагностике хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) I типа при влажной возрастной макулярной дегенерации в зависимости от высоты отслойки пигментного эпителия (ОПЭ). **Материал и методы.** В исследование включены 82 пациента (114 глаз) с подтвержденной ХНВ I типа, обследованных с помощью спектральной ОКТ и ОКТА. В зависимости от высоты ОПЭ выделены 2 группы: 1-я группа (69 глаз) — ОПЭ не более 300 мкм, 2-я группа (45 глаз) — более 300 мкм. Отдельно проведен сравнительный анализ визуализации патологических сосудов у нелеченых пациентов (56 глаз) и пациентов (58 глаз) после лечения ингибиторами ангиогенеза (ИА). **Результаты.** В 1-й группе (высота ОПЭ — $167,0 \pm 60,4$ мкм) ОКТА позволила обнаружить кровоток по аномальным сосудам в 100 % случаев. Во 2-й группе (высота ОПЭ — $484,7 \pm 131,9$ мкм) сосуды ХНВ визуализировались в 24,4 % глаз. Высота ОПЭ пациентов после интравитреального введения (ИВВ) ИА составила от 38 до 683 мкм (221 ± 133 мкм), визуализация сосудистой сети ХНВ I типа отмечена в 55 (94,8 %) глазах. У пациентов, не получавших антиангиогенную терапию, с высотой ОПЭ от 59 до 800 мкм (238 ± 149 мкм) ХНВ визуализировалась в 41 % случаев (23 глаза). **Заключение.** Показана высокая информативность ОКТА в диагностике ХНВ I типа при невысокой ОПЭ. Этот же метод имел значительно меньшую информативность при высоте неоваскулярной ОПЭ более 300 мкм, исключение составляли ОПЭ после ИВВ ИА.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; хориоидальная неоваскуляризация I типа; отслойка пигментного эпителия; ОКТ-ангиография; ингибиторы ангиогенеза

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Рябина М.В., Сарыгина А.П. Информативность оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) в диагностике хориоидальной неоваскуляризации I типа в сочетании с отслойкой пигментного эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 42-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-42-46>

Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) information content in the diagnosis of type 1 choroidal neovascularization combined with pigment epithelium detachment

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Marina V. Ryabina¹✉, Anna P. Sarygina¹

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
mryabina@yandex.ru

Purpose of the study is to determine the reliability of OCT angiography in the diagnosis of type 1 choroidal neovascularization (CNV) in wet age-related macular degeneration depending on the height of pigment epithelium detachment (PED). **Material and methods.** The study included 82 patients (114 eyes) with confirmed type 1 CNV, who were examined using spectral OCT and OCTA. The patients were divided into two groups depending on PED height: group 1 consisted of 69 eyes with PED height less than 300 μm , while group 2 (45 eyes) had PED height of more than 300 μm . A separate comparative analysis of the visualization of pathological vessels was made in a group of untreated patients (56 eyes) and a group of patients (58 eyes) treated with angiogenesis inhibitors. **Results.** In group 1 with a PED height less than 300 μm ($167.0 \pm 60.4 \mu\text{m}$) OCTA detected blood flow along abnormal vessels in 100 % of cases. In group 2 with a PED height above 300 μm ($484.7 \pm 131.9 \mu\text{m}$) CNV vessels were visualized in 24.4 % of eyes. The PED height of patients after intravitreal injections of angiogenesis inhibitors (IVI IA) ranged from 38 to 683 μm ($221 \pm 133 \mu\text{m}$). According to OCTA visualization of type 1 CNV vasculature was noted in 55 eyes (94.8 %). In patients who received no antiangiogenic therapy, with a PED height 59 - 800 μm ($238 \pm 149 \mu\text{m}$) CNV was visualized in 41 % of cases (23 eyes). **Conclusion.** OCTA showed high reliability in the diagnosis of type 1 CNV with low PED. This method was significantly less informative when the height of the neovascular PED exceeded 300 μm , with the exception of PED after IVI IA.

Keywords: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization type 1, pigment epithelium detachment, OCT angiography, anti-VEGF therapy

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., Ryabina M.V., Sarygina A.P. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) information content in the diagnosis of type 1 choroidal neovascularization combined with pigment epithelium detachment. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 42-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-42-46>

Влажная возрастная макулярная дегенерация (ВМД), несмотря на широкое успешное применение ингибиторов ангиогенеза (ИА), остается одной из основных причин снижения зрения у лиц старших возрастных групп [1]. Как известно, эта форма ВМД характеризуется аномальным патологическим ростом новообразованных сосудов, берущих свое начало из слоя хориокапилляров сосудистой оболочки, прорастающих через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий (ПЭ) сетчатки и/или нейроэпителий (НЭ) и формирующих хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ). В 1991 г. в многоцентровом исследовании MPS (Macular Photocoagulation Study Research Group) была предложена классификация ХНВ, основанная на данных клинической картины и флуоресцентной ангиографии (ФАГ) [2].

Согласно данной классификации, выделяют две основные группы ХНВ: скрытую (ХНВ I типа) и классическую (ХНВ II типа). ХНВ II типа (классическая ХНВ) располагается над ПЭ, соответственно ее сосудистая сеть хорошо визуализируется на ФАГ. ХНВ I типа (скрытая ХНВ) располагается под ПЭ, точнее, между ПЭ и мембраной Бруха. Термин «скрытая» подчеркивает, что эта неоваскуляризация плохо видна на флуоресцентных ангиограммах. Признаком, подтверждаю-

щим наличие скрытой ХНВ, является поздняя неравномерная гиперфлуоресценция, связанная с экстравазальным выходом красителя из новообразованных сосудов [3, 4].

Помимо этих двух основных видов или типов ХНВ в отдельную форму (III тип ХНВ) выделена ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП) [5, 6]. К особой форме ВМД также можно отнести полиповидную хориоидальную васкулопатию (ПХВ) [7]. Однако при ВМД из всех вариантов ХНВ наиболее часто встречается ХНВ I типа (от 60 до 85 % ХНВ) [7]. До недавнего времени диагноз ХНВ I основывался на данных клинической картины, спектральной ОКТ [2, 8], ФАГ [9, 10] и индоцианиновой ангиографии [11–16].

В последние годы получил распространение усовершенствованный метод ОКТ — ОКТ-ангиография (ОКТА), неинвазивный метод визуализации кровотока по сосудам сетчатки и хориоидеи без использования красителя. Этот метод широко признан в качестве информативной методики для диагностики и мониторинга ВМД; он существенно снизил необходимость проведения ангиографии с двумя красителями [17–19]. Однако многие авторы в качестве ограничения метода ОКТА, не позволяющего визуализировать сосудистую сеть ХНВ, приводят высокую отслойку пигмент-

ного эпителия (ОПЭ) [20]. В своей практике мы также не всегда можем полагаться на данные ОКТА при диагностике ХНВ I типа в сочетании с ОПЭ. По-прежнему является трудной задачей дифференциальная диагностика неоваскулярных и аваскулярных ОПЭ, а вопрос достоверности результатов ОКТА в диагностике ХНВ I типа в зависимости от высоты ОПЭ является открытым.

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилось определение информативности ОКТА в диагностике ХНВ I типа при влажной ВМД в зависимости от высоты ОПЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования 82 пациентов (114 глаз) в возрасте 50–83 лет с неоваскулярной ОПЭ. Критериями включения в исследование были: возраст старше 50 лет, наличие друз, характерных для ВМД, ХНВ I типа, ОПЭ. Необходимым условием было наличие достаточно прозрачных для получения качественных изображений оптических сред. В исследование вошли как нелеченные глаза, так и глаза с ранее проведенной терапией ИА. Случаи аваскулярной ОПЭ, а также ОПЭ в сочетании с РАП, ПХВ, центральной серозной хориоретинопатией в исследование не включали; исключены из исследования также ОПЭ с разрывами и обширными кровоизлияниями.

Комплексное офтальмологическое обследование, помимо основных диагностических методик, включало ОКТ и ОКТА на ретиноангиографе Spectralis Multicolor HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Во всех случаях на основании комплексного обследования с применением ОКТ, ангиографии с флюоресцеином, а в

некоторых случаях — индоцианином зеленым была выявлена ХНВ I типа. В зависимости от высоты ОПЭ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 45 пациентов (69 глаз), из них 21 мужчина и 24 женщины, в возрасте от 50 до 79 лет ($65,9 \pm 6,2$ года) с ОПЭ менее 300 мкм; 2-я группа включала 37 пациентов (45 глаз), из них 16 мужчин и 21 женщина, в возрасте от 53 до 83 лет ($67,1 \pm 6,6$ года) с ОПЭ более 300 мкм.

Анализ визуализации сосудистой сети ХНВ по данным ОКТА проводился одним специалистом с использованием автоматической сегментации.

Статистическая обработка данных с помощью программы MS Excel включала расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического (σ). При сравнении частот выявления признака использовался точный критерий Стьюдента. Достоверными признавались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высота ОПЭ у пациентов 1-й группы составляла от 38 до 300 мкм ($167,0 \pm 60,4$ мкм). В этой группе ОКТА позволила обнаружить кровотоки по сосудам ХНВ I типа во всех 100 % случаев. Следует отметить, что часть пациентов (23 глаза) ранее лечение не получали (рис. 1, А, Б), а в 46 случаях проводились интравитреальные введения (ИВВ) ИА (рис. 2, А, Б). Во 2-й группе высота ОПЭ варьировала от 301 до 800 мкм ($484,7 \pm 131,9$ мкм). В этой группе ОКТА позволила обнаружить кровотоки по сосудам ХНВ I типа лишь в 11 (24,4 %) глазах, в остальных 34 (75,6 %) глазах на ОКТА аномальные сосуды не определялись (рис. 3, А, Б). Часть пациентов этой группы (33 глаза) ранее лечение не получали, а в 12 случаях проводились ИВВ ИА (рис. 4, А, Б). Сравнительный анализ частоты выявления ХНВ I типа по данным ОКТА в двух группах обнаружил статистически значимое различие ($p < 0,001$) (рис. 5).

Отдельно нами был проведен анализ данных обследования пациентов после ИВВ ИА (58 глаз). Высота ОПЭ в этой подгруппе составила от 38 до 683 мкм (221 ± 133 мкм). По данным ОКТА визуализация сосудистой сети ХНВ I типа отмечена в 55 (94,8 %) глазах. У пациентов, не получавших антиангиогенную терапию (56 глаз), ХНВ визуализировалась в 41 % случаев (23 глаза), а высота ОПЭ варьировала от 59 до 800 мкм (238 ± 149 мкм). Сравнительный анализ частоты выявления ХНВ у ранее нелеченных пациентов и пациентов после ИВВ ИА обнаружил статистически значимое различие ($p < 0,001$) (рис. 6).



Рис. 1. А — снимок в инфракрасном свете: видны множественные смешанные друзы; ОКТ (горизонтальный срез): неравномерная элевация слоя ПЭ, невысокая ОПЭ (116 мкм). Б — ОКТА: визуализируется сосудистая сеть ХНВ

Fig. 1. А — infrared image showing multiple mixed drusen; OCT (horizontal scan): nonuniform elevation of pigment epithelium (PE) layer, low PE detachment (116 μ m). Б — OCTA: choroidal neovascularization (CNV) vasculature is visualized

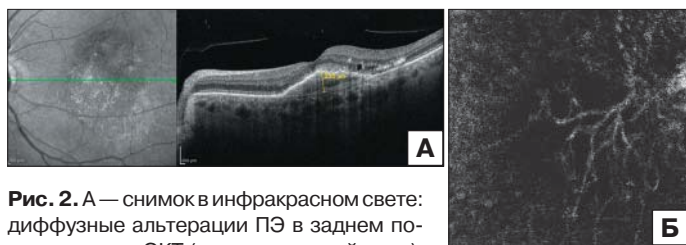


Рис. 2. А — снимок в инфракрасном свете: диффузные альтерации ПЭ в заднем полюсе, друзы; ОКТ (горизонтальный срез): высота ОПЭ — 235 мкм, интравитреальная полость, гиперрефлективные включения над ПЭ в области отслойки и снаружи от нее. Б — на ОКТА визуализируются сосуды ХНВ: крупные стволы в виде «обгорелого дерева»

Fig. 2. А — infrared image showing diffuse PE alterations in the posterior pole, drusen; OCT (horizontal scan): PE detachment height is 235 μ m, intraretinal cavity, hyperreflective inclusions over PE in the detachment area and outwards. Б — OCTA: CNV vessels of large trunks are visualized in the form of a "burnt tree"



Рис. 3. А — снимок в инфракрасном свете: проминирующий фокус ОПЭ, друзы, диспигментация; ОКТ (горизонтальный срез): ОПЭ высотой 379 мкм с гипорефлективным содержанием, иррегулярным волнообразным профилем ПЭ, локальная отслойка нейроэпителия в зоне фовеа. Б — ОКТА: аномальные сосуды не определяются

Fig. 3. А — infrared image showing the prominent PE detachment heighted 379 μ m with hyporeflexive content, irregular wave-form PE profile, local neural epithelium detachment in foveal area. Б — OCTA: abnormal vessels are not visualized

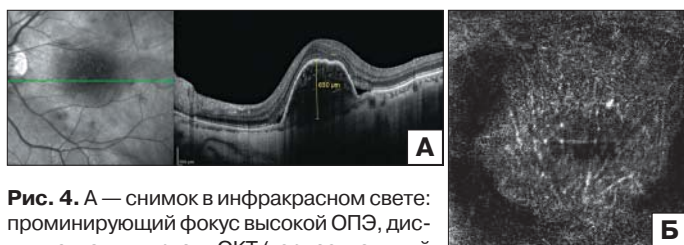


Рис. 4. А — снимок в инфракрасном свете: проминирующий фокус высокой ОПЭ, диспигментация, друзы; ОКТ (горизонтальный срез): куполообразная ОПЭ (630 мкм) со смешанным содержимым под ПЭ, локальная отслойка нейрорепителлия с обеих сторон от ОПЭ. Б — ОКТА: на фоне кровотока ретинальных сосудов видны множественные фрагменты аномальных сосудов (ХНВ)

Fig. 4. А — infrared image showing the prominent focus of high PE detachment, dyspigmentation, drusen; OCT (horizontal scan): domed PE detachment (630 μm) with mixed content under the PE, local detachment of neuroepithelium on both sides of PE detachment. Б — OCTA: on the background of blood flow of retinal vessels, multiple fragments of abnormal vessels are visible



Рис. 5. Частота выявления ХНВ I типа по данным ОКТА среди пациентов 1-й и 2-й групп

Fig. 5. The prevalence of type 1 CNV according to OCTA data in patients of groups 1 and 2

Полученные результаты позволяют сделать вывод о хорошей визуализации ХНВ с помощью ОКТА, особенно на глазах после ИВВ ИА вне зависимости от высоты ОПЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования выявили значимые различия визуализации аномальной хориоидальной сосудистой сети на глазах с ХНВ I типа в зависимости от высоты ОПЭ. В 1-й группе при невысокой ОПЭ ОКТА позволяла «увидеть» сосудистую сеть ХНВ I во всех случаях. Во 2-й группе с ОПЭ выше 300 мкм нами отмечена значимо меньшая диагностическая информативность ОКТА. Визуализировать сосуды ХНВ удалось лишь в 24,4 % случаев. Различия между 1-й и 2-й группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Возможно, серозный компонент ОПЭ способствовал ослаблению сигнала и являлся причиной отсутствия визуализации ХНВ на ОКТА [21].

Ранее S. Mrejen и соавт. [21] показали лучшую информативность ОКТА в диагностике высоких неоваскулярных ОПЭ, что, возможно, связано с применением в их работе дополнительной мануальной сегментации.

Нами также проведен сравнительный анализ возможности визуализации аномальных сосудов на ОКТА в глазах с неоваскулярной ОПЭ без лечения и после ИВВ ИА. Полученные данные показали, что в глазах с высокой ОПЭ без лечения информативность ОКТА была значимо меньше (41 %), чем в группе после ИВВ ИА (94,8 %) ($p < 0,001$). Неоваску-



Рис. 6. Частота выявления ХНВ I типа по данным ОКТА среди ранее нелеченных пациентов и пациентов после интравитреальных введений ингибитора ангиогенеза

Fig. 6. The prevalence of type 1 CNV detection according to OCTA data among nontreated patients and patients after intravitreal injections of angiogenesis inhibitors

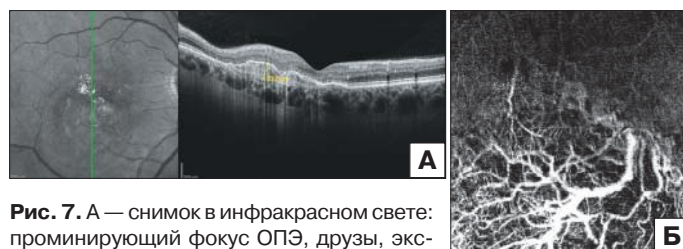


Рис. 7. А — снимок в инфракрасном свете: проминирующий фокус ОПЭ, друзы, экссудаты; ОКТ (вертикальный срез): ОПЭ (237 мкм) со слоистым гиперрефлективным содержимым под ПЭ. Б — ОКТА: четкая визуализация сосудистой сети ХНВ с крупными стволами и ветвистой структурой

Fig. 7. А — infrared image showing prominent focus of PE detachment, drusen, exudates; OCT (vertical scan): PE detachment (237 μm) with layered hyporeflexive content under PE. Б — ОКТА: clear visualization of CNV vasculature with large trunks and branched structure

лярные ОПЭ после длительной антиангиогенной терапии отличались наличием гиперрефлективных слоистых структур под ПЭ (рис. 7, А, Б).

В настоящее время для определения подобных отслоек используют термин «многослойная ОПЭ». В образовании этих многослойных комплексов помимо неоваскулярных структур участвуют воспалительные клетки, фибробласты, миофибробласты, глиальные клетки, ПЭ. Гиперрефлективность и количество слоев этих многослойных структур зависят от длительности существования ОПЭ и количества инъекций ИА [22]. В этих случаях, при наличии многослойной ОПЭ, чувствительность ОКТА в нашем исследовании оказалась высокой, аномальные сосуды были выявлены в 11 (91,7 %) из 12 глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ информативности ОКТА в зависимости от высоты неоваскулярной ОПЭ у пациентов с ВМД показал, что этот метод позволяет в 100 % случаев визуализировать сосудистую сеть ХНВ I типа в сочетании с ОПЭ высотой не более 300 мкм, что указывает на его высокую информативность при невысоких ОПЭ. Этот же метод имеет значительно меньшую информативность при высоте неоваскулярной ОПЭ более 300 мкм, исключение составляют многослойные ОПЭ после многократных ИВВ ИА. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и расширения возможностей ОКТА с целью визуализа-

ции патологических хориоидальных сосудов при высоких ОПЭ, что позволит избежать ошибок в дифференциации неоваскулярных и аваскулярных ОПЭ, улучшить качество диагностики ВМД.

Литература/References

1. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (2): 4–9 (in Russian)].
2. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group. Arch. Ophthalmol. 1991; 109 (9): 1220–31. doi:10.1001/archophth.1991.01080090044025
3. Grossniklaus H.E., Gass J.D. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126 (1): 59–69. doi:10.1016/s0002-9394(98)00145-7
4. Gass J.D. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1994; 92: 91–116.
5. Freund K.B., Zweifel S.A., Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? Retina. 2010 Oct; 30 (9): 1333–49. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7976b. Erratum in: Retina. 2011 Jan; 31 (1): 208. PMID: 20924258
6. Miere A., Querques G., Semoun O., et al. Optical coherence tomography angiography changes in early type 3 neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor treatment. Retina. 2017; 37 (10): 1873–9. doi:10.1097/IAE.0000000000001447
7. Mrejen S., Sarraf D., Mukkamala S.K., Freund K.B. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. Retina. 2013; 33 (9): 1735–62. doi:10.1097/IAE.0b013e3182993f66
8. Jung J.J., Chen C.Y., Mrejen S., et al. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2014; 158 (4): 769–79. e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.006
9. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group [published correction appears in Arch. Ophthalmol. 1996 Aug; 114 (8): 1023]. Arch. Ophthalmol. 1996; 114 (4): 400–12.
10. Bressler N.M., Bressler S.B., Fine S.L. Age-related macular degeneration. Surv. Ophthalmol. 1988; 32 (6): 375–413. doi:10.1016/0039-6257(88)90052-5

11. Kuhn D., Meunier I., Soubrane G., Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. Arch. Ophthalmol. 1995; 113 (11): 1392–8. doi:10.1001/archophth.1995.01100110052025
12. Slakter J.S., Yannuzzi L.A., Schneider U., et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2000; 107 (4): 742–54. doi:10.1016/s0161-6420(00)00009-9
13. Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Sorenson J.A., Guyer D.R., Orlock D.A. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina. 1992; 12 (3): 191–223.
14. Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 1995; 15:100–10.
15. Yannuzzi L.A., Wong D.W., Sforzolini B.S., et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 1999; 117 (11): 1503–10. doi:10.1001/archophth.117.11.1503
16. Cohen S.Y., Dubois L., Quentel G., Gaudric A. Is indocyanine green angiography still relevant? Retina. 2011; 31 (2): 209–221. doi:10.1097/IAE.0b013e31820a69db
17. Coscas G.J., Lupidi M., Coscas F., Cagini C., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. Retina. 2015; 35 (11): 2219–28. doi:10.1097/IAE.0000000000000766
18. Lumbroso B., Huang D., Chen C.J., et al. Clinical OCT Angiography Atlas. New Delhi, 2015.
19. Шаимов Т.Б., Панова И.Е., Шаимов Р.Б. и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2015; 5: 4–12. [Shaimov T.B., Panova I.E., Shaimov R.B., et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131 (5): 4–12 (In Russian). https://doi.org/10.17116/oftalma201513154-12]
20. Coscas G., Lupidi M., Coscas F., et al. Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. Ophthalmic Res. 2015; 54 (2): 57–63. doi:10.1159/000433547
21. Mrejen S., Giocanti-Auregan A., Tabary S., Cohen S.Y. Sensitivity of 840-nm spectral domain optical coherence tomography angiography in detecting type 1 neovascularization according to the height of the associated pigment epithelial detachment. Retina. 2019; 39 (10): 1973–84. doi:10.1097/IAE.0000000000002244
22. Mrejen S., Sarraf D., Mukkamala S.K., Freund K.B. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. Retina. 2013; 33 (9): 1735–62. doi:10.1097/IAE.0b013e3182993f66

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция и дизайн исследования; М.В. Рябина — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; А.П. Сарыгина — сбор и статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contribution: V.V. Neroev — concept and design of the study; M.V. Ryabina — concept and design of the study, article writing and editing; A.P. Sarygina — clinical data collection and statistical processing, article writing.

Поступила: 16.07.2020

Переработана: 04.09.2020

Принята к печати: 07.09.2020

Originally received: 16.07.2020

Final revision: 04.09.2020

Accepted: 07.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

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

Анна Павловна Сарыгина — младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Для контактов: Марина Владимировна Рябина, mryabina@yandex.ru

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

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

Anna P. Sarygina — researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

Contact information: Marina V. Ryabina, mryabina@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ

С.В. Саакян^{1, 2}, О.А. Иванова¹, С.С. Тадевосян^{1✉}, А.Ю. Цыганков^{1, 2}, Л.В. Ольхова^{1, 3}, Т.Л. Ушакова^{4, 5}, В.Г. Поляков^{4, 5}

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

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ Обособленное структурное подразделение РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Ленинский пр-т, д. 117, Москва, 119571, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115478, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2, Москва, 123242, Россия

Цель исследования — оценить общую, зависящую от заболевания, бессобытийную, безрецидивную выживаемость больных ретинобластомой (РБ) и кумулятивную вероятность сохранения глаз. **Материал и методы.** Обследованы 223 пациента с РБ. Монокулярную форму заболевания диагностировали в 69,1 % случаев ($n = 154$), бинокулярную форму — в 30,9 % ($n = 69$). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 40 мес. Группа А по классификации ABC диагностирована в 16 (5,5 %) из 292 глаз, группа В — в 53 (18,2 %), группа С — в 41 (14,0 %), группа D — в 58 (19,9 %), группа E — в 124 (42,5 %). При односторонней РБ группу E выявляют в 56,5 % случаев, что в 2 раза чаще, чем при двусторонней РБ — 26,8 % ($p < 0,01$). **Результаты.** Общая 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$), составила $96,4 \pm 1,4$ %. Пятилетняя выживаемость детей, зависящая от основного заболевания ($n = 222$), составила $96,8 \pm 1,3$ % в общей когорте. Бессобытийная 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ ($n = 223$), составила $66,7 \pm 3,6$ %, при монолатеральном поражении ($n = 154$) — $74,1 \pm 4,2$ %, при билатеральном поражении ($n = 69$) — $50,6 \pm 6,2$ %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $83,3 \pm 3,1$ %, при монокулярной форме — $87,8 \pm 3,3$ %, при бинокулярной форме — $73,3 \pm 6,4$ %. Пятилетняя кумулятивная вероятность сохранения глаз зависит от латеральности и стадии опухоли ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость детей с монокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении составила 100 %. **Заключение.** Современное комбинированное лечение пациентов с РБ позволяет сохранить не только жизнь и глаза больному ребенку, но и зрительные функции, что обеспечивает социальную адаптацию и улучшение качества жизни больных. Показано, что при бинокулярной форме удастся сохранить большее количество глаз, чем при монокулярной форме. Строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования. Вовремя проведенная энуклеация при абсолютных показаниях остается методом выбора для спасения жизни ребенка.

Ключевые слова: ретинобластома; общая выживаемость; выживаемость, зависящая от основного заболевания; бессобытийная выживаемость; безрецидивная выживаемость; вероятность сохранения глаз; комбинированное лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Иванова О.А., Тадевосян С.С., Цыганков А.Ю., Ольхова Л.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 47-55. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Olga A. Ivanova¹, Suzanna S. Tadevosyan^{1✉}, Alexey Yu. Tsygankov^{1, 2}, Ludmila V. Olkhova^{1, 3}, Tatiana L. Ushakova^{4, 5}, Vladimir G. Polyakov^{4, 5}

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117, Leninsky prospekt, Moscow, 119571, Russia

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoye Shosse., Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2, Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia
syuzanna9.05@mail.ru

Purpose. To evaluate the overall, disease-specific, event-free, relapse-free survival of retinoblastoma (RB) patients and cumulative probability of eye survival in such patients. **Material and methods.** The study included 223 children with RB (126 male, 97 female). Monolateral disease was diagnosed in 69.1 % of cases ($n = 154$), bilateral disease in 30.9 % ($n = 69$). The median follow-up was 40 months (interquartile range from 27 to 53 months). According to ABC classification, group A was diagnosed in 16 of 292 eyes (5.5 %), group B — in 53 (18.2 %), group C — in 41 (14.0 %), group D — 58 (19.9 %), and group E — in 124 (42.5 %). Group E was detected twice as often in patients with unilateral RB as in bilateral RB (56.5 % versus 26.8 %; $p < 0.01$). Stage T1 according to TNM classification was diagnosed in 69 cases (23.6 %), stage T2-T3 — in 213 cases (72.9 %). The extraocular form (stage T4) was detected in 3.4 % of cases ($n = 10$). **Results.** The overall five-year survival of patients treated for RB ($n = 223$) was 96.4 ± 1.4 %. The 5-year disease-specific survival ($n = 222$) was 96.8 ± 1.3 % in the general cohort, 96.5 ± 1.5 % in the group of children with monocular RB, 97.3 ± 2.7 % for binocular RB. Five-year event-free survival rate of children who received treatment ($n = 223$) was 66.7 ± 3.6 %, with monolateral lesion ($n = 154$) — 74.1 ± 4.2 %, with bilateral lesion — 50.6 ± 6.2 % ($n = 69$). Five-year relapse-free survival took place in 83.3 ± 3.1 %, with monolateral RB — 87.8 ± 3.3 %, with bilateral RB — 73.3 ± 6.4 %. Primary enucleation was performed in 121 of the 223 children treated for RB and included in the study. The frequency of primary enucleation with monocular RB was more than twice as high (55.2 %; 85 of 154 eyes) as with binocular RB (26.1 %; 36 of 138 eyes; $p < 0.01$). Organ-preserving treatment was carried out in 138 cases (171 eyes). It was effective in 123 (89.2 %) children (152 eyes; 88.9 %). 5-year ocular survival was 85.7 ± 3.7 %, with monolateral RB — 78.2 ± 6.6 %, with bilateral RB — 92.2 ± 2.8 %. Ocular survival counted separately for groups A, B, C, D, equaled 100 %, 100 %, 76.6 $\pm$ 6.9 %, and 71.1 $\pm$ 11.9 %, respectively. The five-year disease-specific survival rate of children with monocular lesion given eye-preserving treatment was 100 %, significantly higher than after primary enucleation — 93.4 ± 2.9 %. **Conclusions.** Modern combined retinoblastoma treatment is able to save the sick children's lives and even their eyes and visual functions, which improves social adaptation and quality of life. It has been shown that, with a binocular form, it is possible to save more eyes than with a monocular form. Eye-preserving treatment administered to patients with intraocular RB under strictly observed criteria does not heighten the risk of metastasis. Yet timely enucleation in cases of absolute indications remains the method of choice in saving the life of a child.

Keywords: retinoblastoma; overall survival; disease specific survival; event-free survival; relapse-free survival; ocular survival; combined treatment

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., Ivanova O.A., Tadevosyan S.S., Tsygankov A.Yu., Olkhova L.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 47-55 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55>

В современной онкологии одним из наиболее точных, чувствительных, сложных и важных критериев оценки эффективности лечения является пятилетняя выживаемость больных. Пятилетняя выживаемость больных ретинобластомой (РБ), по данным литературы, в развитых странах достигает 99 % [1]. Следует подчеркнуть, что авторы не приводят сведений о зависимости выживаемости от метода лечения и исходных размеров опухоли. По данным регистра НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, 5-летняя выживаемость больных РБ составляла 98,6 и 94,5 % при односторонней и двусторонней формах соответственно [2]. В то же время показатели выживаемости в развивающихся странах — Индии и Китае варьируют от 48 до 81 % [3–5], в

Африке — от 20 до 46 % [6, 7]. Известно, что выживаемость зависит от стадий заболевания. В США среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью на далеко зашедших стадиях, отмечены худшие показатели выживаемости [8]. Большинство пациентов с метастатической болезнью умирают приблизительно в течение 6 мес [9]. На основе данных о смертности и коэффициентах рождаемости на соответствующих континентах подсчитано, что 3001–3376 детей ежегодно умирают от РБ [10]. Большинство смертей в равной степени разделены между Африкой и Азией [10]. Таким образом, первоначальная цель лечения детей с РБ заключается в предотвращении экстраокулярного роста и метастазирования первичной опухоли [11].

Современные органосохраняющие методы лечения позволяют существенно улучшить результаты терапии РБ, снизить инвалидизацию больных [12]. В большинстве случаев обязательным компонентом комбинированного лечения детей с РБ является химиотерапия, которую используют на протяжении полувека [12]. С 1996 г. в мировую практику внедрен протокол неoadъювантной химиотерапии с карбоплатином, который позволил резко расширить показания к органосохраняющему лечению [13]. Препараты платины (платидиам) в Российской Федерации применяются с 1997 г. в комбинации с лучевой терапией для лечения детей с рецидивирующей распространенной РБ [14]. Применение протоколов неoadъювантной химиотерапии с карбоплатином для циторедукции при интраокулярных формах позволило не только использовать тот или иной метод локального разрушения больших и мультицентричных РБ, но и уменьшить лучевую нагрузку при брахитерапии опухоли, что являлось профилактикой развития постлучевой ретинопатии [2]. В последнюю декаду лет стали доступны методы суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) и интравитреальной химиотерапии (ИВХТ), позволяющие не только расширить показания для органосохраняющего лечения РБ, но и значительно снизить побочное действие системной химиотерапии на органы и ткани ребенка [15–18]. Однако возникает проблема чрезмерного увлечения методами органосохраняющего лечения, что может повысить риск экстрабульбарного роста [19].

Учитывая разноречивость данных по выживаемости в мире и изменение протоколов лечения, включающих по сравнению с прошлым десятилетием внедрение локальных методов химиотерапии и применение новых лекарственных препаратов, актуальным становится необходимость анализа 5-летней выживаемости больных РБ.

ЦЕЛЬ исследования — оценить общую, зависящую от заболевания, бессобытийную, безрецидивную выживаемость больных РБ и кумулятивную вероятность сохранения глаз.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы данные 240 детей, направленных с предварительным диагнозом «ретинобластома», обследованных и пролеченных в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с января 2014 г. по декабрь 2017 г. В 5 случаях РБ исключили, диагностировав у детей гемангиому сетчатки и диска зрительного нерва ($n = 1$), гамартому сетчатки и/или зрительного нерва ($n = 2$), нейрофиброматоз диска зрительного нерва у пациента с нейрофиброматозом I типа ($n = 1$) и ретинит Коатса ($n = 1$). Два пациента направлены в многопрофильные специализированные стационары для дообследования с целью исключения системных заболеваний (в том числе муковисцидоза). В 2 случаях проследить судьбу детей, родители которых

отказались от предложенного лечения, не удалось. Пятеро пациентов потеряны для наблюдения. Данные пациенты исключены из исследования.

При детальном анализе смертности отмечено, что один случай закончился летальным исходом через 4 года после постановки диагноза по причине отказа родителей от предложенного лечения, 2 случая — по причине позднего обращения родителей на далеко зашедшей стадии с экстраокулярным ростом РБ и метастазами в головном мозге, когда проведение лечения было невозможным. Таким образом, в исследование вошли 223 ребенка с РБ (126 мальчиков, 97 девочек), которые получали лечение в возрасте от 0 до 88 мес (средний возраст на момент начала лечения составил $20,0 \pm 1,0$ мес, медиана — 15 мес). Под нашим наблюдением находился пациент, у которого РБ была диагностирована в 37 лет, что является редкостью. Перед лечением пациенты обследованы для исключения генерализации РБ. Монокулярную форму заболевания диагностировали в 69,1 % случаев ($n = 154$), бинокулярную форму — в 30,9 % ($n = 69$). Данные распределения РБ по латеральности и группе по классификации ABC представлены в таблице 1. При бинокулярной форме РБ выявлена на более ранних стадиях, в отличие от монокулярной формы поражения, при которой группу E диагностировали в 2 раза чаще ($p < 0,01$), когда сохранение глаза практически невозможно. Стадия T₁ по классификации TNM выявлена в 69 (23,6 %) глазах, стадия T₂–T₃ — в 213 (72,9 %) глазах. Экстраокулярная форма (стадия T₄) выявлена в 3,4 % случаев ($n = 10$).

Исследуемые параметры включали пол, возраст на старте лечения, латеральность заболевания, группу РБ по классификации ABC [20], характер проведенного лечения (первичная энуклеация или попытка органосохраняющего лечения), период от начала лечения до даты смерти в результате любой причины или до даты последнего визита пациента (общая выживаемость), период от начала лечения до даты смерти только от данной болезни (метастатическая болезнь) или до даты последней явки пациента (выживаемость, зависящая от основного заболевания), период от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива (безрецидивная выживаемость), период от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней (бессобытийная выживаемость). Под событием подразумевались появление нового опухолевого очага, увеличение первичного очага в размерах, продолженный рост, распространение на новые участки стекловидного тела, метастазирование РБ в отдаленные органы, смерть пациента.

Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 1 раз в 3 мес в течение первого года после окончания лечения, затем один раз в 6 мес в течение второго года, в дальнейшем — 1 раз в год в детском консультативно-поликлиническом отделении НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Пациенты, которые

Таблица 1. Распределение РБ по латеральности и группе по классификации ABC
Table 1. RB depending on laterality and group according to the classification of ABC

Группа РБ RB Group	Монокулярная РБ, количество глаз Monolateral RB, number of eyes $n = 154$	Бинокулярная РБ, количество глаз Bilateral RB, number of eyes $n = 138$	Общее количество глаз Total number of eyes $n = 292$
A	0	16 (11,6 %)	16 (5,5 %)
B	15 (9,7 %)	38 (27,5 %)	53 (18,2 %)
C	23 (14,9 %)	18 (13,0 %)	41 (14,0 %)
D	29 (18,8 %)	29 (21,0 %)	58 (19,9 %)
E	87 (56,5 %)	37 (26,8 %)	124 (42,5 %)

по различным причинам не могли приехать на контрольный осмотр, сообщали о себе по телефону, факсу и через родственников путем передачи справок от онкологов, офтальмологов и педиатров с места жительства. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы IBM SPSS Statistics 23.0 с применением традиционных (критерии Стьюдента и Фишера) статистических инструментов. Проведен расчет среднего арифметического значения (М), стандартной ошибки среднего арифметического значения (m), минимальных (min) и максимальных (max) значений, медианы и интерквартильного размаха. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана — Мейера. Для сравнения функций выживания в разных группах использовали логранговый тест, критерий Breslow и TaroneWare.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы данные 223 пациентов. Общая 1-, 2-, 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ (n = 223), составила $98,6 \pm 0,8$, $97,1 \pm 1,2$, $96,4 \pm 1,4$ % соответственно (рис. 1). Медиана срока наблюдения за пациентами составила 40 мес (интерквартильный размах — от 27 до 53 мес).

Один ребенок с монокулярной РБ группы Е после первичной энуклеации направлен на проведение химиотерапии в онкологический стационар по месту жительства. Случай закончился летальным исходом в результате полиорганной недостаточности спустя 2 дня после первого курса химиотерапии в составе карбоплатин + винкристин. Таким образом, 5-летняя выживаемость детей, зависящая от основного заболевания, составила $96,8 \pm 1,3$ % в общей когорте (n = 222), $96,5 \pm 1,5$ % в группе детей с монокулярной РБ (n = 153), $97,3 \pm 2,7$ % при бинокулярной РБ (n = 69) (рис. 2, 3). При оценке с помощью логрангового критерия, критериев Breslow и TaroneWare достоверных различий между группами не выявлено (p = 0,457; 0,305; 0,368 соответственно).

При анализе выживаемости в зависимости от стадии заболевания выяснилось, что при интраокулярной РБ 5-летняя выживаемость детей, зависящая от заболевания и составляющая $99,2 \pm 0,8$ %, выше, чем при экстраокулярной РБ — $48,0 \pm 16,4$ % (рис. 4). Все три теста подтверждают, что различия статистически значимы (p = 0,001).

Результаты исследования 5-летней бессобытийной и безрецидивной выживаемости больных каждой группы представлены на рисунках 5–8. Бессобытийная 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение (n = 223), составила $66,7 \pm 3,6$ %. При моностеральном поражении (n = 154) 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет $74,1 \pm 4,2$ %, что статистически значимо выше, чем при билатеральном поражении (n = 69) — $50,6 \pm 6,2$ % (p = 0,001).

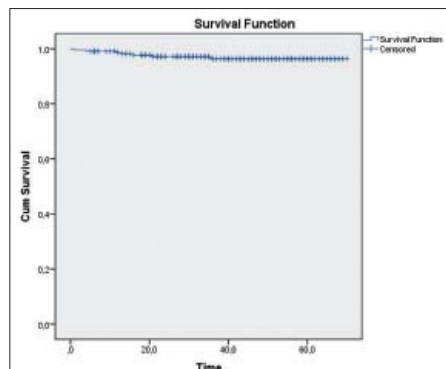


Рис. 1. Общая выживаемость больных (n = 223)

Fig. 1. Overall survival of patients (n = 223)

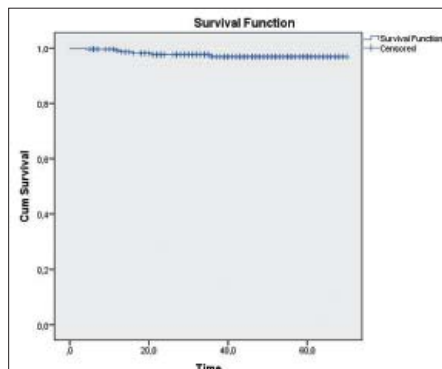


Рис. 2. Выживаемость, зависящая от основного заболевания (n = 222)

Fig. 2. Disease specific survival (n = 222)

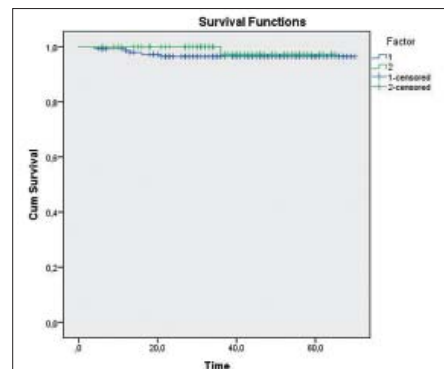


Рис. 3. Выживаемость, зависящая от основного заболевания, при монокулярной (1) РБ (n = 153), при бинокулярной (2) РБ (n = 69)

Fig. 3. Disease specific survival in monolateral (1) RB (n = 153) and in bilateral (2) RB (n = 69)

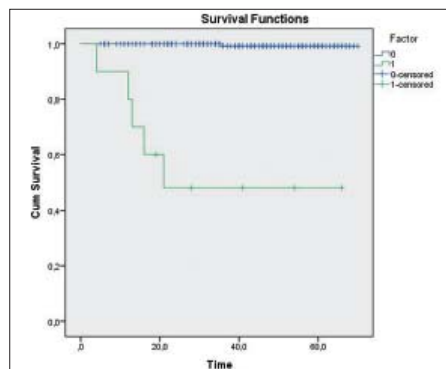


Рис. 4. Выживаемость, зависящая от основного заболевания, при интраокулярной РБ (0) и при экстраокулярной РБ (1)

Fig. 4. Disease specific survival in intraocular RB (0) and in extraocular RB (1)

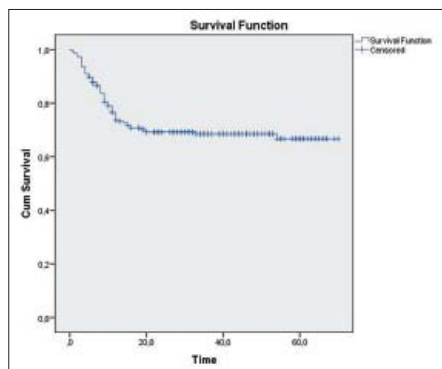


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ (n = 223)

Fig. 5. Event-free survival of children receiving treatment for RB (n = 223)

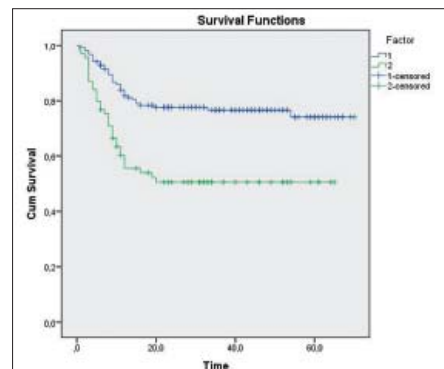


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость в группе больных, получивших лечение по поводу монокулярной РБ (1) и бинокулярной РБ (2)

Fig. 6. Event-free survival of children receiving treatment for monolateral RB (1) and bilateral RB (2)

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила $83,3 \pm 3,1$ % в общей когорте ($n = 217$). Из группы для расчета безрецидивной выживаемости исключены 6 пациентов, у которых не достигнута ремиссия по причине летального исхода в результате метастатической болезни ($n = 4$); в результате полиорганной недостаточности, кардиомиопатии, острой сердечной недостаточности III степени, острой почечной недостаточности III степени, токсического гепатита, эрозивного гастродуоденита, отека головного мозга, отека легких спустя 2 дня после первого курса химиотерапии ($n = 1$). В одном случае ремиссия на настоящий момент не достигнута, ребенок получает системную химиотерапию ($n = 1$). Наименьшую вероятность рецидивов имеют пациенты с монокулярной РБ ($n = 149$), 5-летняя безрецидивная выживаемость которых составила $87,8 \pm 3,3$ %; при бинокулярной форме ($n = 68$) — $73,3 \pm 6,4$ %. Результаты анализа по трем тестам для сравнения полученных данных свидетельствуют о том, что имеются значимые различия в функции вероятности рецидивирования в зависимости от латеральности РБ, при этом прогноз лучше у пациентов с монокулярной формой РБ ($p = 0,008; 0,012; 0,009$).

Из 223 детей, получивших лечение по поводу РБ, в 54,3 % случаев ($n = 121$) выполнена первичная энуклеация, из которых 38,1 % составляли дети с односторонним поражением ($n = 85$), 16,1 % — с двусторонним ($n = 36$). Частота первичной энуклеации при монокулярной РБ значимо (в 2 раза) выше (55,2 %; 85 из 154 глаз), чем при бинокулярной РБ (26,1 %; 36 из 138 глаз; $p < 0,01$). Возможно, это обусловлено тем, что при монологической форме группу Е, когда сохранение глаза практически невозможно, диагностировали в 2 раза чаще ($p < 0,01$). В 6 случаях первичной энуклеации

выявлена РБ группы D, в остальных случаях — группы Е ($n = 115$).

У 138 пациентов (171 глаз) предпринята попытка органосохраняющего лечения. Из них у 123 (89,1 %) детей удалось сохранить 152 глаза (88,9 %; рис. 9, 10). При монокулярной РБ у 57 из 69 пациентов (82,6 %; 57 глаз: группы В — 15 глаз, С — 18, D — 19, Е — 5; рис. 11) удалось сохранить глаза, что составило 37,0 % от общего количества больных с монокулярной РБ ($n = 154$). При бинокулярной РБ у 66 (95,7 %) из 69 больных удалось сохранить 95 из 102 глаз (93,1 %; группы А — 16 глаз, В — 38, С — 14, D — 24, Е — 3), что составило 68,8 % от общего количества глаз группы больных с бинокулярной РБ ($n = 138$; табл. 2). При бинокулярной форме удается сохранить большее количество глаз ($p = 0,046$), что может быть связано с более ранним выявлением заболевания, чем при монокулярной форме.

Кумулятивная вероятность сохранения глаз ($n = 171$) составила $85,7 \pm 3,7$ % через 5 лет (рис. 12): при монокулярной РБ ($n = 69$) — $78,2 \pm 6,6$ %, при бинокулярной РБ ($n = 102$) — $92,2 \pm 2,8$ %. По данным 3 тестов выявлена статистически значимая межгрупповая разница вероятности сохранения глаз при монокулярной и бинокулярной РБ ($p = 0,042; 0,044; 0,045$; рис. 13). Возможно, это связано с выявлением РБ на более ранних стадиях развития при билатеральной форме. Пятилетняя кумулятивная вероятность сохранения глаз в зависимости от групп А, В, С, D составила 100, 100, 76,6 $\pm$ 6,9, 71,1 $\pm$ 1,9 % соответственно (рис. 14).

Пятилетняя выживаемость детей с монокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении ($n = 69$) составила 100 %, после первичной энуклеации ($n = 85$) — $93,4 \pm 2,9$ % (рис.

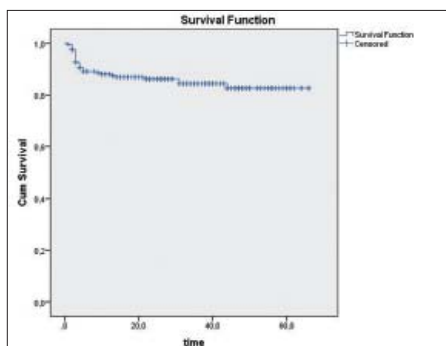


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость ($n = 208$)

Fig. 7. Relapse-free survival ($n = 208$)

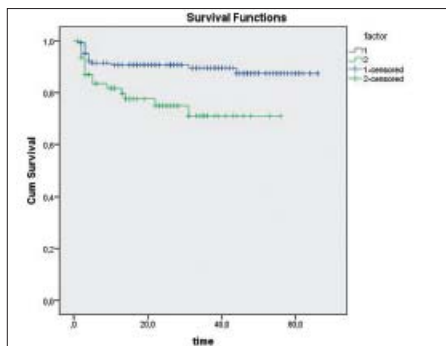


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость больных монокулярной (1) и бинокулярной (2) РБ

Fig. 8. Relapse-free survival of patients with monolateral RB (1) and with bilateral (2) RB

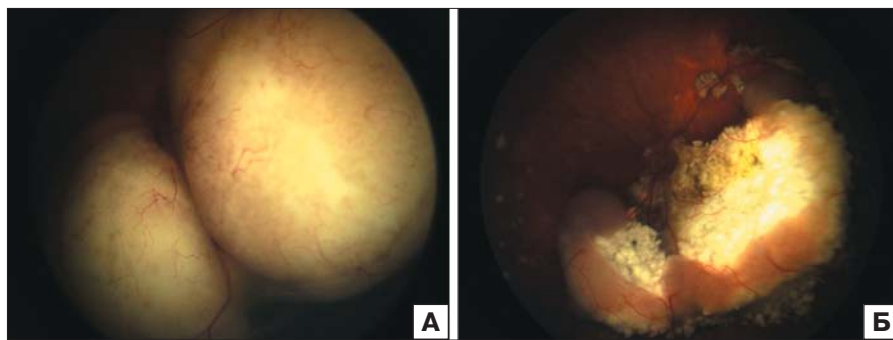


Рис. 9. Ретинобластома с экзофитным ростом до (А) и после (Б) локальной химиотерапии

Fig. 9. Retinoblastoma with exophytic growth before (A) and after (B) local chemotherapy

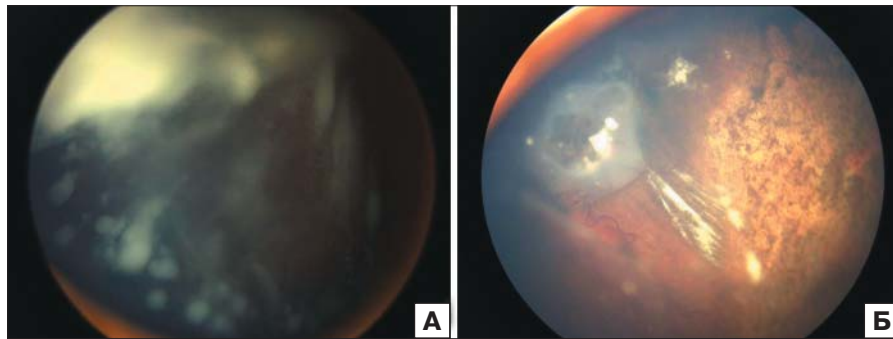


Рис. 10. Ретинобластома с эндофитным ростом до (А) и после (Б) локальной химиотерапии

Fig. 10. Retinoblastoma with endophytic growth before (A) and after (B) local chemotherapy

Таблица 2. Эффективность органосохраняющего лечения РБ
Table 2. The effectiveness of organ-preserving treatment of RB

Результат Result	Монокулярная форма Monolateral RB n = 69*	Бинокулярная форма Bilateral RB n = 102*
Удалось сохранить, количество глаз Organ-preserving treatment was successful, number of eyes	57 (82,6 %)	95 (93,1 %)

Примечание. * — количество глаз с попыткой органосохраняющего лечения.

Note. * — number of eyes when trying organ-preserving treatment.

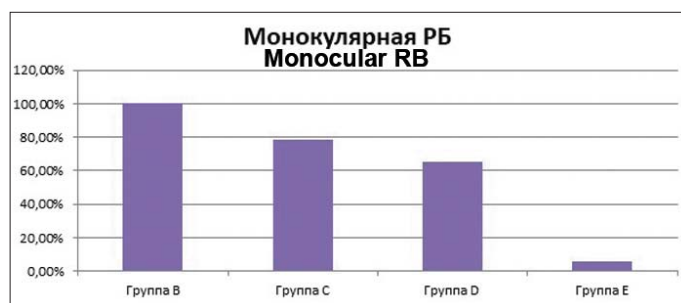


Рис. 11. Эффективность органосохраняющего лечения при монокулярной РБ в зависимости от групп по классификации ABC

Fig. 11. The effectiveness of organ-preserving treatment for monocular RB, depending on the groups classified by ABC

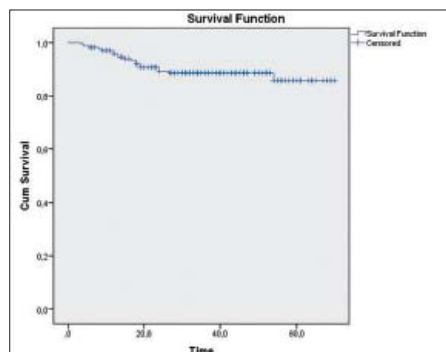


Рис. 12. Кумулятивная вероятность сохранения глаз (n = 171)

Fig. 12. Ocular survival cumulative probability (n = 171)

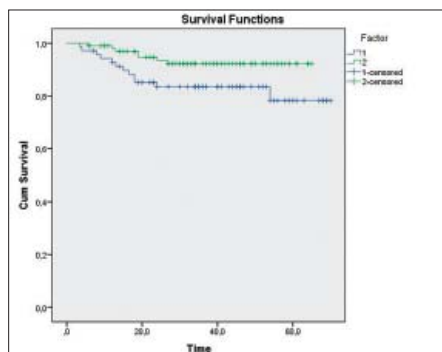


Рис. 13. Кумулятивная вероятность сохранения глаз при монокулярной (1) и бинокулярной (2) РБ

Fig. 13. Ocular survival in monolateral RB (1) and bilateral (2) RB

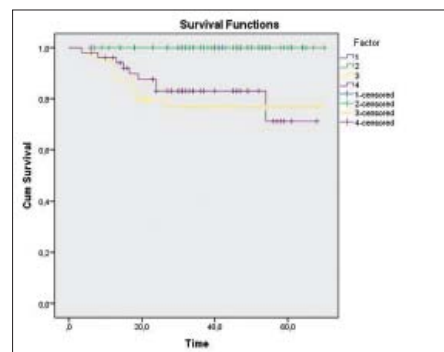


Рис. 14. Кумулятивная вероятность сохранения глаз в зависимости от групп по системе международной классификации ABC (1 = A, 2 = B, 3 = C, 4 = D)

Fig. 14. Ocular survival depending on the groups of the international classification ABC (1 = A, 2 = B, 3 = C, 4 = D)

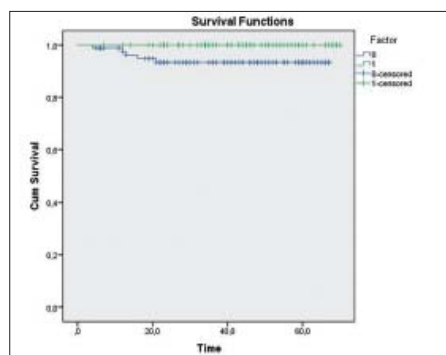


Рис. 15. Выживаемость детей с монокулярной РБ, зависящая от основного заболевания, при попытке органосохраняющего лечения (1) и после первичной энуклеации (0)
Fig. 15. Disease specific survival of children with monolateral RB with organ-preserving treatment (1) and after primary enucleation (0)

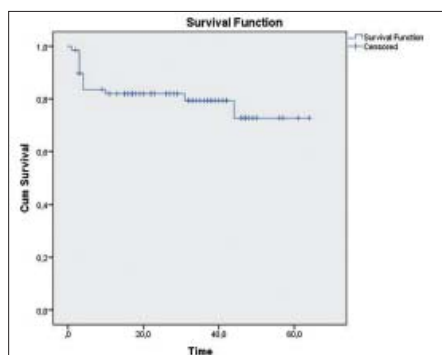


Рис. 16. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при попытке органосохраняющего лечения
Fig. 16. Relapse-free survival of patients with monolateral RB with organ-preserving treatment

15), что подтверждено статистически: кривая выживаемости детей при применении органосохраняющего лечения значительно отличается от кривой выживаемости при первичной энуклеации ($p = 0,033; 0,034; 0,033$). Полученные данные свидетельствуют о том, что органосохраняющее лечение, проведенное по строгим показаниям, при интраокулярной РБ не повышает риск метастазирования и смерти. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при органосохраняющем лечении составила $72,7 \pm 8,4 \%$ (рис. 16). Несмотря на то, что в четверти случаев при органосо-

храняющем лечении высока вероятность рецидива, шансы на сохранение глаз велики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время РБ относится к высококурабельным заболеваниям с выживаемостью более 90 % в развитых странах [21]. В США 5-летняя выживаемость пациентов с РБ (2003–2009 гг.) составляет 99 % (99,8 % — для монолатеральной формы, 97,6 % — для билатеральной формы) [1]. Показатели выживаемости в США увеличились с 1970

по 2010 г., при этом общая 5-летняя выживаемость за 1975–1979 гг. составила 93,7 %, за 1980–1989 гг. — 93,7 %, за 1990–1999 гг. — 97,5 % и за 2000–2010 гг. — 97 % [22]. По данным E. Broaddus и соавт. [23], 5-летняя выживаемость в США увеличивалась с 92,3 % (1975–1984) до 93,9 % (1985–1994) и до 96,5 % (1995–2004). Однако в последней работе авторы учитывали в качестве причины летальных исходов не только метастатическую болезнь и трилатеральную форму РБ, но и вторые злокачественные опухоли, сепсис и другие факторы. По данным регистра НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца [2], 5-летняя выживаемость больных РБ составляла 98,6 и 94,5 % при односторонней и двусторонней формах соответственно. Общая 5-летняя выживаемость при группах С-D составляет 97,7 % [24]. В нашем исследовании общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения, учитывая летальный исход как в результате метастатической болезни, так и осложнений лечения. Для расчета выживаемости, зависящей от основного заболевания, смерть от других причин, кроме смерти от метастатической болезни, не учитывалась. По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость детей, получивших лечение по поводу РБ, составила $96,2 \pm 1,4$ %. Выживаемость детей, зависящая от основного заболевания, в общей когорте составила $96,8 \pm 1,3$ %, в группе детей с монокулярной РБ — $96,5 \pm 1,5$ %, при бинокулярной РБ — $97,3 \pm 2,7$ %. Необходимо отметить, что, по нашим данным, при билатеральном поражении выживаемость несколько выше по сравнению с монологической формой, что соответствует данным A. MacCarthy и соавт. [25]. Однако достоверных различий между ними не выявлено.

В многоцентровом когортном ретроспективном исследовании J. Lu и соавт. [8] продемонстрировали данные по метастазированию и общей выживаемости больных монокулярной РБ после первичной энуклеации (2007–2017 гг.). Авторы отмечают, что метастатическая болезнь развилась у 9 (3,9 %) из 228 пациентов. Средний срок от момента установления диагноза до метастазирования составил 6,5 мес (от 2 до 12 мес). Из них летальный исход наступил в 4 случаях, в среднем через 18 мес после выявления метастазов (от 2,8 до 45 мес). Средний срок наблюдения за 5 выжившими пациентами с метастатической болезнью составил 45 мес (от 14 до 91 мес) после развития метастазов. Вероятность для пациентов с монокулярной РБ после первичной энуклеации прожить 5 лет без метастазирования, по данным J. Lu и соавт., составила 96 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 94–99 %). Выживаемость пациентов составила 98 % (95%-ный ДИ: 96–100 %) [8]. По нашим данным, выживаемость детей с односторонним поражением после первичной энуклеации составила $93,4 \pm 2,9$ %, что соответствует данным литературы.

Благодаря усовершенствованию лучевых технологий, внедрению новых химиопрепаратов и методов их доставки, в последние 15 лет достигнут значительный прогресс в лечении больных РБ. Органосохраняющее лечение позволяет сохранить глаз не только как анатомический орган, но и обеспечить остаточное предметное, а в ряде случаев и высокое зрение [26]. При использовании тандемного комбинированного подхода, включающего системную и селективную интраартериальную химиотерапию с дополнением при необходимости интравитреальной химиотерапии и методов локального разрушения опухоли, 5-летняя вероятность сохранения глаз при РБ групп С и D составляет 81,8 и 80,0 % соответственно [24]. По данным D. Abramson и соавт. [27], вероятность сохранения глаз при бинокулярной форме при

применении комбинированного лечения, включающего СИАХТ и методы локального разрушения, составляет 99,2 % через год, 96,9 % через 2 и 3 года и 94,9 % в течение 4–7 лет. Эффективность лечения составила 100 % глаз с РБ группы А, 93 % — группы В, 90 % — группы С и 47 % — группы D [28].

По нашим данным, при попытке органосохраняющего лечения при монокулярной РБ удалось сохранить 82,6 % глаз ($n = 57$ из 69 глаз), при бинокулярной РБ — 93,1 % глаз ($n = 95$ из 102 глаза). Пятилетняя вероятность сохранения глаз в зависимости от групп А, В, С, D составила 100, 100, $76,6 \pm 6,9$, $71,1 \pm 11,9$ % соответственно. Безрецидивная выживаемость детей с монокулярной РБ при попытке органосохраняющего лечения, по нашим данным, составила $71,3 \pm 8,4$ %. Это подтверждает данные J. Francis и соавт. [29] о том, что примерно у четверти пациентов при органосохраняющем лечении возникают рецидивы, но при этом шансы на сохранение глаз велики.

Тенденция к расширению показаний для комбинированного органосохраняющего лечения поддерживается большинством специалистов [15, 30, 31]. Показано, что применение локальной химиотерапии при РБ групп С-D не увеличивает количество рецидивов и частоту смертности от метастатической болезни [15, 32, 33]. По данным D. Abramson и A. Scheffler [26], случаев метастазирования при применении СИАХТ (тандемной терапии) не отмечено со средним сроком наблюдения до 3 лет. Риск смерти от метастатической болезни детей с интраокулярной РБ, получавших СИАХТ, в течение 10 лет после начала лечения составляет менее 1 % [34]. По нашим данным, 5-летняя выживаемость детей с односторонним интраокулярным поражением, зависящая от основного заболевания, при органосохраняющем лечении составила 100 % в группах А-Е, что свидетельствует о том, что строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования и смерти у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проведен анализ общей, зависящей от основного заболевания, бессобытийной, безрецидивной выживаемости и вероятности сохранения глаз в когорте пациентов, получивших лечение по поводу РБ в двух федеральных центрах. Показано, что при первичном обращении односторонняя РБ (группа Е), при которой невозможно проведение органосохраняющего лечения, выявлена в 56,5 % случаев, что в 2 раза чаще, чем при двусторонней РБ — 26,8 % ($p < 0,01$). Таким образом, при бинокулярной форме удается сохранить большее количество глаз, чем при монокулярной форме. Выбор в пользу метода органосохраняющего лечения зависит не только от стадии и латеральности опухоли, но и от строгого соблюдения протокола лечения, которое нужно проводить в клиниках, специализирующихся на лечении РБ. Строгое соблюдение критериев для органосохраняющего лечения не повышает риск метастазирования. Показано, что вовремя проведенная энуклеация при абсолютных показаниях остается методом выбора для спасения жизни ребенка. Таким образом, за последнюю декаду лет произошла революция в терапии детей с РБ, обусловленная как внедрением новых высокотехнологичных методик, так и сменой стратегии лечения, направленного на увеличение выживаемости и качества жизни ребенка.

Литература/References

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2014; 64 (2): 83–103. doi: 10.3322/caac.21219

2. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение) Москва: ОАО «Изд-во Медицина»; 2005. [Saakyan S.V. Retinoblastoma (clinical features, diagnosis, treatment). Moscow: ОАО «Изд-во Медицина»; 2005 (in Russian)].
3. Kao L.Y., Su W.W., Lin Y.W. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978–2000. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46 (5): 577–80. doi: 10.1016/s0021-5155(02)00546-4
4. Chang C.Y., Chiou T.J., Hwang B., et al. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors. *Jpn. J. Ophthalmol* 2006; 50 (3): 242–9. doi: 10.1007/s10384-005-0320-y
5. Swaminathan R., Rama R., Shanta V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990–2001: incidence and survival. *Int. J. Cancer.* 2008; 122 (11): 2607–11. doi: 10.1002/ijc.23428
6. Wessels G., Hesselting P.B. Outcome of children treated for cancer in the Republic of Namibia. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996; 27 (3): 160–4. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199609)27:3<160::AID-MPO5>3.0.CO;2-C
7. Bowman R.J., Mafwiri M., Luthert P., Luande J., Wood M. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50 (1): 160–2. doi: 10.1002/pbc.21080
8. Lu J.E., Francis J.H., Dunkel I.J., et al. Metastases and death rates after primary enucleation of unilateral retinoblastoma in the USA 2007–2017. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103 (9): 1272–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312915
9. Hu H., Zhang W., Wang Y., et al. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18 (107). doi: 10.1186/s12886-018-0772-8
10. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br. Journ. Ophthalmol.* 2009; 93 (9): 1129–31. doi:10.1136/bjo.2008.150292
11. Ueda T., Koga Y., Yoshikawa H., et al. Survival and ocular preservation in a long-term cohort of Japanese patients with retinoblastoma. *BMC Pediatr.* 2020; 20: 37. doi: 10.1186/s12887-020-1923-7
12. Camp D.A., Dalvin L.A., Schwendeman R., Lim L.S., Shields C.L. Outcomes of neonatal retinoblastoma in pre-chemotherapy and chemotherapy eras. *Indian J. Ophthalmol.* 2019; 67: 1997–2004. doi: 10.4103/ijo.ijo_634_19
13. Murphee A.L., Villablanca J.G., Deegan W.F. 3rd, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 1348–56. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140548005
14. Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г. и др. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. Вопросы онкологии. 1997; 43 (4): 435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., et al. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children in the common stages of the disease. *Voprosy onkologii.* 1997; 43 (4): 435–9 (in Russian)].
15. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горюцова О.В. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. Онкопедиатрия. 2018; 5 (1): 51–69. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., et al. A new era of organ-preserving treatment in pediatric intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Oncopediatrics.* 2018; 5 (1): 51–69 (in Russian). doi: 10.15690/onco.v5i1.1866]
16. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б., Лазарева Л.А., Яковлев С.Б. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 31–4. [Saakyan S.V., Zharua A.A., Myakoshina E.B., Lazareva L.A., Yakovlev S.B. Superselective intra-arterial chemotherapy for the treatment of refractory and advanced retinoblastoma: possible complications and measures for their prevention *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2013; 1: 31–4 (in Russian)].
17. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (4): 167–75. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Maculopathy and chorioretinopathy in children with retinoblastoma during chemotherapy: clinical and morphometric studies. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2018; 13 (4): 167–75 (in Russian)].
18. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В. и др. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 1: 7–24. [Dolgushin B., Ushakova T., Pogrebnyakov I., et al. The role of selective intraarterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of the children with an intraocular retinoblastoma. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2018; 1: 7–24 (in Russian)].
19. Cassoux N., Lumbroso L., Levy-Gabriel C., et al. Retinoblastoma: update on current management. *Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila).* 2017; 6 (3): 290–5. doi: 10.22608/APO.201778
20. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmology Clinics of North America.* 2005; 18 (1): 41–53. doi:10.1016/j.ohc.2004.11.003
21. Яценко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. Медицина в Кузбассе. 2015; 14 (2): 4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. *Meditsina v Kuzbasse.* 2015; 14 (2): 4–9 (in Russian)].
22. Tamboli D., Topham A., Singh N., Singh A.D. Retinoblastoma: A SEER dataset evaluation for treatment patterns, survival, and second malignant neoplasms. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (5): 953–8. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.037
23. Broadus E., Topham A., Singh A.D. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (1): 24–7.
24. Саакян С.В., Иванова О.А., Горюцова О.В. и др. Отдаленные итоги лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (33): 14–7. [Saakyan S.V., Ivanova O.A., Gorovtsova O.V., et al. Long-term results of children with intraocular retinoblastoma treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15 (33): 14–7 (in Russian). doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-14-17]
25. MacCarthy A., Birch J.M., Draper G.J., et al. Retinoblastoma: treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (1): 38–9. doi: 10.1136/bjo.2008.139626
26. Abramson D.H., Scheffer A.C. Update on retinoblastoma. *Retina.* 2004; 24 (6): 828–48. doi: 10.1097/00006982-200412000-00002
27. Abramson D.H., Marr B.P., Francis J.H., et al. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (Tandem Therapy). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156806. doi: 10.1371/journal.pone.0156806
28. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006; 113: 2276–80. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018
29. Francis J.H., Levin A.M., Zabor E.C., Gobin Y.P., Abramson D.H. Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLOS ONE.* 2018; 13 (5): e0197081. doi:10.1371/journal.pone.0197081
30. Brennan R.C., Qaddoumi I., Mao S., et al. Ocular salvage and vision preservation using a Topotecan-based regimen for advanced intraocular retinoblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(1): 72–7. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2996
31. Kaliki S., Mittal P., Mohan S. Bilateral advanced (group D or E) intraocular retinoblastoma: outcomes in 72 Asian Indian patients. *Eye (Lond).* 2019; 33 (8): 1297–304. doi:10.1038/s41433-019-0409-z
32. Abramson D.H., Marr B.P., Brodie S.E., et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five-year review. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34120. doi: 10.1371/journal.pone.0034120
33. Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Marr B., Gobin Y.P. Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (3): 370–2. doi: 10.1001/archophthol.2010.7
34. Abramson D.H., Shields C.L., Jabbour P., et al. Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide. *International journal of retina and vitreous.* 2017; 3: 40. doi: 10.1186/s40942-017-0093-8

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — написание текста, научное редактирование; О.А. Иванова — набор материала, техническое редактирование; С.С. Тадевосян — набор материала, обработка материала, статистический анализ, написание текста; А.Ю. Цыганков — написание текста, техническое редактирование; оформление библиографии; Л.В. Ольхова — статистический анализ, техническое редактирование; Т.Л. Ушакова — набор материала, научное редактирование; В.Г. Поляков — научное редактирование.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — article writing and scientific editing; O.A. Ivanova — data collection and technical editing; S.S. Tadevosyan — data collection, statistical processing, article writing; A.Yu. Tsygankov — article writing, technical editing, finalization of references; L.V. Olkhova — statistical processing, technical editing; T.L. Ushakova — data collection and scientific editing; V.G. Polyakov — final scientific editing.

Поступила: 27.06.2020

Переработана: 20.07.2020

Принята к печати: 25.07.2020

Originally received: 27.06.2020

Final revision: 20.07.2020

Accepted: 25.07.2020

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

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ Обособленное структурное подразделение РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Ленинский пр-т, д. 117, 119571, Москва, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, зав. учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО²

Ольга Андреевна Иванова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Сюзанна Сережаевна Тадевосян — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Алексей Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО²

Людмила Владимировна Ольхова — врач — детский онколог отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, врач — детский онколог отделения трансплантации костного мозга³

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2, 123242, Москва, Россия

Татьяна Леонидовна Ушакова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи⁴, профессор кафедры детской онкологии⁵

Владимир Георгиевич Поляков — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии, руководитель отделения опухолей головы и шеи⁴, заведующий кафедрой детской онкологии⁵

Для контактов: Сюзанна Сережаевна Тадевосян, syuzanna9.05@mail.ru

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117, Leninskiy prospect, Moscow, 119571, Russia

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, ophthalmology faculty²

Olga A. Ivanova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist at ocular oncology and radiology department¹

Suzanna S. Tadevosyan — PhD-student at ocular oncology and radiology department¹

Alexey Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher at ocular oncology and radiology department¹, assistant at ophthalmology faculty²

Ludmila V. Olkhova — pediatric oncologist of ocular oncology and radiology department¹, pediatric oncologist of bone marrow transplantation department³

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2, Barrikadnaya st., Moscow, 123242, Russia

Tatiana L. Ushakova — Dr. of Med. Sci., leading researcher of department of head and neck tumors⁴, professor of pediatric oncology department⁵

Vladimir G. Polyakov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, advisor to the director, head of department of head and neck tumors⁴, head of the pediatric oncology department⁵

Contact information: Suzanna S. Tadevosyan, syuzanna9.05@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-56-60>



Сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей отслойки сетчатки в педиатрической и взрослой практике

А.А. Сергиенко^{1✉}, А.В. Малышев², А.С. Апостолова³

¹ ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, пл. Победы, д. 1, Краснодар, 1350007, Россия

² ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия

³ ООО «Три-З», ул. Красных Партизан, д. 18, Краснодар, 350047, Россия

Цель работы — провести сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей отслойки сетчатки (ОС) в педиатрической и взрослой практике. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезней пациентов с верифицированным диагнозом «отслойка сетчатки» в педиатрической (от 7 до 18 лет, ср. возраст — $12,6 \pm 1,2$ года) и взрослой (от 19 до 80 лет, ср. возраст — $56,8 \pm 2,4$ года) практике до и через 6 мес после стандартной операции (субтотальной витрэктомии с эндолазеркоагуляцией и заполнением витреальной полости тампонирующими веществами). Проанализированы следующие основные параметры: пол, возраст, тип, причина (фактор риска) ОС, стадия развития пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), максимально скорректированная острота зрения вдаль, внутриглазное давление, наличие послеоперационных осложнений, анатомическое прилегание сетчатки после операции, наличие реоперации. **Результаты.** Установлены значимые различия по типу и причине (факторам риска) ОС: в педиатрической группе регматогенная ОС встречалась реже (69 %), а тракционная — чаще (29 %), чем во взрослой (80 и 19 % случаев соответственно). У детей практически в 2 раза чаще отмечалась С-стадия развития ПВР. У взрослых выявлены статистически значимо более высокие послеоперационные результаты, чем у детей. **Заключение.** Тип ОС, причины и исходы хирургического лечения статистически различаются в педиатрической и взрослой практике. Значительно менее успешные функциональные и анатомические результаты хирургии ОС у детей отражают различия в этиологии, патогенетических особенностях (стадии ПВР) заболевания, а также свидетельствуют о повышенном риске послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: отслойка сетчатки; пролиферативная витреоретинопатия; патология зрения у детей; патология зрения у взрослых

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сергиенко А.А., Малышев А.В., Апостолова А.С. Сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей отслойки сетчатки в педиатрической и взрослой практике. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 56-60. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-56-60>

A comparative analysis of clinical and morphological features of retinal detachment in pediatric and adult practice

Alexei A. Sergienko¹✉, Alexei V. Malyshev², Anastasia S. Apostolova³

¹ Children's Regional Clinical Hospital, 1, Pobedy Square, Krasnodar, 1350007, Russia

² S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 167, 1 Maya St., Krasnodar, 350086, Russia

³ Tri-Z LTD, 18, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350047, Russia

eyesurg@mail.ru

Purpose. A comparative analysis of clinical and morphological features of retinal detachment (RD) in pediatric and adult practice. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 100 case histories of patients with a confirmed diagnosis of RD in children aged 7 to 18 (mean age 12.6 ± 1.2 years) and adults aged 19 to 80 (mean age 56.8 ± 2.4 years) was performed prior to standard surgery (subtotal vitrectomy with endolaser coagulation and filling of the vitreous cavity with tamponade substances) and 6 months after it. The main parameters for the comparative analysis were gender, age, RD type, cause (risk factor), stage of development of proliferative vitreoretinopathy (PVR), best corrected distance visual acuity, intraocular pressure, presence of postoperative complications, anatomical adherence of the retina after surgery, the fact of reoperation. Statistical analysis was carried out according to two criteria — chi-square and Fisher's test. **Results.** Statistically significant differences in the type and cause (risk factors) of RD, were found. In children, rhegmatogenous RD was less common than in adults (69 % of cases compared with 80 % of cases), while traction RD was more common in children (29 % of cases compared to 19 % of adult cases). The C stage of PVR development in children were found to be almost twice as common as in adults. Post-surgical outcomes were found to be significantly higher in adults compared with children. **Conclusion.** RD type, causes and outcomes are statistically different in pediatric and adult practice. Significantly less successful functional and anatomical results of RD surgery in children reflect differences in etiology, pathogenetic features (PVR stage) of the disease, as well as an increased risk of postoperative complications.

Keywords: retinal detachment; proliferative vitreoretinopathy; vision pathology in children; vision pathology in adults

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: Sergienko A.A., Malyshev A.V., Apostolova A.S. A comparative analysis of clinical and morphological features of retinal detachment in pediatric and adult practice. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 56-60 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-56-60>

Отслоение сетчатки (ОС) у детей — достаточно тяжелое заболевание, характеризующееся этиологическими и анатомическими особенностями, а также принципами лечения. В современных условиях ОС в детском возрасте отмечается в 3,2–6,6 % случаев ОС, диапазон заболеваемости составляет 0,38–0,69 на 100 000 детей и подростков, при этом данная патология является одной из ведущих причин инвалидности по зрению в детском возрасте [1–4]. Хирургическое лечение ОС представляется достаточно сложной задачей даже для опытных детских офтальмохирургов вследствие более высокой распространенности тотальных ОС, поздней диагностики и достаточно частого двустороннего поражения. Более того, достижение анатомического результата далеко не всегда сопровождается функциональным восстановлением зрительного анализатора [5–8]. ОС в педиатрической практике имеют свои патогенетические особенности по сравнению со взрослым контингентом, в то же время в литературе встречаются лишь единичные исследования, основанные на комплексном подходе к рассмотрению данных различий с эпидемиологических и клинко-морфологических позиций.

ЦЕЛЬ работы — провести сравнительный анализ клинко-морфологических особенностей ОС в педиатрической и взрослой практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с верифицированным диагнозом «отслойка сетчатки» в педиатрической (от 7 до 18 лет, средний возраст — $12,6 \pm 1,2$ года) и взрослой (от 19 до 80 лет, средний возраст — $56,8 \pm 2,4$ года) практике до и через 6 мес после стандартной операции (субтотальной витрэктомии с эндолазеркоагуляцией и заполнением витреальной полости тампонирующими веществами). Оперативные вмешательства выполнялись одними и теми же хирургами (в педиатрической практике — А.А. Сергиенко, во взрослой — А.В. Малышевым), сертифицированными для выполнения данной операции в системе федеральной высокотехнологичной помощи. Основными параметрами для проведения сравнительного анализа были: пол, возраст, тип, причина (фактор риска), стадия развития пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) по классификации R. Machemer и соавт. [9], максимально скорректированная острота зрения вдаль (МКОЗ, до и после операции), внутриглазное давление (ВГД, до и после операции), наличие послеоперационных осложнений, анатомическое прилегание сетчатки после операции, наличие реоперации.

Статистическая обработка полученных данных основывалась на формировании простейшей формы кросс-табуляций (таблиц сопряженности 2×2 , в которых значения

двух переменных «пересечены» (сопряжены) на разных уровнях и каждая переменная принимает только два значения). Статистический анализ выполнялся по двум критериям: хи-квадрату (метод максимального правдоподобия), предназначенному для проверки гипотезы о том, что «между переменными нет зависимости», при этом вычисление критерия основано на методе максимального правдоподобия, и критерию Фишера, позволяющему определять точную вероятность появления наблюдаемых частот при нулевой гипотезе [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного анализа представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в таблице результаты собственных исследований в процессе обсуждения сопоставлялись с данными литературы, в которых была проведена сравнительная оценка основных закономерностей ОС в педиатрической и взрослой практике. Прежде всего следует отметить, что ОС значительно чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин, при этом существенных различий по частоте выявления у детей и взрослых не отмечено, что в целом согласуется с ранее проведенными исследованиями [11–14] и объясняется тем, что мужской пол (в любом возрасте) в большей степени подвержен травматизму (производственный травматизм, бокс, парашютный спорт и т. д.). Кроме того, женщины более ответственно относятся к проведению профилактических мероприятий (в том числе и к профилактической периферической лазерной коагуляции). Статистически значимые различия обнаружены по типу и причине (факторам риска) ОС, при этом в педиатрической группе регматогенная ОС встречалась реже (69 % случаев по сравнению с 80 % случаев), а тракционная чаще (29 % случаев по сравнению с 19 % случаев), чем во взрослой. Выявленные различия отражают этиопатогенетические факторы развития ОС у детей (травма, глазные проявления синдромальных заболеваний при отсутствии в большинстве случаев дегенеративных изменений стекловидного тела и сетчатки) и взрослых (высокая близорукость, сопровождающаяся отслойка стекловидного тела, хирургия катаракты) [8, 15, 16]. При этом в нашем исследовании выявлен достаточно большой (по сравнению с литературными данными) процент (63 %) детского травматизма, что может быть связано с маршрутизацией пациентов в единственный в Южном Федеральном округе профильный детский центр витреальной хирургии.

Особого внимания заслуживают различия, связанные со стадией ПВР (рисунок).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей практически в 2 раза чаще встречается стадия С, что согласуется с данными работы [8] и отличается от результатов работы [12]. Наши результаты, по-видимому, объясняются двумя причинами. Первая связана с более поздним (по сравнению с взрослыми) обращением детей к офтальмологу вследствие менее резкой потери зрения, боязнью лечения и незрелыми когнитивными функциями (ребенку весьма затруднительно распознать и описать симптомы отслойки сетчатки). Вторая причина связана с ускоренными процессами пролиферации в детском возрасте.

В соответствии с полученными результатами вовлечение макулярной области при ОС отмечалось (как у детей, так и взрослых) практически во всех случаях, что несколько превосходит данные литературы (от 26 до 98 %, в среднем 68 %) [17–19]. По-нашему мнению, различия могут быть связаны с методическими аспектами оценки вовлечения (да/

нет) макулярной области. Анатомические особенности, развитие ПВР и время, прошедшее до операции, существенно способствуют вовлечению макулы в патологический процесс. Кроме того, во многих случаях пациент обращается с жалобами только с момента захвата отслойкой макулярной зоны, успешно пользуясь парным глазом. Выявленные статистически значимые различия МКОЗ перед операцией в педиатрической (> 0,05 — 34 % случаев) и взрослой (> 0,05 — 69 % случаев) практике согласуются с данными литературы [11] и обусловлены более поздним сроком обращения к офтальмологу, более выраженной степенью ПВР и патологией макулярной области.

Анализ послеоперационных показателей выявил статистически значимо более высокие клинические результаты у взрослых по сравнению с детьми, выражающиеся в меньшей частоте послеоперационных осложнений (на 27 %), реопераций (на 24 %), в достижении анатомического прилегания сетчатки (на 31 %) и более высокой послеоперационной МКОЗ, что в целом согласуется с данными литературы [3, 5, 12, 20] и объясняется рядом факторов (в первую очередь — менее выраженными процессами пролиферации и вовлечения макулярной области, более высокой предоперационной МКОЗ и др.).

Оценивая в целом полученные данные, следует выделить следующие три положения. Первое определяет некоторую дискуссионность полученных результатов вследствие ряда методических сложностей проведения ретроспективного анализа в различных клиниках, что отмечают авторы одиночных аналогичных исследований [11, 12]. В то же время выявленные статистически значимые различия в оцениваемых показателях с учетом проведения всего объема оперативного вмешательства одним офтальмохирургом в педиатрической и одним — во взрослой практике обеспечивают, на наш взгляд, требуемый уровень достоверности полученных результатов. Второе положение связано с методикой хирургического вмешательства при ОС. В нашем исследовании базовым критерием включения истории болезни в ретроспективный анализ было проведение витректомии, которая, по мнению ряда авторов, представляет ведущим методом лечения и отображает эволюцию тактики хирургического вмешательства по поводу ОС как в педиатрической, так и во взрослой практике [21, 22]. В этой связи следует подчеркнуть, что одной из особенностей ОС у детей является значительный полиморфизм клинических проявлений

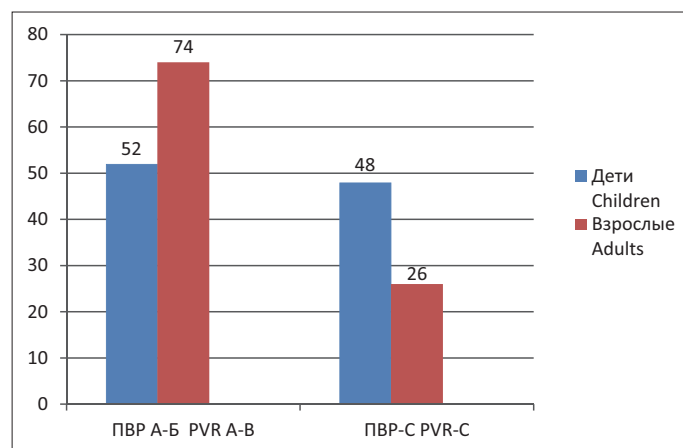


Рисунок. Частота выявления различных стадий ПВР (А–В/С) у детей и взрослых (в % от общего числа глаз пациентов)

Figure. The incidence of various stages of proliferative vitreoretinopathy (PVR) (A–B/C) in children and adults (in % of the total number of eyes)

Таблица. Результаты сравнительного анализа клинико-морфологических показателей у пациентов с ОС в педиатрической (n = 100) и взрослой (n = 100) практике (в % от общего количества глаз пациентов)

Table. Results of a comparative analysis of clinical and morphological parameters of patients with retinal detachment (RD) in pediatric (n = 100) and adult (n = 100) practice (in % of the total number of patients' eyes)

Показатель Parameter	Клиническая практика Clinical practice		Уровень достоверности Confidence level	
	педиатрическая pediatric	взрослая adult	критерий хи-квадрат χ^2	критерий Фишера F-test
Предоперационное обследование Preoperative examination				
Пол мужской/женский Male /Female	69/31	62/38	0,298	0,186
Регматогенная ОС Rhegmatogenous RD	69	80	0,001*	0,008*
Экссудативная ОС Exudative RD	2	1	0,457	0,276
Тракционная ОС Traction RD	29	19	0,0001 *	0,0001*
Причина (фактор риска) — травма Cause (risk factor) — trauma	63	16	0,002*	0,008*
Причина (фактор риска) — миопия > 6,0 дптр Cause (risk factor) — myopia > 6,0 D	12	30	0,0018*	0,0014*
Причина (фактор риска) — миопия < 6,0 D Cause (risk factor) — myopia < 6,0 D	3	16	0,0017	0,0014
Причина (фактор риска) — синдромы (Марфана, семейная экссудативная витреоретинопатия и др.) Cause (risk factor) — syndromes (Marfan, familial exudative vitreoretinopathy, etc.)	20	4	0,0005*	0,0004*
Причина (фактор риска) — после хирургии катаракты Cause (risk factor) — after cataract surgery	1	14	0,0005*	0,0004*
Идиопатическая ОС Idiopathic RD	1	20	0,0001*	0,0001*
Стадия ПВР — А–Б/С PVR stage — A–B/C	52/48	74/26	0,0013*	0,0010*
Вовлечение макулярной области — да/нет Involvement of the macular area — yes/no	97/3	98/2	0,65	0,52
МКОЗ до операции BCVA > 0,05 / < 0,05	34/66	69/31	0,001*	0,002*
ВГД < 16 мм рт. ст. IOP < 16 mm Hg	26	29	0,471	0,291
ВГД 16-23 мм рт. ст. IOP 16-23 mm Hg	62	55	0,072	0,086
ВГД > 23 мм рт. ст. IOP > 23 mm Hg	10	16	0,131	0,088
Послеоперационное обследование Postoperative examination				
Послеоперационные осложнения — да/нет Postoperative complications — yes/no	38/62	11/89	0,0001*	0,0002*
Анатомическое прилегание сетчатки — да/нет Anatomical retinal fit — yes/no	62/38	93/7	0,0001*	0,0003*
Реоперация — да/нет Reoperation — yes/no	46/54	22/78	0,0003*	0,0005*
МКОЗ после операции BCVA after surgery > 0,05 / < 0,05	49/51	94/6	0,0003*	0,0004*
МКОЗ после операции BCVA after surgery > 0,5 / < 0,5	9/91	14/86	0,038*	0,039*
ВГД < 16 мм рт. ст. IOP < 16 mm Hg	1	1	0,561	0,524
ВГД 16-23 мм рт. ст. IOP 16-23 mm Hg	81	84	0,461	0,291
ВГД > 23 мм рт. ст. IOP > 23 mm Hg	18	15	0,568	0,352

Примечание. * — различие между соответствующим показателем у детей и взрослых достоверно.

Note. * — difference between corresponding parameter in children and adults is significant.

(гигантские разрывы, центральные разрывы, синдромальная патология) и высокая вероятность развития со временем пролиферативных процессов. Кроме того, эписклеральная хирургия является фактором риска для растущего детского глаза, что в целом обосновывает применение витрэктомии в качестве ведущего метода хирургического лечения ОС в педиатрической практике. Третье положение определяет актуальность оценки целесообразности внедрения в педиатрическую практику апробированных методов повышения клинической эффективности витрэктомии у взрослых, одним из которых признается антиоксидантная защита [23–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тип ОС, причины и исходы ее хирургического лечения статистически различаются в педиатрической и взрослой практике. Значительно менее успешные функциональные и анатомические результаты хирургии ОС у детей отражают различия в этиологии, патогенетических особенностях (стадии ПВР) заболевания, а также повышенный риск послеоперационных осложнений.

Литература/References

- Meier P. Pediatric Retinal Detachment. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2019; 236 (1): 74–87. doi: 10.1055/s-0043-106301
- Gurler B., Coskun E., Öner V., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of paediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol.* 2016; 36 (4): 521–5. doi:10.1007/s10792-015-0158-3
- Nuzzi R., Lavia C., Spinetta R. Pediatric retinal detachment: a review. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; Oct 18; 10 (10): 1592–603. doi: 10.18240/ijo.2017.10.18
- Barth T., Zeman F., Helbig H., et al. Clinical features and outcome of paediatric retinal detachment. *Ophthalmologica.* 2017; 237 (2): 63–72. doi: 10.1159/000455355
- Read S., Aziz H., Kuriyan A., et al. Retinal detachment surgery in pediatric population. Visual and anatomic outcomes. *Retina.* 2018 Jul; 38 (7): 1393–402. doi: 10.1097/IAE.0000000000001725
- Zafar S.N., Qureshi N., Azad N. Retinal detachment in paediatric patients. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2013 Apr; 23 (4): 261–4. PMID: 23552535
- Smith J.M., Ward L.T., Townsend J.H., et al. Rhegmatogenous retinal detachment in children: clinical factors predictive of successful surgical repair. *Ophthalmology.* 2019 Sep; 126 (9): 1263–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.001
- Soliman M.M., Macky T.A. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2011 Winter; 51 (1): 147–71. doi: 10.1097/IO.0b013e31820099c5
- Machemer R., Aaberg T.M., Freeman H.M., et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112 (2): 159–65.
- Реброва О.Ю. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа Сфера, 2006. [Rebrova O.Yu. Application of the STATISTICA package. Statistical analysis of medical

- data. Moscow: Media Sfera; 2006 (in Russian)].
- Rumelt S., Sarrazin L., Averbukh E., et al. Paediatric vs adult retinal detachment. *Eye (Lond).* 2007 Dec; 21 (12): 1473–8. doi: 10.1038/sj.eye.6702511
- Stopa M., Kociek J., Rakowicz P., et al. Comparison of anatomic and functional results after retinotomy for retinal detachment in pediatric and adult patients. *Eur. J. Ophthalmol.* May-Jun 2013; 23 (3): 410–6. doi: 10.5301/ejo.5000221
- Flygts G.D., Capone A. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2001; 21 (2): 101–6. doi: 10.1097/00006982-200104000-00001
- Butler T.K., Kiel A.W., Orr G.M. Anatomical and visual outcome of retinal detachment surgery in children. *Br. J. Ophthalmol.* 2001 Dec; 85 (12): 1437–9. doi: 10.1136/bjo.85.12.1437
- Weinberg D.V., Lyon A.T., Greenwald M.J., et al. Rhegmatogenous retinal detachments in children: risk factors and surgical outcomes. *Ophthalmology.* 2003 Sep; 110 (9): 1708–13. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00569-4
- Soheilian M., Ramezani A., Malihi M., et al. Clinical features and surgical outcomes of pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2009 Apr; 29 (4): 545–51. doi: 10.1097/IAE.0b013e318194fd1a
- Wang N.K., Tsai C.H., Chen Y.P., et al. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment in East Asians. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112 (11): 1890–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.06.019
- Wadhwa N., Venkatesh P., Sampangi R., et al. Rhegmatogenous retinal detachments in children in India: clinical characteristics, risk factors, and surgical outcomes. *J. AAPOS.* 2008 Dec; 12 (6): 551–4. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.05.002
- Gurler B., Coskun E., Öner V., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Int. Ophthalmol.* 2016 Aug; 36 (4): 521–5. doi: 10.1007/s10792-015-0158-3
- Gan N.Y., Lam W.C. Retinal detachments in the pediatric population. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2018 Oct-Dec; 8 (4): 222236. doi: 10.4103/tjo.tjo_104_18
- Kouassi A.C., Kouassi F.X., Kra A.N.S., et al. Retinal detachment surgery: Evaluation of the anatomical success and functional outcomes in a consecutive series of patients operated between 2011 and 2014 at Nantes University Medical Center. *J. Fr. Ophtalmol.* 2018 Oct; 41 (8): 744–51. doi: 10.1016/j.jfo.2018.01.022
- Rejdak R., Nowakowska D., Wrona K., et al. Outcomes of vitrectomy in pediatric retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *J. Ophthalmol.* 2017; 2017: 8109390. doi: 10.1155/2017/8109390
- Мальшев А.В., Депутатова А.Н., Балаян А.С. Новые подходы к лечению эпиретинальной мембраны с позиций антиоксидантной защиты. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 3: 84–8. [Malyshev A.V., Deputatova A.N., Balayan A.S. New approaches to the treatment of the epiretinal membrane from the standpoint of antioxidant protection. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015; 3: 84–8 (in Russian)].
- Шушкин М.М., Юлдашева Н.М., Гаджиева К.Т. и др. Комплексная антиоксидантная фармакотерапия в реабилитации пациентов с далеко зашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после витреоретинальной хирургии. *Российский офтальмологический журнал.* 2011; 4 (4): 76–82. [Shishkin M.M., Yuldasheva N.M., Hajiyeva K.T., et al. Complex antioxidant pharmacotherapy in the rehabilitation of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy after vitreoretinal surgery. *Russian ophthalmological journal.* 2011; 4 (4): 76–82 (in Russian)].
- Maeno A., Suzuki Y., Adachi K., et al. Characterization of the biological antioxidant potential in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2016 Sep; 94 (6): e515–516. doi: 10.1111/aos.13002
- Siegfried C.J., Shui Y. Intraocular oxygen and antioxidant status: new insights on the effect of vitrectomy and glaucoma pathogenesis. *Am. J. Ophthalmol.* 2019 Jul; 203: 12–25. doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.008

Вклад авторов в работу: А.А. Сергиенко — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; А.В. Мальшев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Апостолова — сбор данных, написание статьи.

Authors' contribution: A.A. Sergienko — concept and design of the study, article writing; A.V. Malyshev — concept and design of the study, final editing of the article; A.S. Apostolova — data collection and analysis, article writing.

Поступила: 04.01.2021

Переработана: 08.02.2021

Принята к печати: 09.02.2021

Originally received: 04.01.2021

Final revision: 08.02.2021

Accepted: 09.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, пл. Победы, д. 1, Краснодар, 350007, Россия
Алексей Анатольевич Сергиенко — врач офтальмологического отделения

ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия

Алексей Владиславович Мальшев — д-р мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением, главный офтальмолог Минздрава Краснодарского края

ООО «Три-З», ул. Красных Партизан, д. 18, Краснодар, 350047, Россия
Анастасия Станиславовна Апостолова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог диагностического отделения

Для контактов: Алексей Анатольевич Сергиенко,
eyesurg@mail.ru

Children's Regional Clinical Hospital of the Krasnodar Region Ministry of Health, 1, pl. Pobedy, Krasnodar, 350007, Russia

Alexei A. Sergienko — ophthalmologist

Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 167, May 1 str., Krasnodar, 350086, Russia

Alexei V. Malyshev — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmology department, chief ophthalmologist of the Krasnodar Region Ministry of Health

ООО «Три-З», 18, Krasnykh Partizan st., Krasnodar, 350047, Russia

Anastasia S. Apostolova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of diagnostic department

Contact information: Alexei A. Sergienko,
eyesurg@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-61-64>



Клинические особенности эксплантации отечественных моделей заднекамерных факичных интраокулярных линз при развитии субкапсулярной катаракты у пациентов с миопией высокой степени

Г.В. Сороколетов, Э.Р. Туманян, А.Н. Бессарабов, М.А. Соболева✉

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

На сегодняшний день операцией выбора у пациентов молодого возраста с миопией высокой степени при наличии противопоказаний к кераторефракционным вмешательствам является имплантация заднекамерных факичных интраокулярных линз (ФИОЛ). Однако в позднем послеоперационном периоде возможно осложнение — возникновение катаракты, что требует разработки хирургической тактики эксплантации линзы с одномоментным выполнением факоэмульсификации катаракты (ФЭК). **Цель работы** — разработка методики и анализ результатов удаления ФИОЛ через роговичный разрез 2 мм при развитии субкапсулярной катаракты. **Материал и методы.** Заднекамерные отечественные модели ФИОЛ типа «РСК-1 (3)» и «РСК-3» удалены у 22 пациентов (37 глаз) из-за развития вторичной катаракты. ФИОЛ были имплантированы в МНТК «Микрохирургия глаза» в период 1994–2001 гг., средний срок их нахождения в глазу составил $14,3 \pm 1,3$ года (от 2 до 26 лет). Во всех случаях ФИОЛ были удалены с последующим проведением ФЭК с имплантацией заднекамерной ИОЛ. В основном в расчет оптической силы ИОЛ закладывалась остаточная миопическая рефракция в диапазоне 2,0–3,0 дптр. **Результаты.** Интраоперационно состояние передней камеры было стабильным, затраченный объем ирригационной жидкости находился в пределах 90–120 мл. В раннем и позднем послеоперационных периодах осложнений не выявлено. Острота зрения без коррекции и с коррекцией после операции составляла в среднем соответственно $0,2 \pm 0,1$ и $0,60 \pm 0,15$. **Заключение.** Предложенная методика демонстрирует безопасный и простой способ удаления ФИОЛ при возникновении вторичной субкапсулярной катаракты, позволяющий добиться высоких клиничко-функциональных результатов без перерасхода ирригационного раствора.

Ключевые слова: факичная интраокулярная линза; миопия высокой степени; эксплантация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сороколетов Г.В., Туманян Э.Р., Бессарабов А.Н., Соболева М.А. Клинические особенности эксплантации отечественных моделей заднекамерных факичных интраокулярных линз при развитии субкапсулярной катаракты у пациентов с миопией высокой степени. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 61–4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-61-64>

Explantation of domestic models of posterior chamber phakic intraocular lenses in the development of subcapsular cataract in highly myopic patients: clinical features

Grigory V. Sorokoletov, Eleonora R. Tumanyan, Anatoly N. Bessarabov, Maria A. Soboleva✉

S.N. Fedorov "Eye Microsurgery NMRC", 59a, Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia

dr.soboleva.MA@yandex.ru

*To date, the operation of choice in young patients with high myopia, is the implantation of posterior chamber phakic intraocular lenses (PIOL), provided that there are contraindications to keratorefractive interventions. However, in the late postoperative period, cataracts may occur, which requires the development of surgical tactics for lens explantation with simultaneous phacoemulsification of cataract (FEC) implementation. The purpose is to develop and analyze a method for removing a PIOL through a 2 mm corneal incision in subcapsular cataract cases. **Material and methods.** Posterior chamber domestic models of PIOL type RSK-1(3) and RSK-3 in 22 patients (37 eyes), implanted in the S.N. FEDOROV "EYE MICROSURGERY" clinic in 1994 – 2001 had to be removed due to the development of secondary cataracts. PIOL stayed in the eye 2 to 26 years (averagely 14.30 ± 1.30 yrs). In all cases, the PIOL was removed followed by FEC with implantation of a posterior chamber IOL. The optical power of the IOL was calculated mainly in such a way that the residual myopic refraction was 2.0–3.0 D. **Results.** The intraoperative condition of the anterior chamber was stable, the volume of irrigation fluid consumed was within 90–120 ml. No complications were detected in the early and late postoperative periods. The results of dynamic ophthalmological follow up of patients showed that visual acuity without correction and with correction after surgery averaged 0.2 ± 0.1 and 0.60 ± 0.15 , respectively. **Conclusion.** The proposed method of explantation of domestic lenses of S.N. FEDOROV NMRC MNTK "EYE MICROSURGERY" shows that it enables a safe, simple removal of PIOL in the event of secondary subcapsular cataract, which allows achieving high clinical and functional results without overspending the irrigation solution.*

Keywords: phakic intraocular lens; high myopia; explantation

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: Sorokoletov G.V., Tumanyan E.R., Bessarabov A.N., Soboleva M.A. Explantation of domestic models of posterior chamber phakic intraocular lenses in the development of subcapsular cataract in highly myopic patients: clinical features. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 61-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-61-64>

На сегодняшний день операцией выбора у пациентов молодого возраста с миопией высокой степени при наличии противопоказаний к кераторефракционным вмешательствам является имплантация заднекамерных факичных интраокулярных линз (ФИОЛ) [1]. Факичная коррекция миопии высокой степени обладает рядом преимуществ, таких как: предсказуемость, безопасность, точный и стабильный рефракционный эффект, повышение пространственной контрастной чувствительности, сохранность аккомодации, короткий реабилитационный период, простота имплантации, обратимость вмешательства при необходимости [1–13]. Однако в позднем послеоперационном периоде возможно такое осложнение, как возникновение катаракты, что требует разработки хирургической тактики эксплантации линзы с одномоментным выполнением факоемульсификации катаракты (ФЭК). В литературе описана методика удаления ФИОЛ через роговичный разрез 3,2 мм, однако при этом происходит обильная утечка ирригационного раствора, что приводит к его перерасходу, а нестабильность передней камеры во время проведения ФЭК чревата осложнениями, вплоть до разрыва задней капсулы хрусталика [2]. При завершении операции может потребоваться герметизация основного разреза с использованием шовного материала, после чего нередки случаи возникновения индуцированного астигматизма.

ЦЕЛЬ работы — разработка методики и анализ результатов удаления ФИОЛ через роговичный разрез 2 мм при развитии субкапсулярной катаракты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлена методика удаления заднекамерных отечественных моделей ФИОЛ производства ООО «НЭП "Микрохирургия глаза"», изготовленных из сополимера коллагена с коэффициентом преломления 1,43 как в виде монолитной ФИОЛ с двумя гаптическими элементами (РСК-3), так и ФИОЛ с тремя гаптическими элементами (РСК-1 (3)) у 22 пациентов (37 глаз), в том числе у 13 мужчин и 9 женщин. Имплантация ФИОЛ была выполнена в МНТК «Микрохирургия глаза» в период 1994–2001 гг. ФИОЛ были удалены из-за развития вторичной катаракты, средний срок их нахождения в глазу составил $14,3 \pm 1,3$ года (от 2 до 26 лет). Пациенты жаловались на постепенное снижение остроты и качества зрения. Острота зрения до хирургического вмешательства ни на одном глазу не превышала 0,3 с максимальной очковой коррекцией. Показатели гидродинамики находились в пределах возрастной нормы. Что касается характеристик самой катаракты, то в основном (99 %) это была переднекапсулярная форма помутнения вещества хрусталика, не требующая значительных энергий ультразвука для своего удаления. Во всех случаях

ФИОЛ были удалены с последующим проведением ФЭК с имплантацией заднекамерной ИОЛ. Расчет оптической силы ИОЛ перед операцией выполнялся на оптическом биометре IOL-Master фирмы Zeiss (Германия) по стандартным формулам (SRK/2, SRK/T, Holladay, Hoffer Q, Haigis, Barret). Наличие в глазу заднекамерной ФИОЛ на расчет не влияет. Необходимо отметить, что в основном пациентам в расчет оптической силы ИОЛ закладывалась остаточная миопическая рефракция в диапазоне 2,0–3,0 дптр, но по желанию пациента могла закладываться эметропия (миопия до -1,0 дптр) или миопия более -3,0 дптр.

Техника удаления ФИОЛ заключалась в следующем. После обычной обработки операционного поля и местной анестезии стилетом 20 g (MANI) выполняли парацентезы на 3 и 9 ч. В переднюю камеру глаза вводили 1 % раствор мезатона и 1 % раствор лидокаина. В дальнейшем стабильность передней камеры поддерживали введением в нее адгезивного вискоэластического препарата Viscot. Основной тоннельный самогерметизирующий разрез шириной 2 мм формировали на 11 ч копьевидным ножом (рис. 1).

При необходимости ФИОЛ отделялась от передней капсулы хрусталика шпатель. Причем более чем в 90 % случаев ФИОЛ была достаточно плотно «сращена» с ней и для ее отделения с осторожностью, чтобы не повредить переднюю капсулу хрусталика, приходилось нежно разделять спайку между линзой и передней поверхностью хрусталика (рис. 2).

Далее ФИОЛ вывихивали в переднюю камеру глаза и канговыми ножницами разрезали на две или, при необходимости, три части, после чего каждую часть рассеченной ФИОЛ по отдельности удаляли из передней камеры глаза при помощи пинцета (рис. 3, А, Б).

Удаление вещества катарактально измененного хрусталика проводилось на максимально щадящих режимах факоэмульсификационной машины: снижение значений ирригации-аспирации (высота ирригационной емкости —

не более 80 см; вакуум — не выше 250 мм рт. ст.); ультразвук в пульсовом режиме (50 импульсов в минуту) с дробной подачей и увеличенной мощностью до 50 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном случае не потребовалось герметизации разрезов с дополнительным наложением швов. Интраоперационно состояние передней камеры было стабильным, затраченный объем ирригационной жидкости находился в пределах 90–120 мл, что говорит об отсутствии ее перерасхода. В раннем и позднем послеоперационных периодах осложнений не выявлено.

Во всех случаях отмечалось улучшение как скорректированной, так и некорректированной остроты зрения уже в первые сутки после операции. Результаты динамического офтальмологического наблюдения за пациентами показали, что острота зрения без коррекции и с коррекцией после операции составляла в среднем соответственно $0,2 \pm 0,1$ и $0,60 \pm 0,15$. Анализ значений послеоперационной остроты зрения указывал на то, что полученный рефракционный эффект совпадал с расчетным в 98,7 % случаев. Так, средняя величина остаточной миопической рефракции составила в среднем $-2,28 \pm 0,14$ дптр, что соответствовало запланированным показателям. Причиной низкой остроты зрения явились те или иные дистрофические изменения в макулярной зоне сетчатки, обусловленные как миопическим процессом, так и сопутствующими возрастными изменениями. Внутриглазное давление после операции было стабильным, не превышало 18 мм рт. ст. Потеря клеток внутреннего эпителия роговицы ни в одном случае не превысила 3 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная методика эксплантации отечественных линз производства МНТК МГ НЭП демонстрирует безопасный и простой способ их удаления через малый роговичный разрез при возникновении вто-

ричной субкапсулярной катаракты, позволяющий добиться высоких клинико-функциональных результатов без перерасхода ирригационного раствора.

Литература/References

1. Зув В.К., Туманян Э.Р., Сороколетов Г.В. и др. История развития ФИОЛ в лечении миопии высокой степени. Офтальмохирургия. 2018; (4): 65–70. [Zuev V., Tumanyan E., Sorokoletov G., Fedorova A. The history of the FIOЛ development in the treatment of high myopia. Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2018; (4): 65–70 (In Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-65-70>]
2. Коновалов М.Е., Молокотин Е.М. Клинико-морфологическое исследование особенностей развития, профилактика и хирургическое лечение субкапсулярной катаракты после имплантации факичных интраокулярных линз. Офтальмология. 2012; 9 (4) 31–5. [Konovalov M., Molokotin E. Clinical features of removing phakic intraocular lenses in cataract at high myopia. Oftal'mologiya. 2012; 9 (4): 31–5 (In Russian)].
3. Alfonso J., Fernández-Vega-Cueto L., Alfonso-Bartolozzi B., et al. Five-year follow-up of correction of myopia: posterior chamber phakic intraocular lens with a central port design. J. Refract. Surg. 2019 Mar.; 35 (3): 169–76. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20190118-01>
4. Косенко Т.Г., Косенко С.М., Климова О.Н. Анализ ближайших и отдаленных результатов имплантации факичной ИОЛ с целью коррекции миопии высокой степени. Современные техноло-

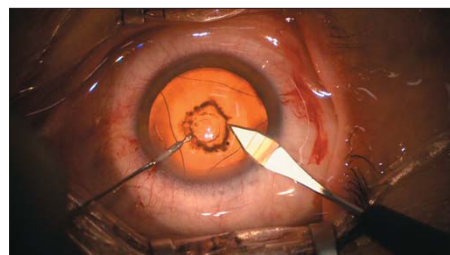


Рис. 1. Этап формирования основного разреза

Fig. 1. The step of formation of main incision

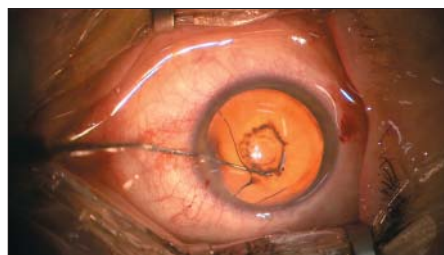


Рис. 2. Разделение спайки между ФИОЛ и передней капсулой нативного хрусталика глаза

Fig. 2. Separation of the adhesions between phakic intraocular lens and anterior capsule of native lens

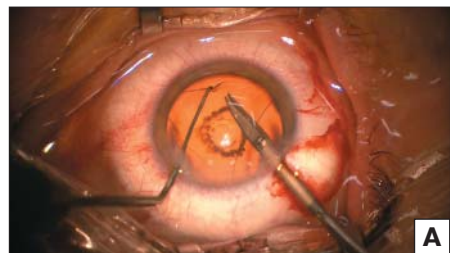
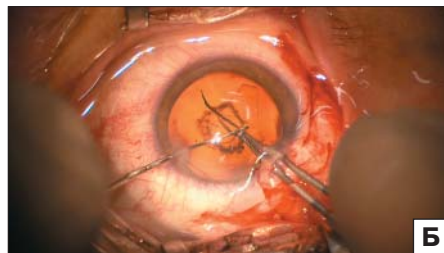


Рис. 3. Удаление ФИОЛ из передней камеры. А — рассечение ФИОЛ канговыми ножницами.

Б — удаление фрагмента ФИОЛ пинцетом

Fig. 3. Removing of phakic intraocular lens from anterior chamber of the eye. А — phakic intraocular lens cutting by collet shears. Б — phakic intraocular lens fragment removing by forceps



- гии в офтальмологии. 2015; (4): 60–3. [Kosenko T.G., Kosenko S.M., Klimova O.N. Analysis of the immediate and remote results of implantation of phakic IOL for correction of high myopia. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii* 2015; (4): 60–3 (In Russian)].
5. Sachdev G., Ramamurthy D. Long-term safety of posterior chamber implantable phakic contact lens for the correction of myopia. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 137–42. doi:10.2147/OPTH.S185304
 6. Sanchez-Galeana C.A., Smith R.J., Sanders D.R., et al. Lens opacities after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. *Ophthalmology.* 2003; 110: 781–5. doi:https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01973-5
 7. Бойко Э.В., Самкович Е.В., Джусоев А.Т., Радченко А.Г. Отдаленные результаты имплантации заднекамерной факичной ИОЛ при миопии высокой степени. *Практическая медицина.* 2018; (5): 112–6. [Boiko E.V., Samkovich E.V., Dzhusoev A.T., Radchenko A.G. Long-term results of implantation of posterior chamber phakic IOL in high degree myopia. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; (5): 112–6 (In Russian). https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-112-116]
 8. Кузнецова В.И., Кузнецов И.В. Состояние глаз после имплантации факичных заднекамерных интраокулярных линз (ФИОЛ) в отдаленном периоде. Научная дискуссия: вопросы медицины. 2015; 10–11 (30): 85–8. [Kuznetsova V.I., Kuznetsov I.V. Eye condition after implantation of phakic posterior chamber intraocular lenses (PIOL) in the long-term period. *Nauchnaya diskussiya: voprosy meditsiny.* 2015; 10–11 (30): 85–8 (In Russian)].
 9. Кузнецов И.В., Кузнецова В.И. Эндотелиальная микроскопия после имплантации заднекамерных факичных интраокулярных линз в отдаленном периоде. Точка зрения. Восток — Запад. 2016; (2): 49–51. [Kuznetsov I.V., Kuznetsova V.I. Endothelial microscopy of cornea after the implantation of posterior-chamber phakic intraocular lenses in the distant period. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad.* 2016; (2): 49–51 (In Russian)].
 10. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Баталина Л.В. Применение факичных интраокулярных линз для коррекции миопии. Точка зрения. Восток — Запад. 2018; (1): 67–9. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Batalina L.V. Phakic intraocular lenses for myopia correction. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad.* 2018; (1): 67–9 (In Russian). https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-1-67-69]
 11. Федоров С.Н., Зуев В.К., Азнабаев Б.М. Интраокулярная коррекция миопии высокой степени отрицательными заднекамерными ИОЛ. Офтальмохирургия. 1991; (3): 57–8. [Fedorov S.N., Zuev V.K., Aznabaev B.M. Intraocular correction of high-grade myopia with negative posterior chamber IOL. *Oftal'mokhirurgiya.* 1991; (3): 57–8 (In Russian)].
 12. Alfonso J.F., Baamonde B., Fernandez Vega L., et al. Posterior chamber collagen copolymer phakic intraocular lenses to correct myopia: five-year follow-up. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011 May; 37 (5): 873–80. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.11.040
 13. Kamiya K., Shimizu K., Igarashi A. Posterior chamber phakic intraocular lens implantation: comparative, multicentre study in 351 eyes with low-to-moderate or high myopia. *Br. J. Ophthalmol.* 2018 Feb; 102 (2): 177–81. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310164

Вклад авторов в работу: Г.В. Сороколетов — написание статьи и значимая переработка ее содержательной части; Э.Р. Туманян, А.Н. Бессарабов — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; М.А. Соболева — финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: G.V. Sorokoletov — writing the paper and its critical revision in terms of meaningful intellectual content; E.R. Tumanyan, A.N. Bessarabov — development of research concept and design, data collection, analysis and interpretation; M.A. Soboleva — final preparation of the article for publication.

Поступила: 25.03.2020

Переработана: 21.04.2020

Принята к печати: 11.05.2020

Originally received: 25.03.2020

Final revision: 21.04.2020

Accepted: 11.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Григорий Владимирович Сороколетов — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

Элеонора Роландовна Туманян — д-р мед. наук, заведующая научно-образовательным центром

Анатолий Никитич Бессарабов — канд. тех. наук, заведующий отделом научно-математического обеспечения

Мария Александровна Соболева — врач-ординатор, ORCID: 0000-0002-7124-709X

Для контактов: Мария Александровна Соболева,
dr.soboleva.MA@yandex.ru

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery NMRC, 59a, Beskudnikovsky Bulvar, Moscow, 127486, Russia

Grigory V. Sorokoletov — Cand. of Med. Sci., researcher, department of lens surgery and intraocular correction

Eleonora R. Tumanyan — Dr. of Med. Sci., head of the scientific and educational center

Anatoly N. Bessarabov — Cand. of Tech. Sci., department of scientific and mathematical support

Maria A. Soboleva — resident, ORCID: 0000-0002-7124-709X

Contact information: Maria A. Soboleva,
dr.soboleva.MA@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-65-68>

Показатели гидродинамики глаза у детей с врожденной катарактой, афакией и артифакцией

Л.С. Хамраева¹✉, Л.Ю. Бобоха¹✉, Л.А. Катаргина²¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Республика Узбекистан² ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель — определить особенности клинко-функциональных и тонографических показателей глаз детей с катарактой, афакией и артифакцией. **Материал и методы.** Выполнен сравнительный анализ показателей глазной гидродинамики, проведенной по упрощенной методике с использованием номограммы Фриденвальда, у 75 детей в возрасте от 2 до 17 лет с катарактой (24 глаза), афакией (21 глаз), артифакцией (15 глаз) и с дислокацией интраокулярной линзы (ИОЛ) (15 глаз), а также 12 здоровых детей (24 глаза). **Результаты.** При артифакции обнаружено достоверное снижение истинного внутриглазного давления (ВГД) до $10,00 \pm 0,01$ мм рт. ст. за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) до $0,10 \pm 0,01$ мм³/мин и увеличения ее оттока до $0,75 \pm 0,02$ мм³/мин/мм. Дислокация ИОЛ привела к повышению истинного ВГД ($24,40 \pm 1,00$ мм рт. ст.) ввиду увеличения продукции ВГЖ ($4,09 \pm 0,05$ мм³/мин) и снижения ее оттока ($0,010 \pm 0,002$ мм³/мин/мм). В этих глазах отмечены клинические проявления вторичной псевдофакической глаукомы, которые объясняются наличием препятствий оттоку ВГЖ — грыжи стекловидного тела и частичного витреального блока, что явилось показанием к реоперации. **Заключение.** Обнаружены достоверные изменения гидродинамических показателей глаз у детей с артифакцией: повышение истинного ВГД при дислокации ИОЛ и, напротив, его снижение при нормальном положении искусственного хрусталика. «Гипотония» глаза при артифакции, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гидродинамика глаза; катаракта; афакия; артифакция; псевдофакическая глаукома; имплантация ИОЛ; дислокация хрусталика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю., Катаргина Л.А. Показатели гидродинамики глаза у детей с врожденной катарактой, афакией и артифакцией. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 65-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-65-68>

Eye hydrodynamics indicators in children with congenital cataract, aphakia and pseudophakia

Lola S. Khamraeva¹✉, Lubava Yu. Bobokha¹✉, Lyudmila A. Katargina²¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
lola251167@mail.ru

Purpose. To determine the specificity of functional and tonographic parameters of the eyeball in children with cataract, aphakia and pseudophakia. **Material and methods.** A comparative analysis of eye hydrodynamics indices was made according to a simplified procedure, using the Friedenwald nomogram, on 75 children aged 2 to 17 years with cataract (24 eyes), aphakia (21 eyes), pseudophakia (15 eyes), and IOL dislocation (15 eyes), as well as 12 healthy children. **Results.** In pseudophakia, true IOP was found to fall to 10.00 ± 0.01 mm Hg due to a decrease in aqueous humor production (to 0.10 ± 0.01 mm³ / min) and increase of its outflow (to 0.75 ± 0.02 mm³/min / mm). IOL dislocation led to an increase in true IOP (24.40 ± 1.0 mm Hg) due to an increase in aqueous humor production (4.09 ± 0.05 mm³/min) and

a decrease in its outflow ($0.010 \pm 0.002 \text{ mm}^3/\text{min}/\text{mm}$). In these eyes, clinical manifestations of secondary pseudophakic glaucoma were noted, which are explained by factors obstructing aqueous humor outflow (vitreous prolapse and partial vitreous block) and considered an indication for re-operation. **Conclusion.** Statistically significant changes of hydrodynamic eye parameters in children with pseudophakia have been detected: increased true IOP in IOL dislocation, and, conversely, reduced true IOP in case of the normal IOL location. The authors believe that eye "hypotension" in case of pseudophakia requires further study.

Keywords: eye hydrodynamics; cataract; aphakia; pseudophakia; pseudophakic glaucoma; IOL implantation; lens dislocation

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: Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu., Katargina L.A. Eye hydrodynamics indicators in children with congenital cataract, aphakia and pseudophakia. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 65-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-65-68>

Имплантация искусственного хрусталика в последние десятилетия получила широкое распространение. Интраокулярные линзы (ИОЛ) считают оптимальным методом коррекции афакии, так как они лишены недостатков очковой и контактной коррекции [1]. При выборе способа коррекции афакии у детей раннего возраста принимаются во внимание следующие основные обстоятельства: анатомо-функциональные особенности растущего глаза (существование сенситивного периода, моделирование рефракционного эффекта соответственно возрасту), постоянство коррекции [2, 3]. Первично имплантированная ИОЛ, в отличие от очков и контактных линз, является оптимальным методом коррекции индуцированной афакии, который позволяет создать все условия для завершения возрастного органогенеза глаза, морфологического и функционального развития зрительной системы. Многие вопросы ранней интраокулярной коррекции у детей с врожденными катарактами (ВК) остаются дискуссионными, что связано с особенностями анатомо-оптических параметров глаз детей раннего возраста, которые обуславливают сложности расчета оптической силы имплантируемой ИОЛ и проведения малотравматичной операции, а также повышенный риск развития экссудативно-пролиферативных реакций после операции у детей первых месяцев жизни [4]. Особенности топографии связочного аппарата хрусталика, повышенная двигательная активность детей и, как следствие, высокий риск травматизации глаза приводят к дислокации ИОЛ, существенно увеличивая в последующем развитие таких осложнений, как внутриглазная гипертензия, что может поставить вопрос о повторном хирургическом вмешательстве [5]. Изменение внутриглазного давления (ВГД) и гидродинамики артифактных глаз в послеоперационном периоде изучено недостаточно. В то же время гидродинамические показатели могут свидетельствовать об адекватности расположения и функционирования ИОЛ, а также служить критерием при определении показаний к повторным хирургическим вмешательствам на артифактных глазах.

ЦЕЛЬ работы — определить особенности клинико-функциональных и топографических показателей глаз детей с врожденной катарактой, афакией и артифакцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 75 детей, в том числе 43 (58 %) мальчиков и 32 (42 %) девочек, в возрасте от 2 до 17 лет с катарактой, афакией и артифакцией, находившихся на стационарном лечении в глазном отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. Офтальмологическое обследование включало визометрию, биомикроскопию, эхобиометрию и топографию по упрощенной методике с использованием номограммы Фриденвальда.

Статистическая обработка включала параметрический анализ данных с определением критерия Стьюдента (t), вероятность допустимой ошибки составляла 0,05, значения t сравнивались с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n_1 + n_2 - 2$ и уровней значимости».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с диагнозом дети были разделены на 4 основные группы: в I группу вошли 24 (24 глаза) пациента с катарактой, во II — 21 (21 глаз) пациент с афакией, в III — 15 (15 глаз) детей с артифакцией, в IV — 15 (15 глаз) пациентов с дислокацией ИОЛ. В контрольную группу вошли 12 (24 глаза) здоровых детей той же возрастной группы.

У пациентов I, II, III групп при поступлении отмечались жалобы на низкое зрение, больных IV группы беспокоили боли, покраснение в глазу, слезотечение и снижение остроты зрения.

Пациенты I группы в 18 (75 %) случаях обратились по поводу удаления ВК, в 6 (25 %) случаях — травматической катаракты. Острота зрения в этой группе ниже 0,05 была в 63 %, от 0,05–0,09 — в 37 % случаев. При биомикроскопии типичные формы катаракт выявились в 12 (50 %) глазах, зонулярные — в 3 (13 %), полные — в 7 (29 %), заднекапсулярные — в 2 (8 %) глазах.

У детей II группы экстракция травматической катаракты была проведена в 6 (29 %), ВК — в 15 (71 %) случаях, имплантация ИОЛ не проводилась. Интраоперационные осложнения включали выход стекловидного тела на 8 (38 %) глазах. Из ранних послеоперационных осложнений отмечены отек роговицы на 3 (14 %) и воспалительная экссудативная реакция во влаге передней камеры 1+, 2+ на 6 (29 %) глазах. Острота зрения ниже 0,04 была у 11 (52 %), от 0,05 до 0,09 — у 10 (48 %) пациентов. Фиброз задней капсулы (ФЗК) был обнаружен на 16 (76 %) глазах, из них ФЗК I степени — на 5, II степени — на 11 глазах.

Пациентам III группы первичная имплантация ИОЛ проводилась в 9 (60 %), вторичная — в 6 (40 %) случаях. Острота зрения ниже 0,04 была у 2 (13 %), от 0,05 до 0,1 — у 6 (87 %) больных. ФЗК был у всех детей, из них II степени — на 13 (87 %), III степени — на 2 (13 %) глазах. Ранние послеоперационные осложнения включали развитие воспалительной экссудативной реакции в виде 1+, 2+ на 7 (47 %) глазах.

Детям IV группы искусственный хрусталик имплантировали после удаления ВК в 11 (73 %), травматических катаракт — в 4 (26 %) случаях, при этом первичная имплантация проведена в 10 (67 %), вторичная — в 5 (33 %) случаях. Причинами смещений ИОЛ были воспалительные процессы и травмы в раннем послеоперационном периоде: 33 % детей перенесли ОРВИ, 20 % не соблюдали режим закапывания антибактериальных и гормональных капель, 47 % полу-

чили тупые травмы глаз. При дислокации ИОЛ II степени, наблюдавшейся на 5 (33 %) глазах, биомикроскопически в оптической зоне визуализировались край гаптики ИОЛ и фиброзно-измененный капсульный мешок. Острота зрения при этом была от 0,1 до 0,3. На 10 (67 %) глазах наблюдалась III степень дислокации ИОЛ: часть гаптического элемента искусственного хрусталика находилась в передних слоях стекловидного тела, что подтвердилось биомикроскопически и эхографически, отмечался также выход волокон стекловидного тела в переднюю камеру. Острота зрения ниже 0,04 наблюдалась на 3 (20 %) глазах, от 0,05 до 0,09 — на 7 (47 %).

Для исследования гидродинамики до хирургического вмешательства детям в возрасте от 2 лет до 7 лет тонографию проводили после премедикации, детям старше 7 лет — под местной анестезией (после инстилляций глазных капель анестетиков). Результаты тонографического исследования представлены в таблице.

Сравнение показателей гидродинамики глаз детей первых двух групп с соответствующими параметрами глаз контрольной группы достоверных изменений не выявило. В то же время в III и IV группах различия были значимыми. Так, в III группе обнаружено достоверное снижение истинного ВГД за счет снижения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) и повышения ее оттока. По-видимому, это связано с сохранностью задней капсулы, отсутствием выхода стекловидного тела, наличием базальной колобомы радужки, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. В IV группе отмечено повышение истинного ВГД за счет повышения продукции ВГЖ и снижения ее оттока, при этом различия соответствующих показателей были также достоверными. К выявленной псевдофакичной глаукоме привели грыжа стекловидного тела и частичный витреальный блок в результате смещения ИОЛ.

Для успешного лечения дети с перечисленной офтальмопатологией в обязательном порядке проходили предоперационную подготовку. Хирургическое вмешательство проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Пациентам I группы была проведена экстракция катаракты с имплантацией сферо-сферичных моноблочных мягких ИОЛ модели OcuFlex. Во II группе имплантированы искусственные хрусталики в комбинации с задним капсуло-рексисом. Детям III группы была произведена ИАГ-лазерная

дисцизия задней капсулы хрусталика. При дислокациях ИОЛ (IV группа) проведены повторные хирургические вмешательства: репозиция ИОЛ с передней витреэктомией на 4 (27 %) глазах, эксплантация хрусталика и замена его на ИОЛ РСП-3 с подшиванием комплекса к радужной оболочке на 3 (20 %), удаление ИОЛ с передней витреэктомией на 8 (53 %) глазах. Показаниями для реопераций были клинические проявления вторичной псевдофакичной глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ показал достоверные изменения гидродинамических показателей глаз детей с артификацией: повышение истинного ВГД при дислокации ИОЛ и, напротив, его снижение при нормальном положении искусственного хрусталика. Развитие вторичной псевдофакичной глаукомы явилось показанием для реопераций. «Гипотония» глаза при артификации требует, по мнению авторов, дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Золотарев А.В., Жукова О.В., Князева Е.А., Акимов Т.Ф. Результаты имплантации различных моделей мягких ИОЛ при врожденной катаракте у детей. Вестник ОГУ. 2008; 12: 39–41. [Zolotarev A.V., Zhukova O.V., Knyazeva E.A., Akimov T.F. The results of the implantation of various models of soft IOL in congenital cataracts in children. Vestnik OGU. 2008; 12: 39–41 (in Russian)].
2. Бикбов М.М., Ишбердина Л.Ш. Интраокулярная коррекция афакии у детей раннего возраста. Вестник ОГУ. 2010; 12: 35–7. [Bikbov M.M., Ishberdina L.Sh. Intraocular correction of aphakia in young children. Vestnik OGU. 2010; 12: 35–7 (in Russian)].
3. Аветисов С.Э., Кащенко Т.П., Шашинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2005: 362–5. [Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Guidelines for clinicians. Moscow: Meditsina; 2005: 362–5 (in Russian)].
4. Круглова Т.Б., Катаргина Л.А., Егиян Н.С., Арестова Н.Н. Хирургическая тактика и особенности интраокулярной коррекции у детей с врожденными катарактами первого года жизни. Офтальмохирургия. 2018; 1: 13–8. [Kruglova T.B., Katargina L.A., Egiyan N.S., Arestova N.N. Surgical tactics and peculiarities of intraocular correction in children of the first year of life with congenital cataracts. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018; (1): 13–8 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-1-13-18>]
5. Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю. О причинах реопераций на артификачных глазах у детей. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2018; 4: 223–6. [Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu. About the causes of reoperation on pseudophakia in children. Infektsiya, immunitet i farmakologiya. 2018; 4: 223–6 (in Russian)].

Таблица. Тоннографические показатели глаза, М ± m
Table. Indicators of eye tonography, M ± m

Показатели тонографии Indicators of tonography	Группы Groups				
	I 24 глаза 24 eyes	II 21 глаз 21 eyes	III 15 глаз 15 eyes	IV 15 глаз 15 eyes	Контроль 24 глаза Control 24 eyes
Истинное ВГД (P ₀), мм рт. ст. True IOP (P ₀), mm Hg	11,02 ± 0,08 t = 2,01	11,70 ± 0,20 t = 1,99	10,00 ± 0,01 t = 4,44	24,40 ± 1,00 t = 3,13	13,8 ± 0,3
Коэффициент легкости оттока (C), мм ³ /мин / мм рт. ст. Coefficient of outflow facility (C), mm ³ /min/mmHg	0,33 ± 0,03 t = 2,85	0,34 ± 0,01 t = 2,88	0,75 ± 0,02 t = 2,99	0,010 ± 0,002 t = 2,11	0,33 ± 0,08
Минутный объем водянистой влаги (F), мм ³ /мин Minute volume of aqueous humor (F), mm ³ /min	1,50 ± 0,02 t = 1,76	1,09 ± 0,08 t = 1,25	0,10 ± 0,01 t = 3,05	4,09 ± 0,05 t = 2,80	2,45 ± 0,30
Коэффициент Беккера (P ₀ /C) Becker coefficient (P ₀ /C)	48,81 ± 1,10 t = 2,78	75,20 ± 2,50 t = 2,55	70,53 ± 1,10 t = 3,08	118,5 ± 2,0 t = 2,24	65,0 ± 4,8

Примечание. Для I и II групп критическое значение критерия Стьюдента t не ниже 2,06 и 2,08 при объеме выборки 24 и 21; для III группы — не ниже 2,13 при объеме выборки 15, для IV группы — не ниже 2,13 при объеме выборки 15.

Note. For groups I and II, the critical value of Student criterion (t) is not lower than 2.06 and 2.08 with a sample size of 24 and 21; for group III it is not lower than 2.13 for a sample size of 15, for group IV it is not lower than 2.13 for a sample size of 15.

Вклад авторов в работу: Л.С. Хамраева — анализ литературы, сбор и анализ клинических данных, написание статьи; Л.Ю. Бобоха — статистическая обработка и анализ результатов; Л.А. Катаргина — участие в обсуждении результатов, научное редактирование статьи.

Authors' contribution: L.S. Khamraeva — literature analysis, collection and analysis of the clinical data, article writing; L.Yu. Bobokha — statistical processing and analysis of the results; L.A. Katargina — interpretation of the results, article editing.

Поступила: 08.04.2020

Переработана: 02.06.2020

Принята к печати: 08.06.2020

Originally received: 08.04.2020

Final revision: 02.06.2020

Accepted: 08.06.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Лола Салимовна Хамраева — канд. мед. наук, доцент кафедры «Офтальмология, детская офтальмология»

Любава Юрьевна Бобоха — ассистент кафедры «Офтальмология, детская офтальмология»

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе

Для контактов: Лола Салимовна Хамраева,
lola251167@mail.ru;

Любава Юрьевна Бобоха,
lubavaboboha1979@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

Lola S. Khamraeva — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology

Lubava Yu. Bobokha — MD, assistant of chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology

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

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

For contacts: Lola S. Khamraeva,
lola251167@mail.ru;

Lubava Yu. Bobokha,
lubavaboboha1979@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-69-73>

Изменчивость микробиологического профиля при язвах роговицы

П.М. Магеррамов, М.Г. Гулиева✉

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой Минздрава Азербайджанской Республики, ул. Джавадхана, д. 32/15, Баку, AZ1114, Азербайджан

Цель работы — изучить особенности микробиологического профиля язвы роговицы в зависимости от демографической и клинической характеристики пациентов. **Материал и методы.** Обследованы 97 пациентов (114 глаз), в том числе 65 мужчин и 32 женщины, в возрасте от 15 до 87 лет (24,7 % в возрасте 50–59 лет, 27,8 % в возрасте 60–69 лет и 19,7 % в возрасте 70 лет и старше) с диагнозом «язва роговицы» (у 80 пациентов односторонняя, у 17 — двусторонняя). Для определения микрофлоры язвы роговицы проведен микробиологический анализ соскобов. Существенность половозрастных и клинических различий структуры микробиологического профиля оценивалась критерием χ^2 . **Результаты.** Наиболее часто выявлялись грамположительные микроорганизмы: в 25,3 % случаев — *Staphylococcus epidermidis*, в 21,7 % — *Streptococcus pneumoniae*, в 16,3 % — *Streptococcus viridians* и в 7,8 % — *Staphylococcus aureus*. Грамнегативная микрофлора (*Pseudomonas aeruginosa*) выявлена в 22,3 % случаев. Грибки обнаружены в 6,6 % глаз. **Заключение.** Микробиологический профиль язвы роговицы зависит от возраста пациента, локализации, размера и глубины повреждения, а также от наличия осложнений. Тяжелые и осложненные формы язвы роговицы (размеры > 5 мм, глубина — более 2/3 толщины роговицы) часто ассоциируются с выявлением более одного вида микроорганизмов.

Ключевые слова: язва роговицы; микробиологический профиль; изменчивость

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Магеррамов П.М., Гулиева М.Г. Изменчивость микробиологического профиля при язвах роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 69–73. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-69-73>

The variability of the microbial profile of corneal ulcers

Polad M. Maharramov, Minara H. Guliyeva✉

National Centre of Ophthalmology named after Acad. Zarifa Aliyeva, Ministry of Health of Azerbaijan Republic, 32/15, Javadkhan St., Baku, AZ 1114, Azerbaijan
minaragamid@gmail.com

Purpose. To study the microbiological profile of corneal ulcers depending on demographic and clinical characteristics of patients. **Materials and methods.** 97 patients (114 eyes) (65 men and 32 women) diagnosed with corneal ulcer were tested. 80 patients had unilateral and 17 bilateral ulcers. The patients' age varied from 15 to 87 years (24.7 % aged 50–59, 27.8 % aged 60–69, and 19.7 % aged 70 or older). All patients were examined for the microbiological profile of corneal scrapings to determine the microbial flora of the corneal ulcer. The significance of gender, age and clinical differences found in the structure of the microbiological profile was evaluated by the χ^2 criterion. **Results.** Gram-positive microorganisms were among the most frequently detected: *Staphylococcus epidermidis* in 25.3 % of cases, *Streptococcus pneumoniae* in 21.7 % of cases, *Streptococcus viridians* in 16.3 % of cases, and *Staphylococcus aureus* in 7.8 % of cases. Gram-negative microbial flora (*Pseudomonas aeruginosa*) was revealed in 22.3 % of cases, while fungi were identified in 6.6 % of cases. **Conclusion.** The microbiological profile of corneal ulcer depends on the patient's age, localization, size and depth of the lesion, as well as the presence of complication. Severe and complicated forms of corneal ulcer (sized > 5 mm, depth of the lesion exceeding two thirds of corneal thickness) are often associated with the detection of more than one type of microorganism.

Keywords: corneal ulcer; microbiological profile; variability

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: Maharramov P.M., Guliyeva M.H. The variability of the microbial profile of corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 69-73 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-69-73>

Заболевания роговицы на сегодняшний день остаются одной из основных причин снижения зрения, слепоты и даже гибели глаза, что существенно ограничивает социальную адаптацию пациентов. По опубликованным данным ВОЗ, в которых отражена эпидемиология слепоты на 107 территориях мира, роговичную слепоту называют в числе трех первых причин слепоты в 61,7 % стран обычно после катаракты, в том числе первой причиной — в 6,6 %, второй — в 39,3 %, третьей — в 16,8 % [1]. Среди всех заболеваний роговицы ее язвенные поражения остаются одной из тяжелых патологий и требуют пристального внимания и изучения. Согласно ежегодным показателям заболеваемости в США, почти один миллион составляют клинические посещения из-за кератита, в Индии примерно у 2 млн человек развиваются язвы роговицы [2, 3]. По данным S. Suwal и соавт. [4], в США финансовое бремя, напрямую связанное с расходами на медицинскую помощь для лечения язвы роговицы, ежегодно превышает 175 млн долларов. Причины этой патологии разнообразны: инфекция, механическая травма, химические ожоги и т. д., что осложняет ее течение и, соответственно, эффективность лечения. Развитие язвы часто характеризуется быстрым прогрессированием, которое может привести к тяжелым осложнениям, таким как эндофтальмит, перфорация роговицы, а в лучшем случае — к ее рубцеванию. Помутнение роговицы является не только осложнением кератита, но и одной из ведущих причин юридической слепоты во всем мире. Несмотря на то, что эмпирическое лечение эффективно контролирует большинство патогенов, вовлеченных в инфекционный кератит (бактерии, грибы, вирусы, паразиты), благоприятный клинический исход не гарантируется. Кроме того, если лечение не начато своевременно, хороший визуальный результат достигается примерно у 50 % больных кератитом [1–12]. Принимая во внимание решающее значение инфекционного фактора в патогенезе язвы роговицы, в клинических протоколах ее диагностики и адекватного лечения предусмотрен бактериологический посев из конъюнктивальной полости [7]. Структура микрофлоры, выявленной при микробиологическом анализе соскобов роговицы у пациентов с язвой роговицы, по данным целого ряда исследований [1–5, 7–12], различна. Поэтому изучение зависимости микробиологического профиля от пола, возраста и клинических характеристик заболевания у пациентов с язвой роговицы является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ исследования — изучить особенности микробиологического профиля язвы роговицы в зависимости от демографической и клинической характеристик пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические и микробиологические исследования проводились на базе Национального центра офтальмологии им. акад. З. Алиевой (НЦО). Под наблюдением находились 97 пациентов (114 глаз) с диагнозом «язва роговицы», в том числе 65 мужчин и 32 женщины, в возрасте от 15 до 87 лет. Диагноз «язва роговицы» был установлен на основе комплексного клинико-инструментального обследования, определялась локализация, глубина, протяженность язвен-

ного дефекта. Всем 97 пациентам (всего 114 глаз, у 17 пациентов язва была двусторонней) в день поступления в НЦО, т. е. до начала лечения, проводилось однократное исследование микробиологического профиля соскобов роговицы.

Основные методы микробиологического исследования: 1) микроскопические — окраска препаратов (перексид калия, метиленовый синий, окраска по Романовскому — Гимзе, по Грамму с использованием кристалвиолета); 2) культуральные — посев на жидкие и твердые среды (декстроза, кровяной бульон) Сабуро, Мюллера — Хинтона, 5%-ный кровяной агар.

97 обследованных пациентов были распределены по демографическим (пол, возрастная группа) и клиническим характеристикам язвы роговицы: локализация, размеры, глубина поражения и наличие осложнений. По всем группам и в общей совокупности определялась структура микрофлоры, выявленной при микробиологическом анализе соскобов роговицы до начала лечения. Существенность различия структуры микробиологического профиля в группах оценивалась критерием χ^2 [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В возрастно-половой структуре преобладают мужчины — 65 (67 %), а также лица в возрасте старше 50 лет: 24,8 % в возрасте 50–59 лет, 27,8 % в возрасте 60–69 лет и 19,7 % в возрасте 70 лет и старше. В основном язва роговицы была односторонней (80 пациентов, 77,6 % случаев) (табл. 1).

Распределение больных по клиническим характеристикам язвенного дефекта приведено в таблице 2.

Как показано в таблице 2, у половины наблюдаемого контингента (57 глаз, 50 %) отмечалась периферическая, в 24,6 % случаях (28 глаз) — парацентральная и в 25,4 % (29 глаз) — центральная локализация язвы роговицы. В большинстве случаев размер язвы не превышал 2 мм (64 глаза, 56,1 %). Большой размер язвы — 5,1–7 мм и > 7 мм отмечался на 18 (15,8 %) и 4 (3,5 %) глазах соответственно.

Поверхностное поражение роговицы (до 1/3 от ее толщины) отмечено на 85 (74,6 %) пораженных глазах. На 22 (22,7 %) глазах глубина поражения составляла 1/2–2/3 от толщины роговицы, более глубокое поражение (более 2/3 от толщины роговицы) наблюдалось у 7 (6,1 %) больных. Осложнения язвы роговицы выявлены в 25 (21,9 %) глазах: в 18 (15,8 %) глазах — увеит, в 4 (3,5 %) глазах — панофтальмит и в 3 (2,6 %) глазах — перфорация роговицы.

Анализ структуры микрофлоры, выявленной при микробиологическом анализе 114 соскобов роговицы, представлен в таблице 3. У 8 больных в 9 (7,9 %) глазах микрофлора не была выявлена в связи с тем, что больные до поступления в НЦО получали лечение в различных учреждениях. В 44 соскобах был выявлен один вид, а в 61 соскобе — два вида микрофлоры, в том числе: в 15 соскобах сочетание *Staphylococcus epidermidis* со *Streptococcus viridans*, в 14 соскобах сочетание *Staphylococcus epidermidis* со *Streptococcus pneumoniae*, в 13 соскобах сочетание *Staphylococcus aeruginos* со *Streptococcus viridans*. Очевидно, что наиболее часто выявляются грамположительные микроорганизмы:

Таблица 1. Возрастно-половой состав обследованных
Table 1. Age and gender composition of the examined patients

Возрастные группы, лет Age groups, years	Количество больных, процентный эквивалент Number of patients, percentage equivalent					
	мужчины men		женщины women		всего total	
	n	%	n	%	n	%
< 20	4	4,1	—	—	4	4,1
20–29	2	2,1	2	2,1	4	4,1
30–39	5	5,1	3	3,1	8	8,2
40–49	5	5,1	6	6,2	11	11,3
50–59	18	18,6	6	6,2	24	24,8
60–69	19	19,6	8	8,2	27	27,8
≥70	12	12,4	7	7,2	19	19,7
Всего Total	65	67	32	33	97	100,0

Таблица 2. Распределение больных (114 глаз) в зависимости от параметров язвенного дефекта роговицы
Table 2. The distribution of patients (114 eyes) by the parameters of ulcerative corneal defects

Параметры Parameters	Подгруппы Subgroups	Количество глаз Number of eyes	
		n	%
Локализация Location	Периферическая Peripheral	57	50,0
	Парацентральная Paracentral	28	24,6
	Центральная Central	29	25,4
Размеры, мм Dimensions, mm	≤ 2	64	56,1
	2,1–5	28	24,6
	5,1–7	18	15,8
	> 7	4	3,5
Глубина поражения The depth of the lesion	До 1/3 от толщины роговицы Up to 1/3 of the corneal thickness	85	74,6
	1/2–2/3 от толщины роговицы 1/2–2/3 of the corneal thickness	22	19,3
	Более 2/3 от толщины роговицы More than 2/3 of the corneal thickness	7	6,1
Осложнения Complications	Увеит Uveitis	18	15,8
	Перфорация Perforation	3	2,6
	Паноптальмит Panophthalmitis	4	3,5
	Без осложнений Without complications	89	78,1

в 25,3 % случаях — *Staphylococcus*. Очевидно, что наиболее часто выявляются грамположительные микроорганизмы: в 25,3 % случаев — *Staphylococcus epidermidis*, в 21,7 % — *Streptococcus pneumoniae*, в 16,3 % — *Streptococcus viridians* и 7,8 % — *Staphylococcus aureus*. Грамнегативная микрофлора (*Pseudomonas aeruginosa*) выявлена в 22,3 % случаев. Грибки были обнаружены в 6,6 % глаз.

Структура микрофлоры, выявленная при микробиологическом анализе пораженных роговиц, в зависимости от возраста пациентов и клинической характеристики язвенного дефекта, приведена в таблице 4. В выделенных возрастных группах больных структура микрофлоры в основном сходная, в возрастной группе 70 лет и старше относительно высока доля *Microsporum gypseum*. Величина этого показателя у больных в возрасте до 50 лет в два раза меньше, чем таковая у больных в возрасте 70 лет и старше. С увеличением возраста больных возрастает количество разных видов микрофлоры в соскобах роговицы.

Структура микрофлоры язв роговицы в зависимости от ее локализации существенно не меняется (см. табл. 4). Наибольшее число различных видов микрофлоры выявлено при парацентральной (63) и периферической (54), а наименьшее — при центральной (43) локализации язвы. При одинаковой структуре микробиологического профиля язвы роговицы при ее размере ≤ 5 и > 5 мм наблюдается некоторое расхождение количества случаев выявления видов микрофлоры (соответственно 97 и 69).

Структура микрофлоры, выявленной при микробиологическом анализе соскобов роговицы с разной глубиной поражения, существенно различается ($p < 0,05$). При глубоких поражениях роговицы в структуре микрофлоры преобладают грибки, а при поверхностных поражениях — *Staphylococcus epidermidis*. Осложненные и неосложненные язвы роговицы имеют сходный микробиологический профиль, но отличаются по количеству видов микроорганизмов (102 и 64 соответственно).

Таблица 3. Микрофлора, выявленная при микробиологическом анализе соскобов роговицы (97 больных, 114 глаз)
Table 3. Microflora detected by microbiological analysis of the cornea scrapings (97 patients, 114 eyes)

Виды Types	Микроорганизмы Microorganisms	Количество позитивных анализов Number of positive analysis	
		n	%
Грамположительные Gram-positive	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42	25,3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	7,8
	<i>Streptococcus viridans</i>	27	16,3
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36	21,7
Грамотрицательные Gram-negative	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37	22,3
Грибки Fungi	<i>Microsporum gypseum</i>	11	6,6
Всего Total		166	100,0

Таблица 4. Изменчивость микробиологического профиля язвы роговицы в зависимости от возраста пациентов и характера язвы роговицы

Table 4. Variability of the microbiological profile of corneal ulcers depending on the age of patients and the nature of corneal ulcers

Параметры Parameters	Подгруппы Subgroups	<i>Staphylococcus epidermidis</i> n (%)	<i>Staphylococcus aureus</i> n (%)	<i>Streptococcus viridians</i> n (%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> n (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n (%)	<i>Microsporum gypseum</i> n (%)
Возраст, годы Age, years	< 50	15 (15,5)	5 (7,9)	11 (17,5)	17 (27,0)	14 (22,2)	1 (1,6)
	50–69	18 (25,4)	6 (8,5)	12 (16,9)	14 (19,7)	16 (22,5)	5 (7,0)
	70 и более 70 and more	9 (28,1)	2 (6,3)	4 (12,5)	5 (15,6)	7 (21,9)	5 (15,6)
Локализация язвы Location of the ulcer	Периферическая Peripheral	12 (22,2)	6 (11,1)	7 (13,0)	11 (20,4)	14 (25,9)	4 (7,4)
	Парацентральная Paracentral	18 (28,5)	4 (6,4)	11 (17,5)	14 (22,2)	13 (20,6)	3 (4,8)
	Центральная Central	12 (27,9)	3 (7,0)	3 (7,0)	11 (25,6)	10 (23,3)	4 (9,3)
Размер язвы, мм Ulcer size, mm	≤ 5	24 (24,7)	7 (7,2)	15 (15,5)	23 (23,7)	22 (22,7)	6 (6,2)
	> 5	18 (26,1)	6 (8,7)	12 (17,4)	13 (18,8)	15 (21,7)	5 (7,3)
Глубина поражения The depth of the lesion	До 1/3 от толщины роговицы Up to 1/3 of the corneal thickness	27 (38,0)	5 (7,0)	10 (14,1)	12 (16,9)	13 (18,3)	4 (5,6)
	1/2–2/3 толщины роговицы 1/2–2/3 of the corneal thickness	18 (25,0)	4 (5,6)	12 (16,7)	17 (23,6)	17 (23,6)	4 (5,6)
	Более 2/3 толщины роговицы More than 2/3 of the corneal thickness	7 (18,9)	4 (10,8)	5 (13,5)	7 (18,9)	7 (18,9)	7 (18,9)
Наличие осложнений Presence of complications	Да Yes	22 (21,6)	9 (8,8)	17 (16,7)	21 (20,6)	25 (24,5)	8 (7,8)
	Нет No	20 (31,3)	4 (6,3)	10 (15,6)	15 (23,4)	12 (18,8)	3 (4,7)
Всего Total		42 (25,3)	13 (7,8)	27 (16,3)	36 (21,7)	37 (22,3)	11 (6,6)

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным А.К. Павлюченко и соавт. [10], при бактериологическом исследовании соскобов роговицы в 52,2 % случаев выявлены *Staphylococcus aureus*, в 21,7 % — *Streptococcus pneumoniae*, 13,0 % — *Streptococcus pyogenes*.

Р. Chirinos-Saldana и соавт. [11] при анализе соскобов у детей с язвой роговицы в 34 % случаях выявили микроорганизмы. При этом чаще выявлялись *Staphylococcus epidermidis* (28,6 %), доля *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* была одинаковой (по 14,3 %).

S. Suwal и соавт. [4] выявили микроорганизмы в 44 % случаях бактериологического исследования соскобов роговицы, при этом у этих больных в 44,8 % случаях были выделены грибки и в 31,1 % случаях — *Streptococcus pneumoniae*. Очевидно, что данные ученых разных стран [4, 10, 11] и внутри одной страны [10] существенно отличаются; это подтверждает изменчивость микробиологического профиля язвы роговицы. В этом плане наша работа принципиально не отличается от работ других исследователей [4, 10, 11]. Однако обращают на себя внимание следующие особенности нашей работы:

— относительно высокая доля случаев выявления микрофлоры при анализе соскобов роговицы (92 %);

— одновременное выявление более одного вида микроорганизмов при анализе соскобов роговицы (на 100 соскобов роговицы 145 видов);

— сходство видовой структуры микрофлоры и изменчивость количества видов микрофлоры при разных демографических и клинических характеристиках пациентов;

— сочетанность нескольких видов микрофлоры при формировании язвы роговицы: парацентральная локализация язвы, размер повреждения > 5 мм и глубина повреждения (более 2/3 от толщины роговицы) сравнительно часто связаны с выявлением нескольких видов микрофлоры.

ВЫВОДЫ

1. Микробиологический профиль язвы роговицы изменяется в зависимости от возраста пациента, локализации, размера и глубины повреждения, а также от наличия осложнений.

2. Тяжелые и осложненные формы язвы роговицы (размеры > 5 мм, охват поражения — более 2/3 толщины) часто ассоциируются с выявлением более одного вида микроорганизмов.

Литература/References

1. Турчин Н.В. Особенности цитокинового профиля слезной жидкости больных язвой роговицы при условии разных методов хирургической коррекции. *Oftalmologiya*. 2015; 2 (18): 47–52. [Turchin N.V. Features of the

cytokine profile of the tear liquid in the patients with ulcer of the cornea in the case of different methods of surgical correction. *Oftalmologiya*. 2015; 2 (18): 47–52] (in Russian).

2. Naranjo A., Arboleda A., Martinez J.D., et al. Rose bengal photodynamic antimicrobial therapy for patients with progressive infectious keratitis: a pilot clinical study. *Am. J. Ophthalmol.* 2019 Dec; 208: 387–96. doi: 10.1016/j.ajo.2019.08.027
3. Berger E.A. Understanding the role of pro-resolving lipid mediators in infectious keratitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1161: 3–12.
4. Suwal S., Bhandari D., Thapa P., et al. Microbiological profile of corneal ulcer cases diagnosed in a tertiary care ophthalmological institute in Nepal. *BMC Ophthalmology*. 2016, 16:209. doi: 10.1186/s12886-016-0388-9
5. Хазанова А.И., Вериге Е.Н., Ченцова Е.В. Роль микротравмы роговицы в развитии бактериальных язв. *Офтальмология*. 2017, 14 (2): 136–40. [Hazanova A.I., Verigo E.N., Chentsova E.V. The role of microtrauma in the development of bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (2): 136–40 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-2-136-140>]
6. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинкинга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Malyugin B.E., Gorokhova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014; 2: 29–32 (in Russian)].
7. Клинический протокол диагностики и лечения язвы роговицы. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. 2016. http://rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/Хирургия/Офтальмология/04_Язва%20роговицы.pdf [Clinical Protocol for the diagnosis and treatment of corneal ulcers. Ministry of Health of Kazakhstan. 2016 (in Russian)].
8. Ljubimov A., Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015 Nov; 49: 17–45. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002
9. Bukowiecki A., Hos D., Cursiefen C., Eming S. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Jun; 18 (6): 1257. doi: 10.3390/ijms18061257
10. Павлюченко А.К., Михальченко Е.А., Олейник Т.В., Павлюченко К.П. Эффективность лечения язвы роговицы. *Офтальмохирургия*. 2017; (3): 50–4. [Pavlyuchenko A.K., Mikhachenko E.A., Oleinik T.V., Pavlyuchenko K.P. Efficiency in treatment of corneal ulcers. *Fedorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; (3): 50–4 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-50-54>]
11. Chirinos-Saldaña P., Lucio V., Hernandez-Camarena J., et al. Clinical and microbiological profile of infections keratitis in children. *BMC Ophthalmology*; 2013 Oct 16; 13: 54. doi: 10.1186/1471-2415-13-54
12. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика. 1999. [Stanton G. Medico-biological statistics. Moscow: Praktika. 1999 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: П.М. Маггеррамов — набор клинического материала, работа над текстом рукописи, статистическая обработка баз данных; М.Г. Гулиева — редактирование текста, подготовка статьи к публикации, сбор литературы.

Authors' contribution: P.M. Maharramov — collection of clinical data, article writing, statistical analysis of the results; M.H. Guliyeva — analysis of literature, article writing and editing.

Поступила: 29.03.2020

Переработана: 12.09.2020

Принята к печати: 18.09.2020

Originally received: 29.03.2020

Final revision: 12.09.2020

Accepted: 18.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой
Минздрава Азербайджанской Республики, ул. Джавадхана, д. 32/15,
Баку, AZ1114, Азербайджан

Полад Маггеррам оглы Маггеррамов — канд. мед. наук, младший научный сотрудник научно-информационного и организационно-методического отдела

Минара Гамид гызы Гулиева — канд. мед. наук, руководитель научно-образовательного центра

Для контактов: Минара Гамид гызы Гулиева,
minaragamid@gmail.com

National Centre of Ophthalmology named after Acad. Zarifa Aliyeva, Ministry of Health of Azerbaijan Republic, 32/15, Javadkhan St., Baku, AZ 1114, Azerbaijan

Polad M. Maharramov — Cand. of Med. Sci., junior researcher of the scientific-informational and organizational-methodological department
Minara H. Guliyeva — Cand. of Med. Sci., head of the scientific and educational center

Contact information: Minara Hamid Guliyeva,
minaragamid@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-74-79>



Факоанафлактический эндофтальмит по типу симпатической офтальмии после корнеосклерального ранения. Клинический случай

Н.Л. Лепарская✉, И.П. Хорошилова-Маслова, А.С. Воронин

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

*Описан случай проникающего корнеосклерального ранения с развитием двустороннего факоанафлактического воспаления по типу симпатической офтальмии у женщины 59 лет. Показаны отличия двустороннего факоанафлактического воспаления от классической симпатической офтальмии. Особенностью клиники было наличие на «здоровом» глазу вялотекущего воспаления по типу переднего увеита с медленным прогрессированием помутнения хрусталика, а также слабая эффективность местной и системной кортикостероидной терапии. Особенностью морфологической картины была локализация воспаления в переднем отделе глаза вокруг разрушенного хрусталика с формированием макрофагально-нейтрофильного абсцесса, что характерно для факоанафлактического воспалительного процесса, а также отсутствие гранулематозного воспаления в цилиарном теле, где преобладала плазмноклеточная инфильтрация. **Заключение.** Факоанафлактическое воспаление и симпатическое воспаление имеют аутоиммунную природу с разными аутоантигенами. При факоанафлактическом воспалении аутоантигеном является хрусталиковый белок, при симпатизирующем воспалении — увеоретинальный антиген. Единственным методом лечения факоанафлактического воспаления, возникающего на нетравмированном, «здоровом» глазу, является удаление катарактально измененного хрусталика. Пациентке проведена факоэмульсификация на единственном глазу, после которой отмечено полное исчезновение симптомов увеита с гипертензией и восстановление зрения.*

Ключевые слова: симпатическая офтальмия; факоанафлактический эндофтальмит; открытая травма

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лепарская Н.Л., Хорошилова-Маслова И.П., Воронин А.С. Факоанафлактический эндофтальмит по типу симпатической офтальмии после корнеосклерального ранения. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 74-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-74-79>

Phacoanaphylactic endophthalmitis as sympathetic ophthalmia after corneoscleral injury. A clinical case

Natalya L. Leparskaya✉, Inna P. Khoroshilova-Maslova, Alexander S. Voronin

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russian nll19@mail.ru

A penetrating corneoscleral injury case with the development of bilateral phacoanaphylactic inflammation of a sympathetic ophthalmia kind in a 59-year-old woman is described. The case reveals a difference between bilateral phacoanaphylactic inflammation and classical sympathetic ophthalmia. Unlike the latter, the clinical case showed on the “healthy” eye a sluggish inflammation of anterior uveitis type with a slowly progressing lens opacity, for which local and systemic corticosteroid therapy proved insufficiently

effective. The morphological picture showed that the inflammation was located in the anterior part of the eye around the damaged lens with the formation of a macrophage-neutrophil abscess, which is typical for phacoanaphylactic inflammation, and the absence of granulomatous inflammation in the ciliary body, where plasmacellular infiltration prevailed. **Conclusions.** Phacoanaphylactic inflammation and sympathetic inflammation are autoimmune in their nature having different autoantigens. In phacoanaphylactic inflammation, autoantigen is the lens protein, while in sympathetic inflammation it is the uveoretinal antigen. The only method of treating phacoanaphylactic inflammation is to remove the cataract-altered lens. Our patient underwent phacoemulsification in her single eye, after which the symptoms of uveitis with hypertension disappeared completely and her vision was restored.

Keywords: sympathetic ophthalmia; phacoanaphylactic endophthalmitis; open globe injury

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: Leparskaya N.L., Khoroshilova-Maslova I.P., Voronin A.S. Phacoanaphylactic endophthalmitis as sympathetic ophthalmia after corneoscleral injury. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 74-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-74-79>

Понятие «факоанафилактический эндофтальмит» было впервые предложено в 1922 г. F. Verhoff и A. Lemoine [1]. Позже в работе Э.Ф. Левкоевой [2] была описана роль поврежденного хрусталика в развитии внутриглазного воспаления при травме глазного яблока. Развитие увеита на парном, «здоровом» глазу с медленным прогрессированием помутнений хрусталика обусловило необходимость дифференцировать симпатическую офтальмию и факоанафилактический эндофтальмит. В отечественной медицине данная форма аутоиммунного воспаления не выделяется, в отличие от зарубежных коллег, у которых указанное дифференцирование принято [3].

В 1964 г. H. Easom и L. Zimmerman [4] на основе клинико-морфологического анализа глаз, удаленных после травмы по поводу симпатической офтальмии, заключили, что двустороннее факоанафилактическое воспаление клинически чаще рассматривается как проявление симпатической офтальмии, однако гистологическое исследование дает более точное определение факоанафилактической реакции и позволяет провести дифференциальную диагностику факоанафилактического эндофтальмита и симпатической офтальмии.

Вопрос о развитии аутоиммунного переднего увеита на интактном глазу после повреждения хрусталика на травмированном глазу остается по-прежнему актуальным. Особенно важным остается вопрос лечения воспаления и прогрессирующей катаракты на единственном видящем глазу, которые имеют аутоиммунный генез. Единственным методом лечения катаракты является удаление мутного хрусталика на глазу с вялотекущим увеитом [5, 6]. В связи с развитием техники факоэмульсификации и использованием малых разрезов в хирургии катаракты подобный патогенетический подход стал безопасным.

Тщательный анализ клиники, гистологии и инструментального обследования позволяет поставить диагноз и выбрать правильную тактику лечения в случае развития у больного факоанафилактического эндофтальмита после травмы.

Клинический случай. Пациентка Р., 59 лет, в октябре 2016 г. на работе получила ранение левого глаза отскочившей металлической стружкой. Первичная хирургическая обработка проникающей корneosклеральной раны не проводилась в связи с отказом пациентки оперироваться. Через 5 мес после ранения с марта 2017 г. пациентка заметила снижение зрения на правом, интактном глазу и была госпитализирована в офтальмологическое отделение городской больницы по месту жительства, где был поставлен диагноз «симпатическая офтальмия» и проведен курс пульс-терапии. Больная была направлена в НИИЦ ГБ

им. Гельмгольца для удаления травмированного слепого субатрофичного левого глаза с явлением увеита.

При первом обращении больная предъявляла жалобы на «колебание зрения в течение суток» на правом глазу, отсутствие зрения на левом глазу.

При обследовании: зрение на правом глазу с коррекцией 0,8 с/л-2.0 ах 90 = 1,0, на левом 0 (ноль), внутриглазное давление (ВГД) на правом глазу 17 мм рт. ст. На эхографии левого глаза диагностирован фиброз стекловидного тела, утолщение оболочек, тотальная отслойка сетчатки. Передне-задняя ось (ПЗО) OD = 23,0 мм, OS = 17,8 мм. При биомикроскопии патологии правого глаза не выявлено; левый глаз уменьшен в размере, отмечено развитие рубца роговицы с васкуляризацией. Глубже лежащие оболочки и среды не офтальмоскопировались. При иммунологическом исследовании сенсибилизации к аутоантигенам (АГ) увеоретинальной ткани, хрусталика и роговицы не выявлено. Пациентке поставлен диагноз: «OS субатрофия, амавроз». Соответственно, диагноз «симпатическая офтальмия» подтвержден не был. Проведена энуклеация левого глаза с пластикой культи в октябре 2017 г. (через год после травмы) с последующим гистологическим исследованием.

Через 2 нед после удаления левого глаза пациентка направлена в НИИЦ ГБ им. Гельмгольца с рецидивирующим воспалением на правом глазу. Поставлен диагноз «OD субактивный увеит, глаукома, осложненная катаракта». Повторно назначен курс гормональной терапии — метипред внутр 24 мг.

Учитывая атипичное течение симпатической офтальмии, провели повторное иммунологическое исследование, которое не выявило повышения титров антител (АТ) к АГ увеоретинальной ткани, хрусталика и роговицы. Проведено исследование гуморального ответа на инфекционные АТ и выявлены IgG-антитела к токсоплазме в высоком титре > 200 (N < 10 ме/мл), что было расценено как хроническая инфекция. Больная была консультирована в Токсоплазменном центре г. Москвы. Был подтвержден хронический токсоплазмоз, и пациентке назначили курс антибактериальной терапии, рекомендовано также продолжить прием метипреда.

Однако проводимая терапия не приводила к стабилизации увеита. Заболевание носило рецидивирующий характер с декомпенсацией глаукомы и прогрессированием помутнений хрусталика. Процесс рассматривался как проявление симпатической офтальмии на фоне токсоплазменной инфекции. Особенностью клинического течения стало постоянное рецидивирование заболевания в течение 2017 и 2018 гг. с медленным прогрессированием воспалительного процесса в переднем отрезке глаза.

В июле 2019 г. при осмотре максимально скорректированная острота зрения у пациентки 0,6, ВГД = 28 мм рт. ст. (на режиме азарга 2 р/д).

Объективно определялась легкая смешанная конъюнктивальная инфекция, роговица прозрачная, влага передней камеры опалесцирует, на эндотелии роговицы — преципитаты (рис. 1). Передняя камера средней глубины, отмечена отрицательная динамика прозрачности хрусталика — начальные помутнения в задней капсуле хрусталика. В стекловидном теле клеточная взвесь +1. Глазное дно офтальмоскопировалось за легким флером (рис. 2).

Диск зрительного нерва розовый, границы ступеваны в верхней половине. Рефлекс в макулярной зоне несколько ступеван из-за развития эпиретинального фиброза, что подтверждено оптической когерентной томографией (рис. 3). Артерии несколько сужены, вены нормального калибра.

Анализируя клинику заболевания, можно отметить атипичное проявление симпатического воспаления, связанное с проникающим ранением глаза у данной пациентки. Атипичность проявлялась в слабой выраженности воспалительных явлений, локализующихся в переднем отрезке глазного яблока, в слабой эффективности кортикостероидной терапии, характерном прогрессировании помутнения хрусталика.

Большую роль в оценке характера патологического процесса сыграло морфологическое исследование удаленного травмированного глаза.

Макроскопически: глазное яблоко деформировано, уменьшено в размерах, роговица полупрозрачная, передняя камера мелкая. При разрезе установлена V-образная отслойка сетчатки с экссудатом под ней зеленого цвета (рис. 4).

Микроскопически: в области лимба тонкий рубец, переходящий на область цилиарного тела. Радужка отсутствует, ее область замещена фиброзным конгломератом, в котором определяется скопление пигментных макрофагов и обрывки капсулы хрусталика (рис. 5, А, Б).

Позади фиброзного конгломерата — гигантский абсцесс вокруг разрушенного хрусталика, заполняющий передний отрезок глазного яблока (рис. 6, А). В клеточном составе абсцесса преобладают макрофаги и нейтрофилы, в цитоплазме которых находятся фагоцитированные хрусталиковые массы (рис. 6, Б).

В цилиарном теле, окружающем разрушенный хрусталик, — диффузная воспалительная инфильтрация, состоящая преимущественно из плазматических клеток (рис. 7, А, Б).

В заднем отделе глаза в хориоиде сохраняется небольшой отек, воспалительная инфильтрация отсутствует (рис. 8).

Сетчатка тотально отслоена. Ткань сетчатки резко отечна. Сосуды полнокровны с широкой муфтой периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации. Отмечается формирование эпиретинальной мембраны, состоящей из слоев макрофагальных клеток, в цитоплазме которых — хрусталиковые массы, и слоя волокнистых структур (рис. 9).

Патогистологический диагноз звучит следующим образом: «факоанафилактический эндофтальмит по типу симпатической офтальмии, травматическая катаракта с формированием гигантского абсцесса, тотальное разрушение радужки, экссудативная отслойка сетчатки, периваскулярный ретинит, эпиретинальная мембрана, субатрофия глазного яблока».



Рис. 1. Субактивный увеит правого глаза. Преципитаты на эндотелии роговицы. Начальные помутнения в хрусталике

Fig. 1. Subjective uveitis of the right eye. Precipitates on the corneal endothelium. Initial opacities in the lens

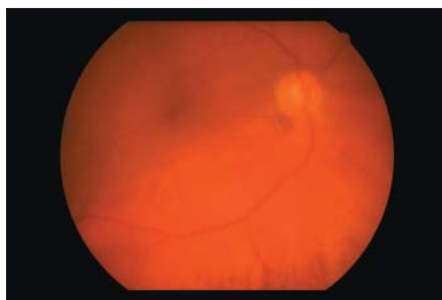


Рис. 2. Фундус-снимок правого глаза
Fig. 2. Fundus image of the right eye

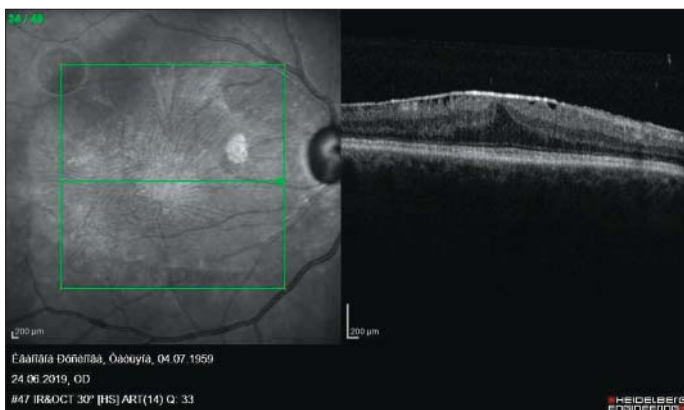


Рис. 3. Снимок ОКТ. Эпиретинальный фиброз
Fig. 3. Picture of OCT. The epiretinal fibrosis

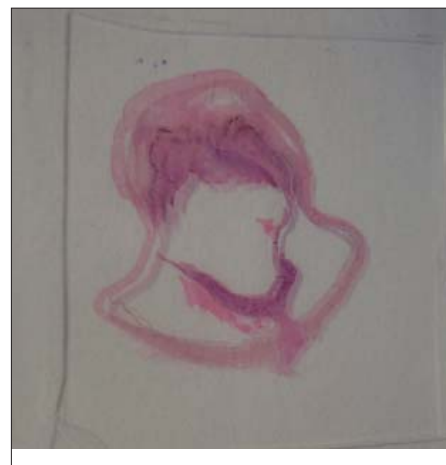


Рис. 4. Деформации глазного яблока. Гигантский абсцесс в переднем отделе в зоне разрушенного хрусталика

Fig. 4. Deformation of the eyeball. A giant abscess in the anterior section in the area of the destroyed lens

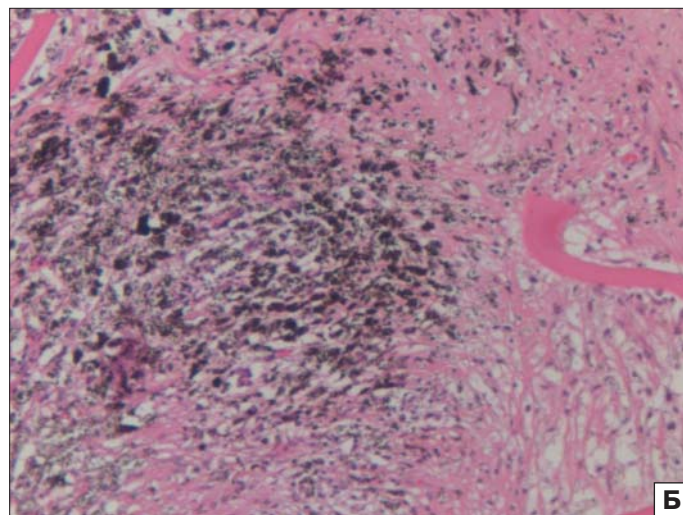
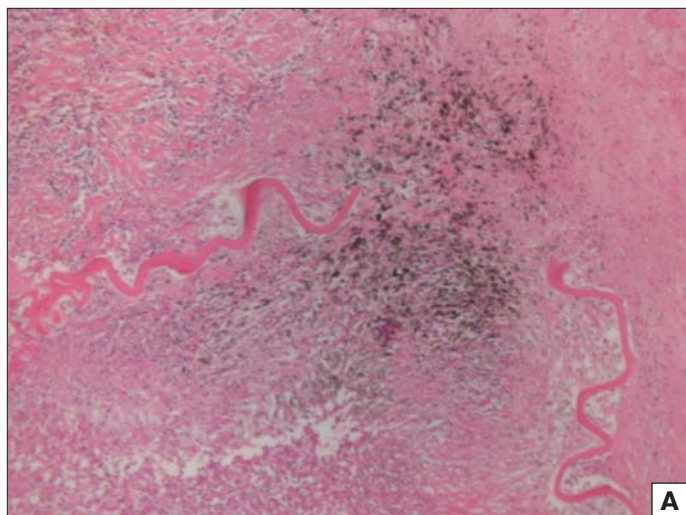


Рис. 5. А — фиброзный конгломерат, замещающий разрушенную радужку. Скопление пигментных макрофагов. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$. Б — пигментные макрофаги и фрагменты разрушенной капсулы хрусталика. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Fig. 5. А — fibrous conglomerate replacing the destroyed iris. The accumulation of pigmented macrophages. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 100$. Б — pigment macrophages and fragments of the destroyed lens capsule. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 200$

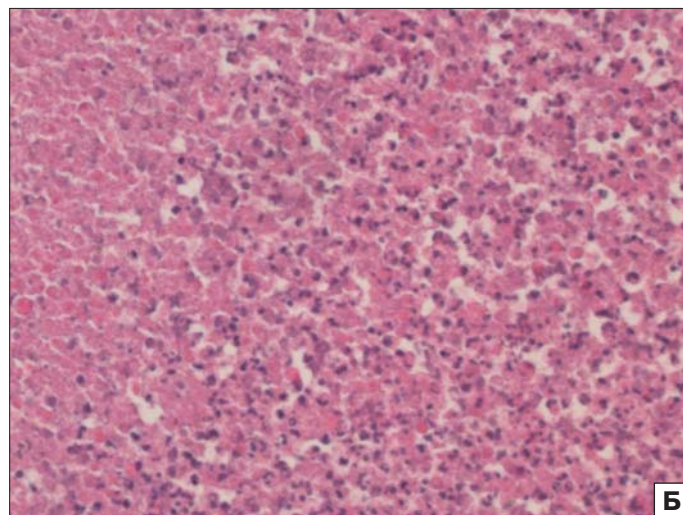
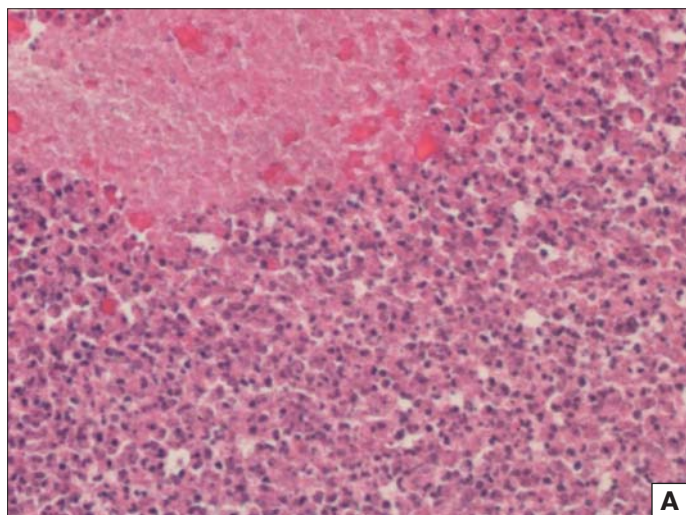


Рис. 6. А — абсцесс вокруг разрушенного хрусталика. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$. Б — макрофагально-нейтрофильный клеточный состав абсцесса. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Fig. 6. А — abscess around the destroyed lens. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 100$. Б — macrophage-neutrophil cell composition of the abscess. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 200$

Учитывая динамику клинической картины увеита на парном глазу и гистологическое исследование поврежденного удаленного глаза, следует оценить генез данного воспаления как анафилактический, вызванный длительной сенсибилизацией к хрусталиковому белку. Косвенным подтверждением этого является прогрессирование осложненной катаракты при слабовыраженном проявлении увеита на единственном глазу.

В отличие от симпатической офтальмии, в данном случае ведущим антигеном, запустившим аутоиммунный ответ, являлся хрусталиковый белок, а при симпатической офтальмии таким пусковым звеном являются увеоретинальные антигены, хотя в обоих случаях имеется общая природа заболевания — аутоиммунное воспаление. Единственным способом лечения факоанафилактического увеита является удаление хрусталика в глазу с проявлением подобного аутоиммунного воспаления.

На фоне ремиссии увеита пациентке была проведена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений.

После операции ВГД на правом глазу нормализовалось. Преднизолон по схеме был полностью отменен. В настоящее время послеоперационный срок наблюдения за пациенткой составляет 7 мес (рис. 10). Максимально скорректированная острота зрения на правом глазу 1,0. Какого-либо лечения пациентка не получает.

ВЫВОДЫ

1. Описан случай проникающего корнеосклерального ранения с развитием двустороннего факоанафилактического воспаления по типу симпатической офтальмии у женщины 59 лет.

2. Показаны отличия двустороннего факоанафилактического воспаления от классической симпатической офтальмии. Особенностью клиники было наличие вялоте-

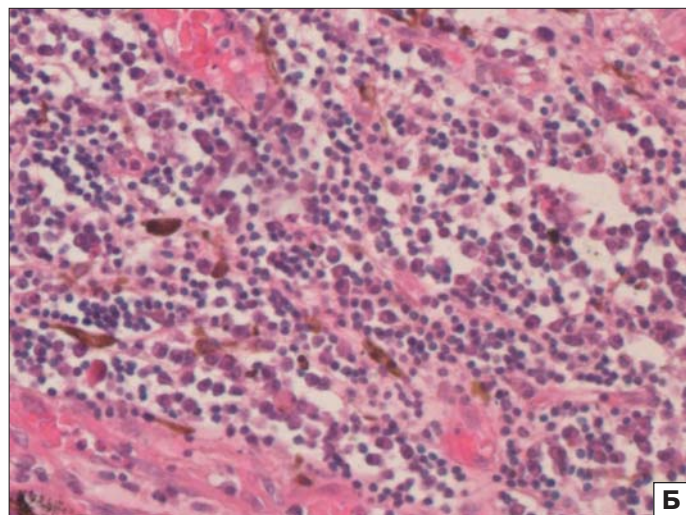
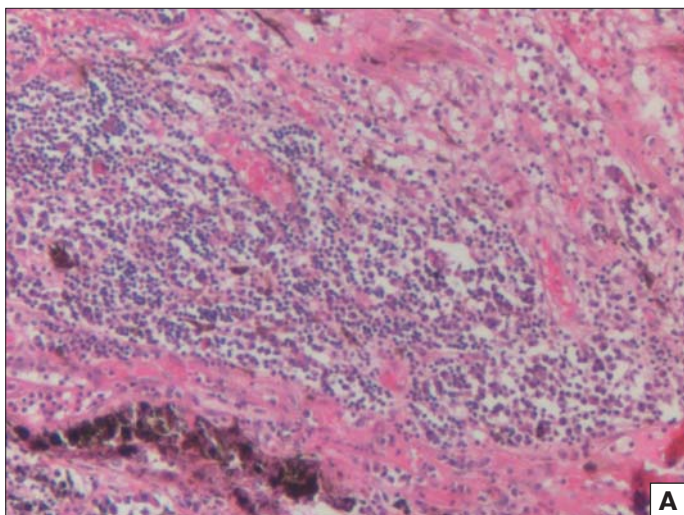


Рис. 7. А — инфильтрация цилиарного тела, окружающего разрушенный хрусталик, состоящая из плазматических клеток. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$. Б — инфильтрация из плазматических клеток в цилиарном теле. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Fig. 7. А — infiltration of the ciliary body surrounding the destroyed lens consisting of plasma cells. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 100$. Б — infiltration from plasma cells in the ciliary body. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 200$

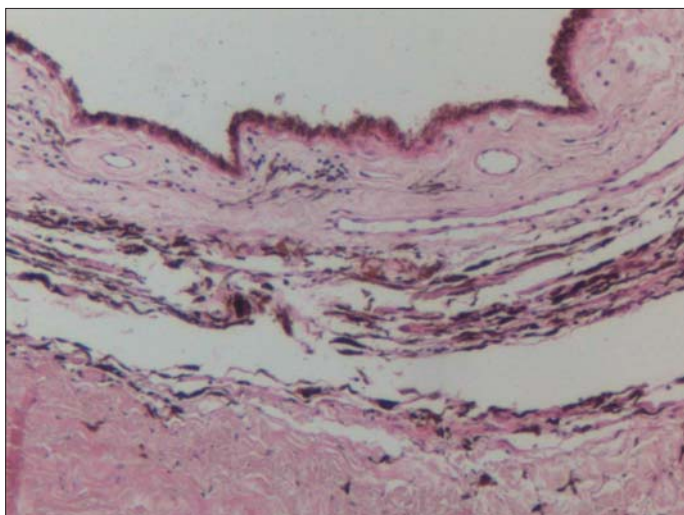


Рис. 8. Небольшой отек хориоидеи и сетчатки. Воспалительная инфильтрация в заднем отрезке глаза отсутствует. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$

Fig. 8. Slight swelling of the choroid and retina. Inflammatory infiltration is absent in the posterior segment of the eye. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 100$

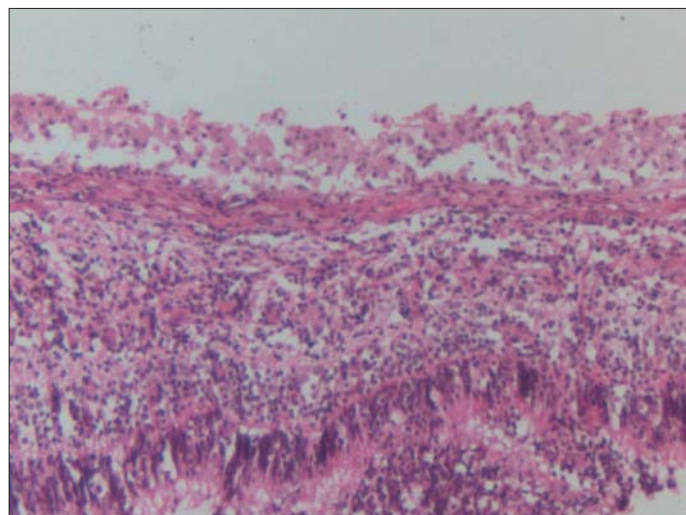


Рис. 9. Эпиретинальная мембрана на внутренней поверхности сетчатки. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$

Fig. 9. Epiretinal membrane on the inner surface of the retina. Staining with hematoxylin-eosin. $\times 100$

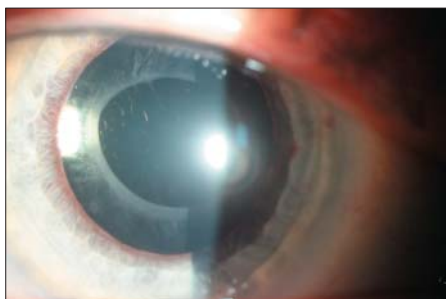


Рис. 10. Клиническая картина переднего отрезка глаза через 7 мес после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ

Fig. 10. Clinical picture of the anterior segment of the eye 7 months after phacoemulsification with IOL implantation

кущего воспаления по типу переднего увеита с медленным прогрессированием помутнения хрусталика, а также слабая эффективность местной и системной кортикостероидной терапии. Особенностью морфологической картины, характерной для локализации факоанафилактического воспаления, было расположение воспаления в переднем отделе глаза вокруг разрушенного хрусталика с формированием макрофагально-нейтрофильного абсцесса, а также отсутствие гранулематозного воспаления в цилиарном теле, где преобладала плазматическая инфильтрация.

3. Факоанафилактическое воспаление и симпатическое воспаление имеют природу аутоиммунного заболевания с различием в АГ. При факоанафилактическом воспалении АГ является хрусталиковый белок, при симпатизирующем воспалении — увеоретинальный антиген.

4. Единственным методом лечения факоанафилактического воспаления является удаление катарактально из-

менного хрусталика. Нашей пациентке была проведена факоэмульсификация на единственном глазу, после которой отмечено полное исчезновение симптомов увеита с гипертензией и восстановление зрения.

Литература/References

1. Verhoff F.H., Lemoine A.N. Am. J. Ophthalmol. 1922; 5: 737.
2. Левкоева Э.Ф. Раневой процесс в глазу. Москва; 1951. [Levkoeva E.F. Injury process in the eye. Moscow; 1951 (in Russian)].

3. Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия. Москва; 2006. [Arkhipova L.T. Sympathetic ophthalmia. Moscow; 2006 (in Russian)].
4. Easom H.A., Zimmerman L.E. Sympathetic ophthalmia and bilateral phacoanaphylaxis. A clinicopathologic correlation of the sympathogenic and sympathizing eyes. Arch. Ophthalmol. 1964; 72 (1): 9–15. doi:10.1001/archoph.1964.00970020011004
5. Chandler P.A. Problems in the diagnosis and treatment of lens-induced uveitis and glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1958; 60: 828–41.
6. Doesschate M.J. Lens-induced inflammation. International Ophthalmol. 1985; 7: 193–201.

Вклад авторов в работу: Н.Л. Лепарская — сбор и анализ клинических данных, написание статьи; И.П. Хорошилова-Маслова — проведение и анализ морфологических исследований; А.С. Воронин — финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: N.L. Leparskaya — clinical data collection and analysis, writing the article; I.P. Khoroshilova-Maslova — performing and analysis of morphological studies; A.S. Voronin — final editing and preparation of the article for publication.

Поступила: 10.03.2020

Переработана: 15.06.2020

Принята к печати: 06.07.2020

Originally received: 10.03.2020

Final revision: 15.06.2020

Accepted: 06.07.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

Наталья Леонтиновна Лепарская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела травматологии

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

Александр Сергеевич Воронин — врач взрослого поликлинического отделения

Для контактов: Наталья Леонтиновна Лепарская, nll19@mail.ru

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

Natalya L. Leparskaya — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of traumatology

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

Alexander S. Voronin — ophthalmologist of adult consulting outpatient department

Contact information: Natalya L. Leparskaya, nll19@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>



Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините

М.Е. Винер¹ ✉, Д.С. Атаршиков², В.В. Кадышев³, И.В. Зольникова⁴, А.М. Демчинский⁵, Д. Барх⁶, Л.М. Балашова⁷, Ж.М. Салмаси⁸

¹ ООО «Офтальмик», Ленинградский проспект, 47/3-3, Москва, 125167, Россия

² Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

⁵ АНО «Лаборатория "Сенсор-Тех"», Павелецкая наб., д. 2, стр. 3, 115114, Москва, Россия

⁶ Институт интегральной оптики и прикладной биотехнологии (ИОАВ), Нонакури, Пурба Мединипур, Западная Бенгалия, 721172, Индия

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

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

В представленном обзоре литературы подробно описаны гены и белки, участвующие в патофизиологических процессах при изолированном пигментном ретините (ПР). На сегодняшний день описано 84 гена и 7 генов-кандидатов при несиндромальном ПР. Каждый из этих генов кодирует белок, который играет роль в жизненно важных процессах в сетчатке и/или пигментном эпителии сетчатки, в том числе в каскаде фототрансдукции (передаче зрительного сигнала), зрительном цикле, цилиарном транспорте, окружении ресничек фоторецепторов и интерфоторецепторном матриксе. Идентификация и изучение патофизиологических путей, затронутых при несиндромальном ПР, важны для понимания основного пути патогенеза и разработки подходов к таргетному лечению.

Ключевые слова: пигментный ретинит; тапеторетинальная абнотрофия; патофизиология; генетика; зрительный цикл; метаболические пути

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Винер М.Е., Атаршиков Д.С., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Демчинский А.М., Барх Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 80-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>

Pathophysiological features of the visual cycle, cascade, and metabolic pathways in retinitis pigmentosa

Marianna E. Weener¹ ✉, Dmitry S. Atarshchikov², Vitaly V. Kadyshchev³, Inna V. Zolnikova⁴, Andrey M. Demchinsky⁵, Debmalya Barh⁶, Larisa M. Balashova⁷, Jean M. Salmasi⁸

¹ Oftalmic LLC, 47/3-3, Leningradsky Ave., Moscow, 125167, Russia

² Central Clinical Hospital under President Affairs, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

⁴ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, 105062, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russia

⁵ Autonomous nonprofit organization "Scientific and industrial laboratory "Sensor technology for deafblind", 2, Build. 3, Paveletskaya Emb., Moscow, 115114, Russia

⁶ Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India

⁷ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

⁸ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
info@oftalmic.ru

This literature review offers a detailed description of the genes and proteins involved in pathophysiological processes in isolated retinitis pigmentosa (RP). To date, 84 genes and 7 candidate genes have been described for non-syndromic RP. Each of these genes encodes a protein that plays a role in vital processes in the retina and / or retinal pigment epithelium, including the cascade of phototransduction (transmission of the visual signal), the visual cycle, ciliary transport, the environment of photoreceptor cilia and the interphotoreceptor matrix. The identification and study of pathophysiological pathways affected in non-syndromic RP is important for understanding the main pathogenic ways and developing approaches to target treatment.

Keywords: retinitis pigmentosa; tapetoretinal abiotrophy; pathophysiology; genetics; visual cycle; metabolic pathways

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: Weener M.E., Atarshchikov D.S., Kadyshchev V.V., Zolnikova I.V., Demchinsky A.M., Barh D., Balashova L.M., Salmasi J.M. Pathophysiological features of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 80-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>

Пигментный ретинит (ПР) — одна из причин значительного нарушения зрения и слепоты, от этого заболевания страдают более 1,5 млн пациентов во всем мире. ПР является наиболее распространенной наследственной дистрофией сетчатки (НДС), ее частота в мире составляет приблизительно 1:4000 [1], варьируя в зависимости от географического положения от 1:9000 [2] до 1:750 [3]. Термин «пигментный ретинит» впервые был введен известным офтальмологом F. Donders в 1857 г. [4]. Хотя до этого в литературе встречались описания определенных видов и форм дегенерации сетчатки: например, в 1744 г. R. Ovelgün описал форму семейной ночной слепоты, очень похожую на ПР [5]. В начале XIX в. и позже появились описания пациентов с пигментными изменениями сетчатки [6–9].

ПР включает группу прогрессирующих НДС, характеризующихся первичной дегенерацией фоторецепторов палочек с последующей потерей фоторецепторов колбочек [10–12]. Первоначальным симптомом является ухудшение зрения в темноте, которое сопровождается постепенной концентрической потерей зрения, тогда как функция в макуле обычно относительно хорошо сохраняется до более поздних стадий заболевания. Изменения глазного дна включают в себя пигментацию в виде «костных телец», преимущественно на периферии и/или средней периферии, а также истончение артериол сет-

чатки и восковидную бледность диска зрительного нерва. Электроретинография может помочь в диагностике и выявляет характерную потерю функции фоторецепторов, преимущественно палочек, а не колбочек на ранних стадиях заболевания [13–16].

ПР клинически отличается от других НДС, в том числе тех, которые проявляются при рождении или в течение первых нескольких месяцев жизни (например, врожденный амавроз Лебера — LCA), от дистрофий, при которых дегенерация колбочек предшествует дегенерации палочек (например, при болезни Штаргардта), или расстройств, которые обычно не прогрессируют, таких как ахроматопсия и врожденная стационарная ночная слепота (CSNB). 20–30 % пациентов с ПР имеют синдромальную форму, при которой ПР сочетается с патологией других органов и систем. Это может усложнить классификацию отдельных НДС и является предметом обсуждения, более того, в повседневной клинической практике становятся доступными несколько вариантов лечения. Поэтому цель врача должна заключаться в предоставлении пациенту адекватной информации относительно ожидаемого клинического течения, типа наследования и подходов к лечению. В этом отношении разработка классификации, которая сочетает в себе клинический диагноз с лежащими в основе генетическими факторами, может предоставить ценную прогностическую

информацию относительно скорости прогрессирования и долгосрочного результата лечения [17–19].

Фенотип и генотип ПР широко варьируют. В 1990 г. Т. Дружа и соавт. сообщили о первом идентифицированном гене, вовлеченном в аутодоминантный ПР: гене родопсина (*RHO*) [8]. С тех пор при изолированном ПР мутации обнаружены в более чем 84 генах, и каждый год этот список пополняется новыми. Каждый из этих генов соответствует геноспецифическому подтипу ПР с определенным возрастом начала, ухудшением зрения, изменениями на сетчатке и/или скоростью прогрессирования. Более того, клиническая картина может варьироваться в каждом из этих геноспецифических подтипов, даже между членами семьи с разными фенотипами, что свидетельствует о наличии неизвестных генетических факторов и/или факторов окружающей среды, которые могут влиять на фенотип ПР.

Информация относительно клинического течения различных подтипов ПР описана в статьях с небольшим количеством пациентов. В этом обзоре представлены клинические особенности и дифференциальная диагностика несиндромального ПР. Смежным, но не менее сложным, предметом является изучение функциональной роли белков, кодируемых соответствующими генами. Чтобы лучше оценить эффект мутаций в генах ПР, будет описана роль этих белков в структуре и функции сетчатки. Будут также обсуждены текущие терапевтические варианты и перспективы лечения несиндромального ПР.

Гены и белки, участвующие в патофизиологических процессах при ПР. На сегодняшний день 84 гена и 7 генов-кандидатов описаны при несиндромальном ПР. Каждый из этих генов кодирует белок, который играет роль в жизненно важных процессах сетчатки и/или ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) (например, каскад фототрансдукции и зрительный цикл), или базовую структуру, например, соединительный пояс (connective cilium). Следовательно, мутация в гене в пределах определенного пути может привести к тому, что часть каскада или весь каскад будет полностью нарушен. Теоретически следует ожидать определенного клинического совпадения среди подтипов ПР, которые вызваны мутациями в генах, связанных с общим путем. На практике, однако, генетические варианты, которые модифицируют активность пути, могут увеличить клиническую и/или генетическую гетерогенность заболеваний, которые включают общий путь. Поэтому идентификация путей, пораженных при несиндромальном ПР, важна для понимания основного патогенеза.

В рамках данной работы приводится обзор основных метаболических путей, которые затрагиваются при ПР, а также обсуждаются местоположение и функции генов/белков, участвующих в развитии ПР (рис. 1). В частности, каскад фототрансдукции (с участием 10 генов ПР), зрительный цикл (7 генов ПР), цилиарный транспорт (35 генов ПР) и интерфоторецепторный матрикс (1 ген ПР).

Структура наружного сегмента фоторецепторов. Ресничка фоторецепторной клетки состоит из соединительной реснички и наружного сегмента, который содержит узкоспециализированный отдел, состоящий из стопок внутриклеточных

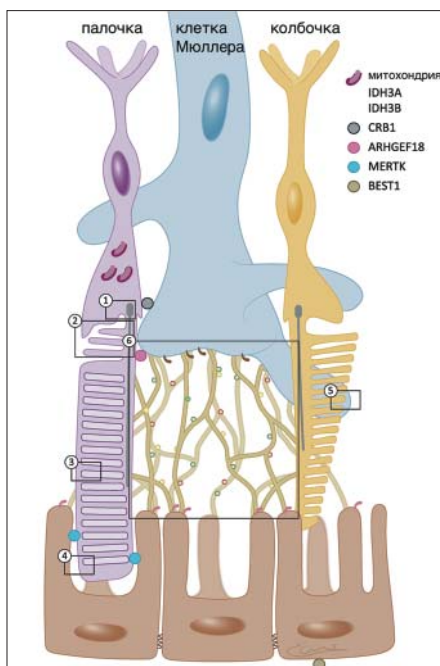


Рис. 1. Схематическое отображение структуры и взаимодействия клеток сетчатки: фоторецепторы — палочки, колбочки. Коричневым цветом отображены клетки пигментного эпителия сетчатки, синим — Мюллеровы клетки, горчичным — структуры межфоторецепторного матрикса. Прямоугольные выделения с номером обозначают области, которые более подробно отражены на следующих рисунках. *BEST1*, *MERTK*, *ARHGEF18*, *CRB1*, *IDH3A*, *IDH3B* — кружками разного цвета указана локация наиболее интенсивной экспрессии генов

Fig. 1. Schematic representation of the structure and interaction of retinal cells: photoreceptors — rods, cones. Brown indicates cells of the retinal pigment epithelium, blue — Muller cells, mustard — the structure of the inter-photoreceptor matrix. The rectangular selections with the number reflect areas that are more fully presented in the next figures. *BEST1*, *MERTK*, *ARHGEF18*, *CRB1*, *IDH3A*, *IDH3B* — circles of different colors indicate the location of the most intense gene expression

точных дисков (в клетках палочек) или пластин (в клетках колбочек) (рис. 2) [20, 21]. В недавних исследованиях был рассмотрен морфогенез и архитектура внутриклеточных дисков наружного сегмента фоторецепторов, некоторые подтипы несиндромального ПР, связанные с белками, которые участвуют в развитии и/или ориентации этих дисков, и их гены обсуждаются ниже [22].

Диски наружного сегмента развиваются из соединительной реснички в виде инвагинаций в плазматической мембране, которые впоследствии интернализируются, образуя стопку внутриклеточных дисков [23]. Микрофиламенты F-актина, расположенные в базальных аксономных микротрубочках, необходимы для начала инвагинации нового диска [22]. ПР-ассоциированный ген *FSCN2* кодирует гомолог 2 сетчатки Fascin (*FSCN2*), который сшивает и связывает филаменты F-актина [24, 25].

Периферин-2 (*PRPH2*) играет роль в формировании обода диска наружного сегмента, и его потеря приводит к отсутствию дисков наружного сегмента фоторецептора [20, 22].

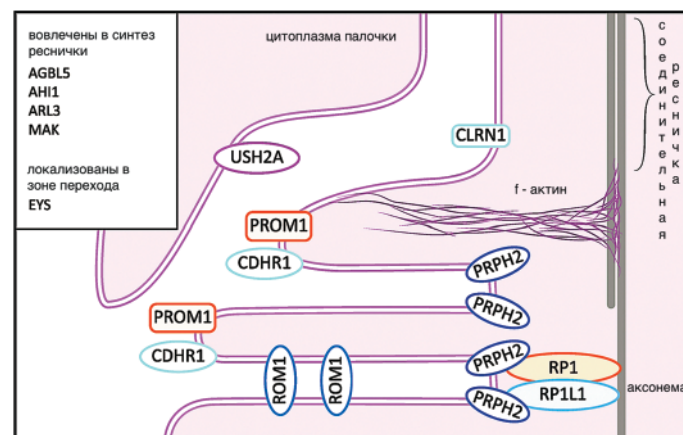


Рис. 2. Схематическое отображение молекулярного окружения реснички. Более детальное изображение прямоугольной области с номером 2 на рисунке 1

Fig. 2. Schematic representation of the molecular environment of the cilia. A more detailed image of the rectangular area with number 2 in Fig. 1

Было также высказано предположение, что PRPH2 играет роль в стабильности или выпадении диска [22, 26]. Недавно R. Salinas и соавт. [27] сообщили, что ресничка фоторецептора может высвобождать большое количество эктосом, аналогично процессу, недавно описанному для первичных ресничек, в котором рецепторы, связанные с G-белком, направляются во внеклеточную передачу сигналов через актин-опосредованный экзоцитоз. PRPH2 поддерживает этот процесс на достаточном уровне, позволяя оставшимся эктосомам трансформироваться в диски наружных сегментов [27]. Образование PRPH2 регулируется белком мембранного белка 1 (ROM1) наружного сегмента палочки, таким образом, регламентируется процесс выпячивания диска. Инициирование образования диска наружного сегмента фоторецептора требует связанного с мембраной белка PROM-1 (ген *PROM1*), который локализуется на краю зарождающегося диска [22]. PROM1 также, по-видимому, связывает диски внешнего сегмента, тем самым, помогая стабилизировать стопку дисков [28].

Связанный с кадерином член семейства белков 21 (протокадгерин-21 и кодируемый геном *CDHR1*) также участвует в формировании края мембраны диска и, как полагают, функционирует совместно с PROM1, так как он также находится на зарождающемся краю диска [29]. Фоторецепторспецифический цитоплазматический белок RP1 связан с цилиарной аксонемой и необходим для морфогенеза диска наружного сегмента фоторецептора. Таким образом, RP1 играет роль в ориентации диска наружного сегмента и предположительно служит связующим звеном между дисками наружного сегмента и аксонемой [30].

RP1 имеет синергетическое взаимодействие с RP1L1, белком, который имеет сходную схему локализации и также необходим для морфогенеза наружного сегмента фоторецепторов [31].

Цилиарный (ресничный) транспорт. Реснички представляют собой тонкие продольные ворсинки на основе микротрубочек, которые простираются от поверхности большинства клеток млекопитающих и различаются по форме и размеру в зависимости от типа клетки (рис. 3) [32]. Реснички можно разделить на две основные категории: подвижные и неподвижные (первичные) реснички. Подвижные используются в определенных органах и процессах, которые требуют движения цилиарной жидкости; примеры включают установление лево-правой асимметрии внутренних органов

у развивающегося эмбриона, очищение дыхательных путей от слизи и подвижность сперматозоидов.

Неподвижные реснички присутствуют в подавляющем большинстве неподвижных эукариотических клеток и служат сенсорными «антеннами» в большинстве сенсорных органов [33–35]. Учитывая почти повсеместное присутствие ресничек по всему телу, мутации в генах, кодирующих ресничные белки, могут привести к так называемым цилиопатиям, которые часто включают синдромный фенотип с множественными пораженными органами и клеточными процессами [36].

Фоторецепторные клетки содержат высокоспециализированную сенсорную ресничку, состоящую из соединительной реснички и связанного базального тельца, а также апикального наружного сегмента, узкоспециализированной структуры, в которой происходит фототрансдукция [37]. Поскольку во внешнем сегменте фоторецепторов отсутствует механизм биосинтеза, все его компоненты синтезируются и частично предварительно собираются во внутреннем сегменте клетки, а затем транспортируются во внешний сегмент через соединительную ресничку. Этот процесс называется внутрифлагеллярным транспортом (IFT), и в нем участвует белок с аналогичным названием. IFT также используется для сборки и поддержания ресничек [38].

К настоящему времени мутации в более чем 30 генах, кодирующих цилиарные белки, были связаны с несиндромальными заболеваниями сетчатки [39]. Функции этих цилиарных белков в соединительной ресничке идентифицированы, и большинство этих белков вовлечены либо в функцию/регуляцию IFT, либо в цилиарную структуру.

IFT представляет собой двунаправленную транспортную систему, в которой используются двигательные молекулы на основе микротрубочек для транспортировки молекул как от основания ресничек к кончику (т. е. антероградного транспорта, который стимулируется кинезиновыми моторными белками), так и от кончика к основанию (т. е. ретроградного транспорта, который управляется моторными белками динеина). Эта транспортная система способна перемещать тысячи молекул в секунду в каждой фоторецепторной клетке, включая антероградный транспорт RHO и светозависимый транспорт аррестина и трансдуцина [40].

Многие гены, связанные с несиндромальным ПР, кодируют белки, которые участвуют в различных аспектах цилиарного транспорта. Например, ARL3 и RP2 опосредуют локализацию двигательных единиц на кончике реснички. Кроме того, IFT опосредуется так называемыми IFT-белками (например, IFT140 и IFT172), которые образуют два комплекса (комплекс А и комплекс В), которые связывают и транспортируют цилиарный «груз». Более того, комплекс BBSome (в котором BBS обозначает синдром Барде — Бидля) служит адаптером между «грузом» и комплексом IFT. Комплекс BBSome состоит из восьми белковых субъединиц (BBS1, -2, -4, -5, -7, -8 (TTC8), -9 и -18). Мутации в субъединицах BBSome обычно вызывают синдром Барде — Бидля [41, 42], однако четыре гена, которые кодируют субъединицы BBSome (*BBS1*, *BBS2*, *BBS9* и *TTC8*), а также ген, который кодирует ARL6 (белок, который рекрутирует комплекс BBSome на мембрану), связаны с несиндромальным ПР [39, 43, 44].

Транспорт молекул на цилиарном «двигателе» IFT регулируется «ресничными воротами», специализированной цилиарной структурой, расположенной у основания первичной реснички; эта структура формирует общий барьер против диффузии перилиаральных частиц и, следовательно, регулирует транспорт в структурно изолированный внешний сегмент или из него [45]. Функция ворот опосредуется

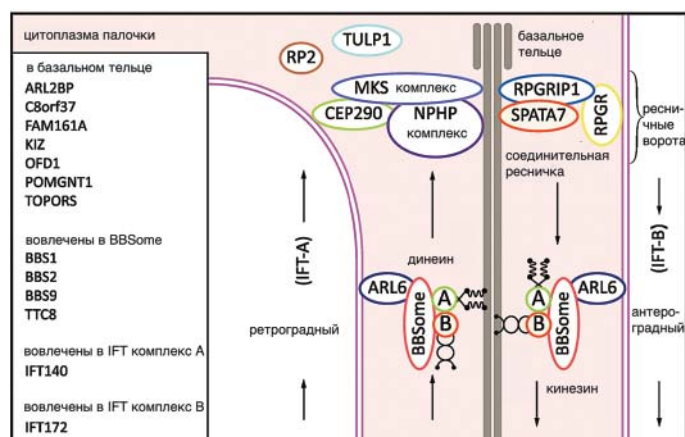


Рис. 3. Схематичное отображение цилиарного транспорта: более детальное изображение прямоугольной области с номером 1, отмеченной на рисунке 1

Fig. 3. Schematic representation of ciliary transport. A more detailed image of the rectangular area with number 1 in Fig. 1

переходными волокнами и переходной зоной. Переходные волокна (дистальные отростки) прикрепляют ресничку к плазматической мембране, а переходная зона представляет собой модульную структуру, содержащую Y-образные линкеры, которые, как полагают, действуют как «молекулярное сито», чтобы ограничить и выбрать вход и выход цилиарного груза.

Фоторецепторсвязывающая ресничка структурно и функционально аналогична прототипу переходной зоны. Тем не менее удлинённая форма этой реснички, вероятно, необходима для достижения высокого уровня переноса при транспортировке биосинтетического материала, так как приблизительно 10 % внешнего сегмента обновляется каждый день за счет потери и замены материалов на апикальном конце клетки. Кроме того, комплекс с ресничными порами, который гомологичен комплексу с ядерными порами, функционирует в качестве активных молекул ворот в основании реснички [46]. Два взаимодействующих белковых модуля, а именно модули, связанные с синдромом Меккеля/Жубера (MKS/JBTS), и нефронофтиз (NPHP) собирают переходную зону и контролируют ее функцию транспорта.

Эти модули состоят из нескольких белков, ассоциированных с цилиопатией, и взаимодействуют с соседними компонентами переходной зоны (например, комплексом BBSome) и комплексом, который содержит белок, кодируемый геном *RPGR*, который составляет 70–90 % случаев X-сцепленного ПР и 10–20 % всех случаев ПР [47]. Белок *RPGR* прикрепляется к соединительной ресничке взаимодействующим с *RPGR* белком 1 (*RPGRIP1*), для локализации которого необходим другой цилиарный белок, белок 7, связанный со сперматогенезом (*SPATA7*). Дефекты в комплексе *RPGR-RPGRIP1-SPATA7* приводят к нарушению локализации определенных опсинов; следовательно, этот комплекс играет роль в транспорте специфических опсинов [48]. Подробный обзор взаимодействий между *RPGR* и другими цилиарными белками, такими как центросомальный белок 290 (*CER290*), фосфодиэстераза 6D (*PDE6D*), нефроцистин 1 (*NPHP1*), нефроцистин 4 (*NPHP4*) и Whirlin (*WHRN*), описан R. Megaw и соавт. [47].

Каскад фототрансдукции (передачи зрительного сигнала). Фототрансдукция (передача зрительного сигнала) представляет собой каскад последовательных химических реакций, запускаемых возбуждением молекулы белка опсина фотоном, в результате чего электрический сигнал, который передается через зрительный нерв в зрительную зону коры головного мозга, приводит к восприятию изображения. Этот каскад в значительной степени схож у палочек и колбочек, с небольшими отличиями из-за их различных функций в условиях сумеречного и яркого освещения (рис. 4).

В палочковых фоторецепторах находится белок родопсин (кодируемый геном *RHO*), который состоит из апопротеина опсина и хромофора 11-цис-ретиная. После захвата фотона 11-цис-ретиная превращается в полностью транс-ретиновый изомер, который меняет структуру родопсина на структуру фотоактивного метародопсина II. Метародопсин II активирует трансдуцин, который является G белком (кодируемым геном *GNAT1*), который затем активирует фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которая состоит из четырех субъединиц, кодируемых генами *PDE6A* (две субъединицы), *PDE6B* (одна субъединица) и *PDE6G* (одна субъединица), которая гидролизует цГМФ с образованием 5'-ГМФ. Этот процесс снижает концентрацию цГМФ в цитоплазме фоторецептора, которая закрывает катионные каналы с цГМФ, которые в свою очередь состоят из 4 белковых субъединиц, кодируемых генами *CNGA1* и

CNGB1 (по 2 субъединицы) в плазматической мембране. Это гиперполяризует плазматическую мембрану из-за большого снижения внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к уменьшению выделения глутамата в синапсе фоторецептора.

Таким образом, изменение структуры любого из белков, участвующих в описываемом процессе, вследствие мутации (миссенс, или стоп-кодон, или другая мутация, значительно затрагивающая строение или функцию активных сайтов белка) влияет на функцию клетки в целом и на возможность проводить процесс распознавания зрительного сигнала.

После фототрансдукции система возвращается в исходное состояние префототрансдукции с помощью следующих шагов: 1) фосфорилирование метародопсина II с помощью родопсинкиназы и последующее связывание аррестина (кодируемого геном *SAG*), который дезактивирует трансдуцин [49]; 2) диссоциация полностью транс-ретиная от зрительного пигмента и превращение в 11-цис-ретиная через зрительный ретиноидный цикл (см. ниже); 3) инактивация трансдуцина с помощью ГТФазы-ускоряющих белков (в частности, *RGS9*) с инактивацией тем самым фосфодиэстеразы [50]; 4) возвращение внутриклеточного цГМФ до нормальных уровней гуанилатциклазой (кодируемой геном *GUCY2D*), которая активируется белком, активирующим гуанилатциклазу (кодируемым генами *GUCA1A*, *GUCA1B* и *GUCA1C*) [51]. После того как транс-ретиная полностью диссоциируется от опсина, 11-цис-ретиная связывается с опсином с образованием родопсина, который затем диссоциируется от аррестина. Затем родопсин дефосфорилируется протеинфосфатазой 2A. Таким образом, в темноте родопсин находится преимущественно в нефосфорилированном состоянии.

Большинство молекул в каскаде фототрансдукции палочек имеют гомолог, который выполняет аналогичную функцию в клетках колбочек. Есть два принципиальных различия между палочками и колбочками в отношении фототрансдукции.

Во-первых, колбочковые клетки экспрессируют не менее трех разных видов опсина, каждый из которых специфичен, хотя и менее чувствителен к определенной длине волны.

Во-вторых, опсины в клетках колбочек имеют более быструю кинетику, чем опсины палочек, и являются почти ненасыщенными. Хотя функциональные последствия

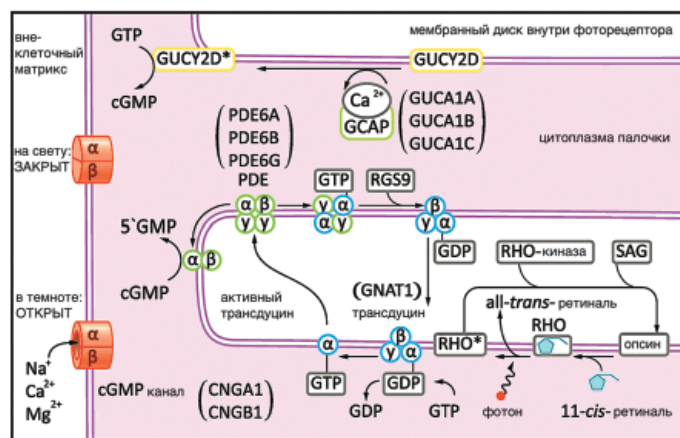


Рис. 4. Каскад фототрансдукции, схематическое изображение — более подробное отображение прямоугольной области, очерченной с номером 3 на рисунке 1. Подробности в тексте

Fig. 4. Cascade of phototransduction, schematic representation — a more detailed display of the rectangular region outlined with the number 3 in Fig. 1. Details are in the text

этого различия в кинетике не совсем ясны, большинство исследований показывают, что более быстрая кинетика в колбочках приводит к более короткой фазе восстановления. Это связано с более быстрым фосфорилированием активированных пигментов колбочек с участием белка RGR, более высокой скоростью диссоциации полностью транс-ретинола и/или с более быстрой кинетикой инактивации трансдуцина [52]. Гидролиз трансдуцинсвязанного ГТФ является реакцией, ограничивающей скорость в клетках палочек; однако по сравнению с палочками колбочки содержат в 10 раз более высокие концентрации белкового комплекса, ускоряющего ГТФазу.

Производное витамина А — 11-цис-ретиноаль является важным компонентом в каскаде фототрансдукции. Поступающий в организм витамин А (полностью транс-ретинол) всасывается из крови, поступает в РПЭ и превращается в 11-цис-ретиноаль. Зрительный цикл представляет собой сложный процесс, который фокусируется на регенерации 11-цис-ретинола из полностью транс-ретинола, образующегося в каскаде фототрансдукции, и происходит одновременно с фототрансдукцией.

После фотоактивации весь транс-ретиноаль высвобождается из активированного зрительного пигмента в просвет дисков наружного сегмента, где он вступает в реакцию с фосфатидилэтаноламином с образованием N-ретинилиден фосфатидилэтаноламина. Благодаря флиппазной активности белка ABC (АТФ-связывающей кассеты) транспортера ABCR (кодируемого геном *ABCA4*), весь транс-ретиноаль высвобождается в цитоплазму фоторецептора, где он восстанавливается до полностью транс-ретинола ферментом полностью транс-ретинольная дегидрогеназа (кодируется генами *RDH8*, *RDH12* и *RDH14*) [51]. Весь транс-ретинол затем транспортируется в субретинальное пространство, где он связывается с межфоторецепторным ретиноидсвязывающим белком (IRBP, кодируемый геном *RBP3*) и транспортируется в РПЭ. В цитоплазме клетки РПЭ весь транс-ретинол связывается с клеточным ретинолсвязывающим белком (кодируемым геном *CRBP1*) и повторно изомеризуется с помощью каскада, включающего лецитин-ретинолацилтрансферазу (LRAT). С помощью белка RPE65 (также известного как ретиноид изомерогидролаза), ретинольного рецептора, связанного с белком G (RGR), и 11-цис-ретинолдегидрогеназы (кодируемой генами *RDH5* и *RDH11*) полученный 11-цис-ретиноаль затем транспортируется в межфоторецепторный матрикс клеточным ретиноль-

дегидсвязывающим белком (CRALBP, кодируемым геном *RLBP1*) и затем транспортируется обратно в цитоплазму фоторецептора посредством IRBP. Вернувшись в фоторецептор, 11-цис-ретиноаль связывается с опсином с образованием новой молекулы родопсина. Этот путь, известный как канонический зрительный цикл (рис. 5), катализирует реизомеризацию ретиноля в клетках палочек.

Недавние исследования показали, что в дополнение к вышеупомянутому зрительному циклу у колбочек также есть второй, неканонический зрительный цикл, который действует в наружных сегментах колбочек и клетках Мюллера (рис. 6). Этот цикл регенерирует 11-цис-ретиноаль с 20-кратной скоростью, хотя все белки в этом цикле еще не идентифицированы.

Этот цикл запускается, когда колбочкоспецифический опсин фотообесцвечивается и высвобождает весь транс-ретиноаль в цитоплазму клетки, где он затем восстанавливается до полностью транс-ретинола ретинолдегидрогеназой (кодируемой генами *RDH8* и *RDH14*), и колбочкоспецифический фермент *retSDR1* (кодируемый геном *DHRS3*). Весь транс-ретинол затем связывается с IRBP и транспортируется в клетки Мюллера, где дигидроцерамид-десатураза-1 (*DES1*, кодируемая геном *DEGS1*) катализирует прямую изомеризацию всего транс-ретинола с образованием 11-цис-ретинола, а также 9-цис-ретинола и 13-цис-ретинола. Поскольку реакция изомеризации, катализируемая *DES1*, является обратимой, вновь образованный 11-цис-ретинол подвержен повторной изомеризации [53, 54].

Клетка использует два механизма, чтобы уменьшить восприимчивость к повторной изомеризации. Во-первых, 11-цис-ретинол может быть этерифицирован многофункциональной О-ацилтрансферазой (MFAT, кодируемой геном *AWAT2*) с образованием 11-цис-ретинолового эфира, во-вторых, вновь образованный 11-цис-ретинол может быть захвачен CRALBP. В настоящее время неопределенная гидролаза сложного эфира 11-цис-ретинола (*REN*) гидролизует сложный эфир 11-цис-ретинола с образованием 11-цис-ретинола. Это происходит только тогда, когда доступен CRALBP для связывания 11-цис-ретинола и предотвращения повторной изомеризации с помощью *DES1* (рис. 5). При связывании с CRALBP 11-цис-ретинол высвобождается в межфоторецепторный матрикс, где он связывает IRBP и захватывается наружным сегментом колбочки. Там неизвестный RDH окисляет 11-цис-ретинол с образованием 11-цис-ретиноля, который затем связывается с опсином,

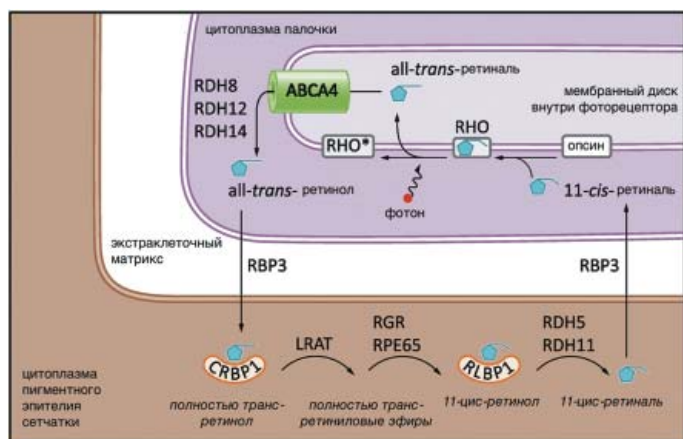


Рис. 5. Канонический зрительный цикл в палочках — более детальное изображение прямоугольной области с номером 4 на рисунке 1
Fig. 5. Canonical visual cycle in rods — a more detailed image of the rectangular region with number 4 in Fig. 1

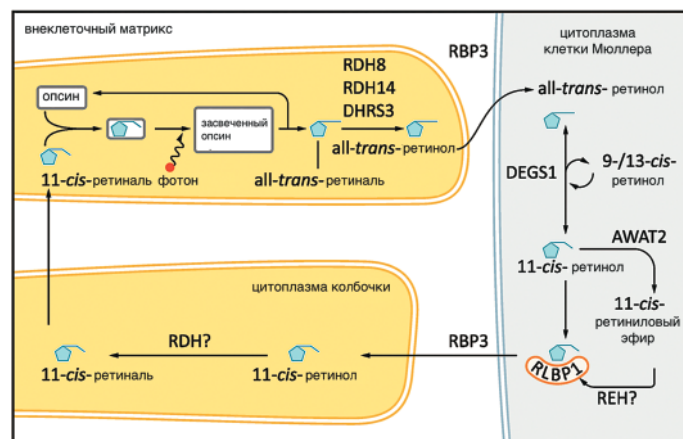


Рис. 6. Неканонический зрительный цикл в колбочках — более детальное изображение прямоугольной области с номером 5 на рисунке 1
Fig. 6. Non-canonical visual cycle in cones - a more detailed image of the rectangular area with number 5 in Fig. 1

образуя новую молекулу пигмента. Эта конечная реакция окисления может происходить в наружных сегментах колбочек, но не в наружных сегментах палочек, таким образом, неканонический зрительный цикл специфичен для клеток колбочек [55, 56].

Интерфоторецепторное пространство, или матрикс (также употребляется межфоторецепторный матрикс), заполняет субретинальное пространство, которое простирается от наружной пограничной мембраны (т. е. от базальных концов клеток Мюллера) до апикальной поверхности РПЭ. Внутренний и внешний сегменты фоторецепторных клеток также встроены в это пространство [57]. В течение многих лет считалось, что межфоторецепторный матрикс просто обеспечивает поддержку ткани сетчатки без каких-либо других важных функций.

Однако теперь известно, что межфоторецепторный матрикс играет важную роль во многих ключевых процессах, включая: 1) метаболизм сетчатки и ретиноидов; 2) адгезию сетчатки к РПЭ [58–60]; 3) межклеточную коммуникацию с точки зрения выделения наружного сегмента и фагоцитоза с помощью РПЭ; 4) матричный метаболизм; 5) выравнивание и пространственную ориентацию фоторецепторов; 6) синтез ростовых факторов и 7) регуляцию транспорта кислорода и питательных веществ к фоторецепторным клеткам. Кроме того, межклеточный матрикс может также играть ключевую роль в образовании клинической картины прогрессирующей дегенерации сетчатки.

Межфоторецепторный матрикс состоит из белков и углеводов, которые секретируются фоторецепторами и клетками РПЭ. Основными компонентами этого матрикса являются протеогликаны, гиалуроновая кислота, волокна коллагена, эластина и другие белки, такие как фибронектин, фибриллин, ламинины и фибулины. Полимеры гиалуроновой кислоты образуют очень большие (100–10000 кДа) полисахариды, которые соединяются, образуя трехмерную ячеистую сеть [57]. Эта сеть связана с клетками Мюллера через CD44 и с РПЭ через белки, содержащие участки связывания типа RHAMM (рецептор подвижности, опосредуемой гиалуроновой кислотой).

Кроме того, другие компоненты внеклеточного матрикса, такие как SPACR, SPACRCAN, фактор, полученный из пигментного эпителия (PEDF), и IRBP, также содержат RHAMM-связывающие мотивы и также связаны с сетью гиалуроновой кислоты [57].

Три гена (*IMPG2*, *RBP3* и *EYS*), связанных с несиндромальным ПР, кодируют белки, которые связываются с сетью гиалуроновой кислоты [61–64].

SPACRCAN (кодируется геном *IMPG2*) представляет собой протеогликан, который связывает как гиалуроновую кислоту, так и сульфат хондроитина и играет несколько функциональных ролей, включая организацию межфоторецепторного матрикса и регулирование роста и поддержания наружного сегмента фоторецептора.

RBP (кодируемый геном *RBP3*) является основным растворимым белком в межфоторецепторном матриксе (рис. 7) и, как обсуждалось выше, играет роль в зрительном цикле. У человека ген *EYS* кодирует человеческий ортолог белка закрытых глаз *Drosophila* и является одним из самых больших генов, экспрессируемых в сетчатке (помимо гена *USH2A*). Полученный белок содержит несколько сайтов для присоединения гликозаминогликанов боковых цепей; у дрозофилы этот белок является внеклеточным белком. Высокая степень гомологии между ортологами человека и дрозофилы предполагает, что человеческий белок также функционирует во внеклеточном матриксе.

У людей, однако, этот белок, который имеет четыре изоформы, может локализоваться в субклеточных отсеках в цитоплазме и в аксоном соединительной реснички. Более того, удаление экспрессии *EYS* у рыбок данио вызывает неправильную локализацию белков наружного сегмента фоторецепторов, что указывает на функциональную роль также в цилиарном транспорте. Кроме того, посттрансляционные модификации этого белка могут позволить ему нацеливаться на определенные места и проявлять большую аффинность.

Белок RP1 также содержит мотивы, связывающие гиалуроновую кислоту, и может взаимодействовать с каркасом гиалуроновой кислоты, если он связывается с плазматической мембраной фоторецептора [57, 65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре мы представили данные клинических характеристик ПР в целом, а также специфических особенностей генетически определенных подтипов ПР. Эта информация может помочь врачу-клиницисту определить клинический тип ПР и лучше прогнозировать течение заболевания, в конечном итоге предоставляя пациенту максимально возможную информацию относительно прогноза. Кроме того, в обзоре обсуждены основные пути, влияющие на прогрессирование ПР, а также расположение и функцию вовлеченных белков, тем самым выявлено высокое генетическое и клиническое сходство между ПР и другими НДС, включая болезнь Штаргардта и дистрофию колбочек. В совокупности эти нарушения представляют собой группу дистрофий сетчатки со значительным клиническим и генетическим перекрытием фенотипов. Наше быстрорастущее знание затронутых биологических путей дает возможность сфокусироваться на отдельных генетических подтипах ПР. Эти результаты параллельно с другими стратегиями лечения, изучающими применение геной и клеточной терапии, имплантации сетчатки или трансплантации с учетом природы генетического дефекта, молекулярного патогенеза и степени дегенерации, будут определять, какой индивидуальный терапевтический метод наиболее подойдет для пациента с ПР.

Литература/References

1. Pagon R.A., Retinitis pigmentosa. Surv. Ophthalmol. 1988; 33: 137–77.
2. Na K.H., Kim H.J., Kim K.H., et al. Prevalence, age at diagnosis, mortality and cause of death in retinitis pigmentosa in Korea — a nationwide population-based study. Am. J. Ophthalmol. 2017; 176: 157–65. doi: 10.1016/j.ajo.2017.01.014.

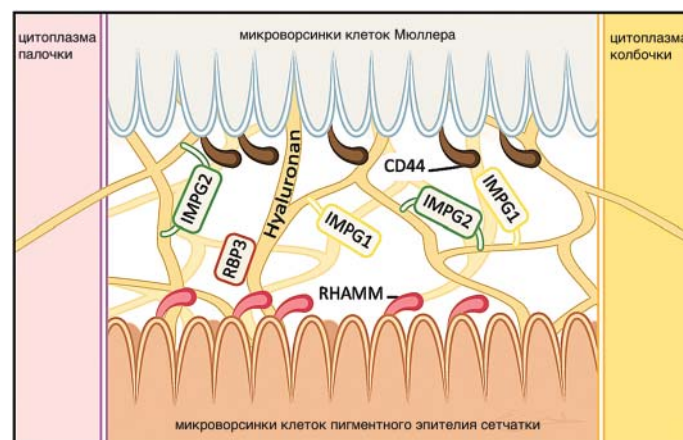


Рис. 7. Схематичное отображение интерфоторецепторного матрикса — более детальное изображение прямоугольной области с номером 6 на рисунке 1

Fig. 7. Schematic representation of the interphotoreceptor matrix — a more detailed image of the rectangular region with number 6 in Fig. 1

3. Nangia V., Jonas J.B., Khare A., et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90 (8): e649–50. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02396.x
4. Donders F. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1857; 3: 139–65.
5. Ovelgün R.F. Nyctalopia haereditaria. *Acta physico-medica Academiae Caesarea Leopoldino-Carolinae (Norimbergae)*. 1744; 7: 76–7.
6. Schon M. Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen Auges. Hamburg, West Germany; 1828.
7. Von Ammon F.A. Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges. 1838.
8. Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*. 1990; 343: 364–6.
9. Padnick-Silver L., Kang Derwent J.J., Giuliano E., et al. Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 3683–9.
10. Шамшинова А.М. Пигментный ретинит или тапеторетинальная абнотрофия. В кн.: Шамшинова А.М., ред. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва: Медицина; 2001: 134–51. [Shamshinova A.M. Retinitis pigmentosa, or tapetoretinal abiotrophy. In: Shamshinova A.M., ed. Hereditary and congenital retinal diseases. Moscow: Meditsina; 2001: 134–51 (In Russian)].
11. Шамшинова А.М., Зольникова И.В. Молекулярные основы наследственных дегенераций сетчатки. *Медицинская генетика*. 2004; 4: 160–9. [Shamshinova A.M., Zolnikova I.V. Molecular basis of hereditary retinal diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2004; 4: 160–9 (in Russian)].
12. Зольникова И.В. Современные электрофизиологические и психофизические методы диагностики при дистрофиях сетчатки (обзор литературы). *Офтальмохирургия и терапия*. 2004; 2: 30–40. [Zolnikova I.V. Up-to-date electrophysiological and psychophysical diagnostic methods of retinal dystrophies (literature review). *Oftal'mokhirurgiya i terapiya*. 2004; 2: 30–40 (in Russian)].
13. Зольникова И.В. Мультифокальная и хроматическая макулярная электро-ретинограмма в диагностике пигментного ретинита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16 (3): 171–4. [Zolnikova I.V. Multifocal and chromatic macular electroretinogram in the diagnostics of retinitis pigmentosa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 16 (3): 171–4 (in Russian)].
14. Зольникова И.В., Демченкова О.Н., Рогатина Е.В. и др. Биоэлектрическая активность макулярной области сетчатки и световая чувствительность при пигментном ретините с атрофической макулопатией и кистозным макулярным отеком. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 1: 12–8. [Zolnikova I.V., Demchenkova O.N., Rogatina E.V., et al. Bioelectric activity of the macula and light sensitivity in retinitis pigmentosa with foveal atrophy and cystoid macular oedema. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 1: 12–8 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-12-18>]
15. Зольникова И.В., Иванова М.Е., Стрельников В.В. и др. Фенотипическая вариативность клинико-функциональных проявлений синдрома Ашера 2А типа (USH2A) с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7 (2): 83–9. [Zolnikova I.V., Ivanova M.E., Strelnikov V.V., et al. Variability of clinical and functional manifestations of the phenotype of Usher syndrome of 2A type (USH2A) with molecular and genetic verification of the diagnosis. *Russian Ophthalmological Journal*. 2014; 7 (2): 83–9 (in Russian)].
16. Zolnikova I.V., Strelnikov V.V., Skvortsova N.A., et al. Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60 (2): 140–7. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002
17. Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Gorgisheli K.V., et al. Novel frameshift mutation in NYX gene in a Russian family with complete congenital stationary night blindness. *Ophthalmic Genetics*. 2019; 40 (6): 558–63. doi: 10.1080/13816810.2019.1698617
18. Ivanova M.E., Atarshchikov D.S., Pomerantseva E.A., et al. Whole exome sequencing reveals novel EYS mutations in Russian patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61 (7): 556. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2769632>
19. Demchinsky A.M., Shaimov T.B., Goranskaya D.N., et al. The first deaf-blind patient in Russia with Argus II retinal prosthesis system: what he sees and why. *Journal of Neural Engineering*. 2019; 16 (2): 025002. doi: 10.1088/1741-2552/aaf676
20. Cohen A.I. The fine structure of the extrafoveal receptors of the Rhesus monkey. *Exp. Eye Res.* 1961; 1: 128–36.
21. Sjostrand F.S. The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope. *J. Cell Comp. Physiol.* 1953; 42: 15–44.
22. Goldberg N.R., Greenberg J.P., Laud K., et al. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina*. 2013; 33: 1871–6.
23. Ding J.D., Salinas R.Y., Arshavsky V.Y. Discs of mammalian rod photoreceptors form through the membrane evagination mechanism. *J. Cell Biol.* 2015; 211: 495–502.
24. Saishin Y., Ishikawa R., Ugawa S., et al. Retinal fascine: functional nature, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 2087–95.
25. Tubb B.E., Bardien-Kruger S., Kashork C.D., et al. Characterization of human retinal fascin gene (FSCN2) at 17q25: close physical linkage of fascin and cytoplasmic actin genes. *Genomics* 2000; 65: 146–56.
26. Edrington T.C., Lapointe R., Yeagle P.L., et al. Peripherin-2: an intracellular analogy to viral fusion proteins. *Biochemistry*. 2007; 46: 3605–13.
27. Salinas R.Y., Pearing J.N., Ding J.D., et al. Photoreceptor discs form through peripherin-dependent suppression of ciliary ectosome release. *J. Cell Biol.* 2017; 216: 1489–99.
28. Fetter R.D., Corless J.M. Morphological components associated with frog cone outer segment disc margins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 646–57.
29. Yang Z., Chen Y., Lillo C. et al. Mutant prominin 1 found in patients with macular degeneration disrupts photoreceptor disk morphogenesis in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2908–16.
30. Liu Q., Lyubarsky A., Skalet J.H., et al. RP1 is required for the correct stacking of outer segment discs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 4171–83.
31. Yamashita T., Liu J., Gao J., et al. Essential and synergistic roles of RP1 and RP1L1 in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa. *J. Neurosci.* 2009; 29: 9748–60.
32. Satir P., Christensen S.T. Structure and function of mammalian cilia. *Histochem. Cell Biol.* 2008; 129: 687–93.
33. Berbari N.F., O'Connor A.K., Haycraft C.J., et al. The primary cilium as a complex signaling center. *Curr. Biol.* 2009; 19: R526–35.
34. Berson E.L. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int. Ophthalmol.* 1981; 4: 7–22.
35. Singla V., Reiter J.F. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*. 2006; 313 (80): 629–33.
36. Reiter J.F., Leroux M.R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18 (9): 533–47. doi: 10.1038/nrm.2017.60
37. Roepman R., Wolfrum U. Protein Networks and Complexes in Photoreceptor Cilia. In: Bertrand E., Faupel M., eds. *Subcellular Proteomics. Subcellular Biochemistry*. Springer, Dordrecht. 2007; 43: 209–25. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5943-8_10
38. Taschner M., Bhogaraju S., Lorentzen E. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis. *Differentiation*. 2012 Feb; 83 (2): S12–22. doi: 10.1016/j.diff.2011.11.001
39. Estrada-Cuzcano A., Roepman R., Cremers F.P., et al. Non-syndromic retinal ciliopathies: translating gene discovery into therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2012 Oct 15; 21(R1): R111–24. doi: 10.1093/hmg/ddc298
40. Sokolov M., Lyubarsky A.L., Strissel K.J., et al. Massive light-driven translocation of transducin between the two major compartments of rod cells: a novel mechanism of light adaptation. *Neuron*. 2002; 34: 95–106. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00636-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00636-0)
41. Testa F., Rossi S., Colucci R., et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2014 Jul; 98 (7): 946–50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304082
42. Murphy D., Singh R., Kollandaivelu S., et al. Alternative splicing shapes the phenotype of a mutation in BBS8 to cause nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Mol. Cell Biol.* 2015; 35: 1860–70.
43. Pretorius P.R., Aldahmesh M.A., Alkuray F.S., et al. Functional analysis of BBS3 A89V that results in non-syndromic retinal degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (8): 1625–32. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr039>
44. Riazuddin S.A., Iqbal M., Wang Y., et al. A splice-site mutation in a retina-specific exon of BBS8 causes nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (5): 805–12. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.001
45. Emmer B.T., Maric D., Engman D.M. Molecular mechanisms of protein and lipid targeting to ciliary membranes. *J. Cell Sci.* 2010 Feb 15; 123 (Pt 4): 529–36. doi: 10.1242/jcs.062968
46. Takao D., Verhey K.J. Gated entry into the ciliary compartment. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016 Jan; 73 (1): 119–27. doi: 10.1007/s00018-015-2058-0
47. Megaw R.D., Soares D.C., Wright A.F. RPR: Its role in photoreceptor physiology, human disease, and future therapies. *Exp. Eye Res.* 2015 Sep; 138: 32–41. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.007
48. Eblimit A., Nguyen T.M., Chen Y., et al. Spata7 is a retinal ciliopathy gene critical for correct RPR1 localization and protein trafficking in the retina. *Hum. Mol. Genet.* 2015 Mar 15; 24 (6): 1584–601. doi: 10.1093/hmg/ddu573
49. Gurevich V.V., Gurevich E.V., Cleghorn W.M. Arrestins as multi-functional signaling adaptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (186): 15–37. doi: 10.1007/978-3-540-72843-6_2
50. Krispel C.M., Chen D., Melling N., et al. RGS expression rate-limits recovery of rod photoresponses. 2006 Aug 17; 51 (4): 409–16. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.010
51. Haeseleer F., Sokal I., Li N., et al. Molecular characterization of a third member of the guanylyl cyclase-activating protein subfamily. *J. Biol. Chem.* 1999 Mar 5; 274 (10): 6526–35. doi: 10.1074/jbc.274.10.6526
52. Tachibanaki S., Arinobu D., Shimauchi-Matsukawa Y., et al. Highly effective

- phosphorylation by G protein-coupled receptor kinase 7 of light-activated visual pigment in cones. PNAS. June 28, 2005; 102 (26): 9329–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501875102>
53. Tang P.H., Kono M., Koutalos Y., et al. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. Prog. Retin. Eye Res. 2013 Jan; 32: 48–63. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.09.002
 54. Kaylor J.J., Cook J.D., Makshantoff J., et al. Identification of the 11-cis-specific retinyl-ester synthase in retinal Muller cells as multifunctional O-acyltransferase (MFAT). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014 May 20; 111 (20): 7302–7. doi: 10.1073/pnas.1319142111
 55. Stecher H., Gelb M.H., Saari J.C., et al. Preferential release of 11-cis-retinol from retinal pigment epithelial cells in the presence of cellular retinaldehyde-binding protein. J. Biol. Chem. 1999 Mar 26; 274 (13): 8577–85. doi: 10.1074/jbc.274.13.8577
 56. Saari J.C., Nawrot M., Stenkamp R.E., et al. Release of 11-cis-retinal from cellular retinaldehyde-binding protein by acidic lipids. Mol. Vis. 2009; 15: 844–54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672148/>
 57. Hollyfield J.G. Hyaluronan and the functional organization of the interphotoreceptor matrix. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40: 2767–9. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2199826>
 58. Hageman G.S., Marmor M.F., Yao X.Y., et al. The interphotoreceptor matrix mediates primate retinal adhesion. Arch. Ophthalmol. 1995; 113 (5): 655–60. doi:10.1001/archophth.1995.01100050123041
 59. Marmor M.F., Yao X.Y., Hageman G.S., et al. Retinal adhesiveness in surgically enucleated human eyes. Retina. 1994; 14 (2): 181–6. doi: 10.1097/00006982-199414020-00014
 60. Ishikawa M., Sawada Y., Yoshitomi T., et al. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. Exp. Eye Res. 2015 Apr; 133: 3–18. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.017
 61. Collin R.W., Littink K.W., Klevering B.J., et al. Identification of a 2 Mb human ortholog of Drosophila eyes shut/spacemaker that is mutated in patients with retinitis pigmentosa. Am. J. Hum. Genet. 2008; 83: 594–603.
 62. den Hollander A.I., McGee T.L., Ziviello C., et al. A homozygous missense mutation in the IRBP gene (RBP3) associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009 Apr; 50 (4): 1864–72. doi: 10.1167/iovs.08-2497
 63. Littink K.W., van den Born L.I., Koenekoop R.K., et al. Mutations in the EYS gene account for approximately 5 % of autosomal recessive retinitis pigmentosa and cause a fairly homogeneous phenotype. Ophthalmology. 2010 Oct; 117 (10): 2026–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.040
 64. van Huet R.A., Collin R.W., Siemiatkowska A.M., et al. IMPG2-associated retinitis pigmentosa displays relatively early macular involvement. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. June 2014; 55: 3939–53. doi:https://doi.org/10.1167/iovs.14-14129
 65. Alfano G., Kruczek P.M., Shah A.Z., et al. EYS is a protein associated with the ciliary axoneme in rods and cones. PLoS One 2016; 11 (1): e0166397 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112921/>

Вклад авторов в работу: М.Е. Винер — написание обзора; Д.С. Атаршиков, В.В. Кадышев, И.В. Зольникова, М.А. Демчинский, Д. Барх, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси — сбор литературы и корректирование текста обзора.

Authors' contribution: M.E. Weener — writing the review; D.S. Atarshchikov, V.V. Kadyshchev, I.V. Zolnikova, A.M. Demchinsky, D. Barh, L.M. Balashova, J.M. Salmasi — literature data collection and final editing of the text.

Поступила: 09.02.2020

Переработана: 01.03.2020

Принята к печати: 06.04.2020

Originally received: 09.02.2020

Final revision: 01.03.2020

Accepted: 06.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ООО «Офтальмик», Ленинградский проспект, 47/3-3, Москва, 125167, Россия

Марианна Евгеньевна Винер — канд. мед. наук, руководитель Центральной клинической больницы управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

Дмитрий Сергеевич Атаршиков — канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБНУ «Медико-генетической научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, генетик

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

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник АНО «Лаборатория "Сенсор-Тех"», Павелецкая наб., д. 2, стр. 3, 115114, Москва, Россия

Андрей Михайлович Демчинский — канд. мед. наук, руководитель медицинских проектов

Институт интегральной оптики и прикладной биотехнологии (ИОАВ), Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, Индия

Дебмала Барх — д-р биол. наук, руководитель Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», 119034, Москва, Россия, ул. Пречистенка, 29/14

Лариса Маратовна Балашова — докт. мед. наук, руководитель ФГАОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

Жеан Мустафавич Салмаси — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Для контактов: Марианна Евгеньевна Винер, info@oftalmic.ru

Офтальмик LLC, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

Marianna E. Weener — Cand. of Med. Sci., head Central Clinical Hospital under President Affairs, 15, Marshala Timoshenko st., Moscow, 121359, Russia

Dmitry S. Atarshchikov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., ophthalmogeneticist Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases of Russian Ministry of Health, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist, senior research assistant

Autonomous nonprofit organization "Scientific and industrial laboratory "Sensor technology for deafblind", 2, build. 3, Paveletskaya nab., Moscow, 115114, Russia

Andrey M. Demchinsky — Cand. of Med. Sci., chief of medical projects Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ), 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, India

Debmalya Barh — PhD, head International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117513, Russia

Jean M. Salmasi — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair

Contact information: Marianna E. Weener, info@oftalmic.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-89-95>



Препериметрическая глаукома

Н.А. Бакунина¹✉, Е.Ю. Опенкова², И.В. Шапошникова³, Л.М. Габдрахманов⁴, А.В. Куроедов^{5, 6}, А.В. Селезнев⁷, А.Е. Заргарян⁸

¹ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

² МАУЗ ОЗП ГКБ № 8, ул. Горького, д. 28, Челябинск, 454071, Россия

³ ООО «ОЦ "Хорошее зрение"», ул. Рукавишникова, д. 20, Кемерово, 650000, Россия

⁴ ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, д. 158, Самара, 443068, Россия

⁵ ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

⁶ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава РФ, Шереметевский просп., д. 8, Иваново, 153012, Россия

⁸ Офтальмологическая клиника «Доктор Глазов», ул. Пролетарская, д. 7, Балашиха, 143980, Россия

В последнее время в офтальмологической литературе встречается много информации, касающейся вопросов диагностики препериметрической глаукомы (ППГ), однако алгоритмы выявления первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) на данном этапе болезни еще не разработаны и нет единого мнения о том, какие же параметры и методы рекомендуется использовать. В предлагаемом обзоре обобщены имеющиеся в литературе сведения о диагностике ППГ и выделены основные параметры, на которые следует обращать внимание при обследовании пациентов с ПОУГ на ранней допериметрической стадии.

Ключевые слова: препериметрическая глаукома; оптическая когерентная томография; периметрия; комплекс ганглиозных клеток сетчатки; слой нервных волокон сетчатки; внутренний плексиформный слой

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бакунина Н.А., Опенкова Е.Ю., Шапошникова И.В., Габдрахманов Л.М., Куроедов А.В., Селезнев А.В., Заргарян А.Е. Препериметрическая глаукома. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 89-95. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-89-95>

Preperimetric glaucoma

Natalia A. Bakunina¹✉, Elena Y. Openkova², Irina V. Shaposhnikova³, Lenar M. Gabdrakhmanov⁴, Alexandr V. Kuroyedov^{5, 6}, Aleksei V. Seleznev⁷, Hasmik Y. Zargaryan⁸

¹ N.I. Pirogov City clinical hospital N 1, 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russia

² Municipal Autonomous health institution "City Clinical Hospital N 8", 28, Gor'kogo St., Chelyabinsk, 454071, Russia

³ Good Vision Center, 20, Rukavishnikova St., Kemerovo, 650000, Russia

⁴ Samara T.I. Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmological Hospital, 158, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

⁵ Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, Bolshaya, Olen'ya St., 107014, Moscow, Russia

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

⁷ State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Prospekt., 153012, Ivanovo, Russia

⁸ Doctor Glazov Ophthalmology Clinic, 7, Proletarskaya St., 143980, Balashikha, Russia
nata-oko@mail.ru

Recently, much literature data is available on the issue of diagnosis of preperimetric glaucoma (PPG), but no recognized algorithms of detecting primary open-angle glaucoma (POAG) at this stage have been developed, and there is no general opinion as to what parameters and techniques should be used. The review offers a generalization of the literature data on PPG diagnosing and specifies the main parameters that should be taken into account in testing POAG patients at the early preperimetric stage. As is known, the diagnosis of glaucoma is based

on detectable changes in the optic nerve head and visual field, but the onset of the disease occurs long before the above changes. Currently, the approach shifts towards early OCT diagnosis of glaucoma. Cohort studies show that structural disorders are detected 5–12 years earlier than functional ones in 17–60 % patients with POAG.

Keywords: preperimetric glaucoma; optical coherence tomography; perimetry; retinal ganglion cell complex; retinal nerve fiber layer; internal plexiform layer

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: Bakunina N.A., Openkova E.Y., Shaposhnikova I.V., Gabdrakhmanov L.M., Kuroyedov A.V., Seleznev A.V., Zargaryan H.Y. Preperimetric glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 89–95 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-89-95>

Основными причинами повышения показателя заболеваемости первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) являются ее бессимптомное течение и сложность диагностики на начальных стадиях [1]. В связи с этим актуальной остается проблема выявления ранних признаков ПОУГ, предшествующих развитию выраженной глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Долгое время золотым стандартом диагностики глаукомы считалась стандартная автоматизированная периметрия (САП) — Humphrey Field Analyser (HFA) [2]. В связи с этим, как правило, ПОУГ выявляют только при характерном изменении поля зрения (ПЗ). В настоящее время с помощью новейшего оборудования, такого как оптический когерентный томограф (ОКТ) и сканирующий лазерный поляриметр, ранние структурные изменения диска зрительного нерва (ДЗН) при ПОУГ возможно обнаружить еще до ухудшения ПЗ.

Когортные исследования показывают, что у 17–60 % пациентов с ПОУГ структурные нарушения (повреждения ганглиозных клеток сетчатки, ГКС) обнаруживаются на 5–12 лет раньше, чем функциональные (характерные для глаукомы дефекты ПЗ) [3, 4]. Поэтому большая часть пациентов с периметрической глаукомой (ППГ) в течение многих лет ошибочно остается в группе «подозрение на глаукому» [5]. F. Daga и соавт. [6] считают, что выявление ППГ является значимым фактором в предупреждении развития ПОУГ, что обуславливает повышенный интерес исследователей к изучению предикторов ППГ [4, 7, 8].

Термином ППГ обозначают глаукому, при которой имеются структурные нарушения ДЗН или изменения ПЗ, выявляемые с помощью коротковолновой сине-желтой автоматической периметрии (SWAP, Short Wavelength Automated Perimetry) или периметрии с удвоенной частотой (FDT, frequency doubling technology perimetry), в то время как показатели обычных методов периметрии (HFA, Octopus) остаются нормальными [9]. При этом могут наблюдаться изолированные нарушения на FDT без изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), изменение СНВС без поражения ГКС или определяемые на ОКТ изменения СНВС и ГКС без нарушения в ПЗ [10]. Известно также, что структурные морфометрические изменения ДЗН нередко обнаруживаются до выявления функциональных глаукомных изменений с помощью периметрического теста с ахроматическим стимулом [11].

ЦЕЛЮ настоящего обзора явилось обобщение современных данных об основных параметрах диагностики ППГ.

J. Liebmann [12], J. Moreno-Monta и соавт. [13] подчеркивают важность перехода к новой парадигме, которая оставляет периметрию только для пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, а ОКТ — для всех обследуемых с подозрением на глаукому, с офтальмогипертензией и с уже установленным диагнозом глаукомы. К примеру, V. Begum и

соавт. [14] с помощью ОКТ высокого разрешения (Cirrus HD-OCT, Zeiss) не обнаружили разницы в толщине комплекса ГКС у пациентов с ППГ и лиц группы сравнения, тогда как параметры ДЗН и толщина перипапиллярного СНВС во всех секторах достоверно отличались ($p < 0,001$).

Структурные изменения при ППГ происходят в ДЗН, в слое ГКС и СНВС. К характерным структурным изменениям ДЗН при ППГ относят: патологическое отклонение от нормы пропорций нейроретинального пояса (НРП, ОКТ-параметр rim volume), глаукомную экскавацию ДЗН (Э/ДЗН), перипапиллярную атрофию СНВС, клиновидные дефекты в СНВС, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН. Н.И. Курышева и соавт. [4] к параметрам, которые необходимо исследовать при диспансерном наблюдении за больными глаукомой, относят: среднюю толщину СНВС и перипапиллярной хориоидеи, периметрический индекс PSD (pattern standart deviation), корнеальный гистерезис и диастолическую скорость кровотока в медиальных задних коротких цилиарных артериях.

В работе, проведенной J. Moreno-Monta и соавт. [13], продемонстрировано, что у пациентов с ППГ наблюдаются единичные (16,6 %) патологические изменения комплекса ГКС в макуле и толщине перипапиллярного СНВС. При этом диагноз ППГ был установлен на основании характерных изменений ДЗН (отклонение от нормы пропорций НРП, глаукомная экскавация ДЗН, перипапиллярная атрофия и геморрагии по краю ДЗН) и СНВС (клиновидные дефекты, примыкающие к краю ДЗН). Морфометрические обследования подтверждали указанные структурные изменения. При этом результаты САП соответствовали нормальным.

A. Kara-José и соавт. оценивали диагностическую точность шкалы вероятности повреждения ДЗН (DDLs) у больных ПОУГ. DDLs основана на измерении радиальной ширины НРП в наиболее тонкой ее части. DDLs показала сильную корреляцию с вертикальным ($r = 0,79$) и горизонтальным ($r = 0,74$) отношением Э/ДЗН. Клиническая оценка ДЗН с использованием системы DDLs и отношения Э/ДЗН продемонстрировала высокую точность в различении глаукомных и здоровых глаз [15].

Другими авторами показана значимость диаметра ДЗН. По данным Гейдельберской ретинотомографии (HRT, Heidelberg retinotomography) и ОКТ статистически достоверное различие всех параметров диска и перипапиллярной сетчатки в группе лиц с ДЗН средней величины может обеспечить выявление ПОУГ на ранних стадиях [8]. В группе пациентов с большими ДЗН только параметры перипапиллярной сетчатки показали статистически достоверное отличие от нормальных глаз по данным обоих методов исследования.

A. Miljkovic и соавт. [16] исследовали толщину СНВС у больных с ПОУГ и ППГ. Самые высокие показатели

СНВС выявлены в верхнем квадранте в контрольной группе ($124,37 \pm 17,88 \mu\text{m}$), а самые низкие — в височном квадранте в группе с развитой стадией ПОУГ ($46,50 \pm 10,85 \mu\text{m}$), что и следовало ожидать. Средняя толщина СНВС была статистически значимо ниже у пациентов с ППГ, чем у здоровых лиц ($83,65 \pm 9,24$ и $105,57 \pm 11,34 \mu\text{m}$ соответственно). Выявлена прямая корреляция между стадией ПОУГ и толщиной СНВС.

Исследование, проведенное Т. Aydogan К. и соавт. [17] с использованием метода спектральной ОКТ (SD-ОКТ, Spectral domain OCT), показало, что наиболее значимыми параметрами для ППГ являлись толщина СНВС и объем НРП, а ценность показателей толщины СНВС и комплекса ГКС увеличивается при прогрессировании заболевания.

Отмечены преимущества исследований параметров макулы для диагностики ППГ [18–25]. Обнаружено, что толщина комплекса ГКС имела большее значение для мониторинга заболевания, в то время как для ранней диагностики наиболее ценным оказалось определение толщины СНВС [19]. К подобным выводам пришли также S. Kaushik и соавт. [20].

Вместе с тем К. Kim и соавт. [21] показали, что параметры комплекса ГКС у пациентов с разными стадиями ПОУГ имеют большее значение при прогрессировании заболевания, чем показатель СНВС.

По мнению Y. Kita и соавт. [24], G. Cennamo и соавт. [25], показатель комплекса ГКС в макулярной зоне (мГКС) является ранним и точным критерием структурного повреждения и прогрессирования глаукомы. При сравнении толщины мГКС и перипапиллярного СНВС авторы пришли к выводу, что для раннего выявления глаукомы последний показатель является менее ценным, так как более 30 % ГКС расположены в области макулы [24, 25].

М. Kim и соавт. [26] продемонстрировали, что диагностическая ценность толщины слоя ГКС с внутренним плексиформным слоем — GCIPL (Ganglion cell and inner plexiform layer) у пациентов с ППГ сопоставима с перипапиллярной толщиной СНВС, причем на чувствительность параметра GCIPL существенное влияние оказывал внутренний угол направленности дефектов СНВС. Так, если височная граница дефекта СНВС находится далеко от фовеальной зоны, чувствительность макулярной карты GCIPL будет низкой. Если височная граница дефекта СНВС близка к фовеа, параметры макулярного GCIPL более чувствительны, чем параметры СНВС [26]. М. Sung и соавт. [27] подтвердили высокую диагностическую достоверность алгоритма карты отклонения толщины макулярного слоя GCIPL для дифференцирования ППГ или начальной ПОУГ и здоровых глаз.

Х. Zhang и соавт. [28] отмечают, что информативность оценки СНВС снижается при прогрессировании ПОУГ, а оценка ГКС остается чувствительным детектором продвижения глаукомы от ранних до поздних стадий. Сравнение эффективности методов ОКТ и САП в выявлении прогрессирования ПОУГ показало, что по ОКТ прогрессирование глаукомного процесса было верифицировано значительно чаще ($p < 0,001$), чем выявление прогрессии по данным периметрии. Скорость истончения СНВС резко замедлилась при прогрессировании ПОУГ, но частота истончения ГКС оставалась относительно стабильной и позволяла хорошо выявлять прогрессирование даже на поздней стадии заболевания [28].

У пациентов с ППГ S. Dubey и соавт. [29] обнаружили выраженное истончение слоя ГКС, а также связь между потерей ГКС и потерей СНВС при ППГ. Эти результаты свидетельствуют о возможности выявления ранних глаукоматозных повреждений при сопоставлении протокола СНВС с протоколом комплекса ГКС на RTVue (Optovue, США).

Б. Ангелов и К. Петрова [30] также обнаружили высокую чувствительность и специфичность (выше 90 %) параметров карты ГКС, что свидетельствует об их особой точности при диагностике ПОУГ. Максимальную диагностическую значимость в группе ППГ имел индекс глобальной потери объема (GLV) (0,981), а самую низкую — толщина комплекса ГКС в верхней части (Sup. GCC). Диагностическая точность анализируемых показателей в случае ППГ выше, чем при офтальмогипертензии (ОГ) [31].

С помощью SD-ОКТ макулярной области Е. Kim и соавт. [32] оценивали толщину СНВС, комплекс ГКС внутреннего плексиформного слоя (IPL, inner plexiform layer) и слой ГКС с GCIPL, сравнивали структурно-функциональные особенности этих четырех параметров у больных ПОУГ с помощью САП (поле 24–2). Выявлено, что толщина IPL в значительной степени связана со стадией глаукомы. Анализ внутреннего слоя сетчатки, включая IPL в макулярной области, представляет ценность для ранней диагностики ПОУГ [32]. К подобным выводам пришли также Н. Moon и соавт. [33], которые около 4 лет наблюдали за пациентами с ППГ и ПОУГ. Исследователи полагают, что последовательное изучение GCIPL играет важную роль в ранней диагностике, а также оценке прогрессирования ПОУГ.

По мнению Т. Rolle и соавт. [34], анализ ГКС, проведенный с помощью RTVue-100, может использоваться в качестве достоверного метода ранней диагностики, определяющего нейронные потери при глаукоме.

Спектральная ОКТ с модулем улучшенной глубины изображения (EDI-SDOCT) позволяет проводить анализ решетчатой пластинки склеры (РПС) и оценивать ее в трех измерениях. С помощью данного метода выполнено исследование 112 глаз пациентов с ППГ, имеющих нормальную толщину перипапиллярного СНВС. При этом изучалась ширина неврального ободка по горизонтали — ВМО-HRW (Bruch's membrane opening — horizontal rim width), минимальная ширина невального ободка по горизонтали — ВМО-MRW (Bruch's membrane opening — minimum rim width), определялась форма склерального канала, исследовалась макулярная область сетчатки, изучалось количество клеток пигментного эпителия [35, 36]. Авторы данных работ относят характерную форму склерального канала (U-образную), уменьшение количества клеток пигментного эпителия и показатель ВМО-MRW к важным параметрам, которые можно успешно использовать в диагностике ППГ. Исследование схожих параметров встречается и в работе J. Gmeiner и соавт. [37]. Особо отмечена важность показателей толщины СНВС и минимального расстояния между мембраной Бруха и внутренней пограничной мембраной в диагностике ППГ. Так, у пациентов с ППГ выявлено истончение СНВС, особенно в нижненосовом сегменте, и уменьшение показателя ВМО-MRW, преимущественно в верхних и нижних секторах [37].

С помощью широкоформатной ОКТ (SS-ОКТ) Н. Akil и соавт. [38] оценивали толщину сосудистой оболочки и определяли связь данного параметра с толщиной СНВС и ГКС у пациентов с ППГ и ПОУГ, а также в здоровых глазах. Установлено, что толщина хориоидеи составляет у пациентов с глаукомой, ППГ и у здоровых лиц $111,7 \pm 41,7$, $127,7 \pm 40,1$ и $120,8 \pm 35,4$ мкм соответственно. Авторы исследования считают, что SS-ОКТ может применяться в качестве дополнительного метода диагностики глаукомы [38].

К. Omodaka и соавт. [39] изучали связь толщины РПС с возрастом, уровнем ВГД, величиной частоты сердечных сокращений, уровнем артериального давления, длиной переднезадней оси глаза, параметрами кровотока в области ДЗН у пациентов с ППГ и ПОУГ. Достоверных различий по

изучаемым параметрам не выявлено. Установлено только значимое уменьшение толщины РПС по мере развития глаукомы. Показатель толщины РПС коррелировал с MD (0,47, $p < 0,001$), со средним СНВС (0,57, $p < 0,001$), с отношением Э/ДЗН (-0,52, $p < 0,001$). Эти параметры авторы считают ценными для оценки тяжести ПОУГ. Кроме этого, с помощью спекл-флоуметрии у пациентов с ППГ выявлено ухудшение кровотока в области ДЗН [39].

W. Lee и соавт. [40] в ходе наблюдений 43 пациентов (43 глаза) с ППГ, которым каждые 6 мес в течение 2 лет проводилась SAP и SS-ОСТ, пришли к выводу, что с помощью карт вероятности SS-ОСТ можно выявить или предположить возможное изменение в ПЗ (САП), а сравнение данных, полученных при SS-ОСТ и САП, способно помочь в диагностике и мониторинге ППГ. Проводили оценку уязвимых точек ПЗ с помощью карт вероятности SS-ОСТ, а также динамику зон со значительным снижением светочувствительности, наблюдаемых в соответствующих поврежденных областях карт вероятности. В 16 (37,2 %) из 43 глаз с ППГ в течение периода наблюдения обнаружились новые изменения в ПЗ в тех областях, где были прогнозированы изменения [40]. Таким образом, структурные изменения, полученные с помощью SS-ОСТ, могут выявлять и прогнозировать изменения ПЗ при ППГ.

Периметрия при препериметрической глаукоме. Известно, что первые отклонения от нормы при периметрической глаукоме можно выявить при проведении SWAP, FDT-периметрии или ахроматической периметрии. Однако A. Sawada и соавт. [41] доказали чувствительность SAP, проведя ретроспективный анализ данных пациентов с установленным диагнозом ППГ и нормальным ВГД в течение 5 лет. Диагноз выставлялся при соответствующих ПОУГ дефектах в ПЗ, которые последовательно повторялись в 3 и более исследованиях. В 54,6 % случаев в ходе наблюдения в ПЗ были выявлены характерные для глаукомы изменения. Кроме этого, у пациентов определялись геморрагии на ДЗН ($p = 0,022$) и повышенное ВГД ($p = 0,039$) до появления дефектов в ПЗ. Показано, что именно повышение ВГД, а не его колебания являются основной причиной появления нарушений в ПЗ.

R. Asaoka и соавт. [42] провели многоцентровое ретроспективное исследование 790 пациентов с ПОУГ или с подозрением на глаукому. Из этих пациентов отобрали 87 глаз с ППГ и сравнили с данными 108 здоровых пациентов. Значения среднего отклонения (MD) и PSD у здоровых людей были значительно больше, чем у пациентов с ППГ. Среднее время перехода к первым глаукоматозным показателям ПЗ пациентов с ППГ составил 271,1 дня.

M. Benova и соавт. [43] для исследования дефектов центрального ПЗ (от 4 до 28 градусов) при ППГ применяли периметрию с использованием микроочек — Rarebit (RBP). Авторы считают этот метод чувствительным (65,2–91,3 % в сравнении со здоровыми глазами) и специфичным (66,7–95,8 %) в плане определения дефектов ПЗ при ППГ в сравнении с САП, кроме того, данный тест выполняется легко и быстро.

В то же время K. Jung и соавт. [44, 45] установили, что ранние изменения в макуле при глаукоме у больных с ППГ и периметрической глаукомой лучше определяются с помощью FDT, чем САП ($p < 0,01$). FDT-периметрия с удвоением частоты основана на оптической иллюзии, заключающейся в том, что черно-белая решетка создает иллюзию наличия вдвое большего числа полос. Все пациенты, имеющие нарушения в ПЗ, выявленные с помощью обоих методов, имели меньшую толщину слоя ГКС, чем пациенты без аномалий

ПЗ ($p < 0,05$). Авторы рекомендуют FDT-10-2-периметрию для ранней диагностики ПОУГ [44, 45].

M. Eura и соавт. [46] проводили оценку связи периметрических тестов с показателями SD-ОСТ — комплекса GCC и IPL у пациентов с ППГ, больных с начальной и развитой стадиями ПОУГ. Проводили 3 САП — 10-2 HFA с SITA-HFA SITA (III), HFA FULL (III) и HFA FULL (I) и 3 специальных исследования ПЗ (10-2 SWAP, 10-2 flicker, 10-2 Humphrey Matrix). SWAP — коротковолновая синезелтая периметрия, позволяет выделить и изолированно оценить функцию так называемых синих колбочек, а также соответствующих им ГКС и вышележащих отделов кониоцеллюлярного зрительного пути. Все 6 тестов показали самую сильную корреляцию с толщиной GCL + IPL в области 5–7 градусов. Таким образом, при исследовании макулярной области у больных глаукомой авторы рекомендуют САП с размером стимула I, а также 10-2 SWAP, 10-2 flicker, 10-2 Humphrey Matrix [46].

H. Kim и соавт. [47] при 6-летнем наблюдении пациентов с впервые установленной ППГ показали, что вероятность появления дефектов ПЗ у пациентов с геморрагиями на ДЗН в 2 раза выше, чем у пациентов без геморрагий (45,4 мес против 73,3 мес), а временной интервал от момента выявления ППГ до появления дефектов в ПЗ у больных, имеющих кровоизлияния на ДЗН, значительно короче. P. Srigam и соавт. [11] изучали чувствительность комбинации функциональных и структурных тестов для выявления ППГ. Все участники прошли полное офтальмологическое обследование, включающее периметрию, SWAP, FDT, а также ОКТ, HRT-3 и цветовую стереоскопическую фотографию ДЗН. Тест с ахроматическим стимулом выявил, как HRT-3, приблизительно 50,6 % глаз с ППГ и был значительно информативнее, чем другие периметрические методы. Комбинация ахроматического паттерна и HRT-3 имела исключительно высокую чувствительность (76,5 %) для ППГ.

Исследование кровотока при ППГ. По данным J. Hwang и соавт. [48], сниженные показатели ретинального кровотока и морфометрических параметров являются независимыми предикторами появления дефектов ПЗ. Причем показатели глазного кровотока в 2 раза более точно позволяли предвидеть функциональные расстройства, чем изменения морфометрических показателей (толщина СНВС и параметры GCC).

Y. Shiga и соавт. [49] оценивали кровотоки в области ДЗН в здоровых глазах, у пациентов с ППГ и с глаукомой псевдонормального давления, используя лазерную спекл-флоуметрию. Выявлено достоверное снижение кровотока в области ДЗН у больных с ППГ ($p = 0,001$). Авторы считают, что данный метод может применяться для мониторинга на ранних стадиях глаукомы. R. Kumar и соавт. [50], используя метод ОКТ-ангиографии SD-ОКТ, выявили значительное нарушение кровотока ($p < 0,001$) в глазах с ППГ по сравнению с контрольной группой в верхнетемпоральном, верхненосовом и нижнетемпоральном секторах.

G. Holló [51] представил результаты наблюдения за 68-летней больной с ПОУГ на правом глазу и ППГ на левом глазу, которая на протяжении 20 лет получала гипотензивную терапию. В ходе динамического наблюдения за пациенткой было отмечено повышение ВГД, появление характерных для ПОУГ изменений в ПЗ, а также прогрессирующее снижение плотности перипапиллярных сосудов. Одновременное истончение СНВС, ГКС и уменьшение плотности сосудов вокруг ДЗН позволяют предположить, что изучение плотности перипапиллярного сосудистого русла может помочь в ранней диагностике глаукомы [51].

W. Schrems и соавт. [52] определяли прогностическую ценность измерений толщины СНВС, полученных с помощью ОКТ, морфометрических параметров конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии (CSLO) и периметрического метода удвоения частоты для прогнозирования изменений в ПЗ у здоровых людей, пациентов с ОГ и ППГ. Установлено, что и измерение толщины СНВС с помощью ОКТ, и оценка вероятности глаукомы с помощью CSLO в значительной степени прогнозируют будущие изменения ПЗ [52].

N. Aizawa и соавт. [53] исследовали 122 пациента с впервые выявленной ППГ: измеряли толщину перипапиллярного СНВС с помощью ОКТ и оценивали кровоток в области ДЗН с помощью лазерной спекл-флоуметрии. Самый высокий процент дефектов (43,4 %) выявлен в нижневисочном квадранте СНВС при ОКТ. На фоне тафлупроста, кроме достоверного снижения ВГД, зафиксировано достоверное повышение окулярной перфузии с $43,0 \pm 10,2$ до $45,3 \pm 9,3$ мм рт. ст. в течение 4 мес ($p = 0,001$). По мнению G. Sennamo и соавт. [25], снижение перипапиллярной перфузии и структурные изменения являются первыми признаками начинающейся глаукомы, а отсутствие корреляции между данными периметрии и ОКТ-ангиографии у больных с ППГ свидетельствует о том, что первичным звеном является снижение перипапиллярной перфузии, которое затем приводит к функциональным последствиям.

Электроретинография (ЭРГ) и лечение препериметрической глаукомы. V. Porciatti и L. Ventura [54] представили концептуальную модель структурно-функциональных отношений для одиночной ГКС на разных стадиях ее прогрессивной дисфункции и смерти и для большой популяции ГКС с различными уровнями клеточной дисфункции. Авторы отмечают, что активность ГКС, по данным паттерн-ЭРГ (ПЭРГ), может изменяться задолго до снижения толщины СНВС. Этот период в течении глаукомной оптической нейропатии получил название «критического периода дисфункции», предшествующего смерти аксонов, а затем и самой ГКС. Другое его название — «пластический» период, когда ухудшение ГКС и их аксонов, по данным ПЭРГ, можно обратить вспять или, наоборот, индуцировать. Идентификация этой пластичной стадии, как полагают авторы, является основанием для назначения лечения, а сам критический период дисфункции аксонов — мишенью для терапии, которая могла бы изменить естественное течение ГОН. Таким образом, при глаукоме графики изменений структуры и функции сдвинуты во времени. ГКС способны медленно изменять свою функцию в течение долгого времени, и лечение, примененное во время «пластического» периода, может существенно изменить течение заболевания [54].

J. Karaskiewicz и соавт. [55] оценивали функции ГКС после снижения ВГД по ЭРГ у пациентов с ППГ и начальной стадией ПОУГ. В качестве гипотензивного препарата использовался ганфорт. Выявлено, что после месяца лечения во всех глазах в среднем на 31 % снизилось ВГД, улучшилось перфузионное давление — на 11 %, амплитуда ЭРГ-показателей (волн P50 и N95) увеличилась в 75 и 79 % случаев. Зависимости между изменениями параметров ЭРГ и стадией глаукомы не было установлено. Авторы статьи считают, что эффективная гипотензивная терапия улучшает функции ГКС у пациентов с ППГ и начальной стадией глаукомы. По данным A. Kreuz и соавт. [56], имеется значимая связь между данными ЭРГ и большинством параметров ОКТ и компьютерной периметрии (КП), поэтому все эти технологии могут быть полезны в ранней диагностике глаукомы. С этой целью были предложены 3 вида калькуляторов:

количественные (числовые данные), качественные (данные в зеленом, желтом и красном цветах) и комбинированные. Каждый из них оценивает определенные параметры (ОКТ и КП) и на основании их анализа делает вывод о наличии или отсутствии глаукомы. Значения калькуляторов выше в группе ППГ, чем в группе глазной гипертензии. Все предложенные калькуляторы облегчают принятие решения о наличии или отсутствии глаукомы у конкретного пациента [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на возможности современной диагностической аппаратуры, вопрос выявления глаукомы на ранней стадии, в частности до появления характерных изменений в ПЗ, остается достаточно актуальным. Необходимо увеличить частоту применения метода ЭРГ при ППГ и расширить применение ОКТ-ангиографии, так как эти способы позволяют выявить наиболее ранние признаки заболевания. ОКТ может позволить установить диагноз ПОУГ приблизительно на 5–12 лет раньше, чем появятся первые дефекты в ПЗ, однако диагностические возможности верификации ранней стадии глаукомы снижены по сравнению со способностью обнаружения продвинутых стадий заболевания [3, 4]. Калькуляторы, учитывающие изменения ОКТ и даже обычной периметрии (Humphrey или Octopus), позволяют нивелировать этот недостаток [13]. Для диагностики ППГ большое значение имеет кратность наблюдений, которую необходимо по возможности увеличивать. Важную роль в выявлении различных факторов риска, например повышения ВГД и кровоизлияний на ДЗН, играет частота структурных и функциональных исследований. Выявление подобных отклонений может повлиять на сроки начала лечения таких больных [4]. Необходимо отметить, что до настоящего времени нет четких рекомендаций по лечению пациентов с ППГ, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Чеченина Н.Г., Шапошникова И.В., Фролова Е.А., Лемберг О.В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме. Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2008; 4: 119–20. [Chechenina N.G., Shaposhnikova I.V., Frolova E.A., Lemberg O.V. Main sources of glaucoma detection at out-patient admission. RMJ. Clinical Ophthalmology. 2008; 4: 119–20 (in Russian)].
2. Фабрикантов О.Л., Шутова С.В., Сухорукова А.В. Сравнительная характеристика методов стандартной компьютерной и контурной периметрии в диагностике начальной глаукомы. Офтальмохирургия. 2015; 4: 24–9. [Fabrikantov O.L., Shutova S.V., Sukhorukova A.V. Comparative characteristics of the standard automated perimetry and contour perimetry methods in diagnosis the initial stage of glaucoma. Ophthalmokhirurgiya. 2015; (4): 24–9 (in Russian)].
3. Азнабаев Б.М., Мухамедеев Т.Р., Дибеев Т.И. Оптическая когерентная томография + ангиография глаза. Москва: Август Борг. 2015. [Aznabaev B.M., Mukhamadeev T.R., Dibaev T.I. Optical coherence tomography + angiography of the eye. Moscow: August Borg; 2015 (in Russian)].
4. Курешева Н.И., Паршунина О.А., Арджевнишвили Т.Д. и др. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (2): 22–31. [Kurysheva N.I., Parshunina O.A., Ardzhvishvili T.D., et al. New technologies in primary open-angle glaucoma diagnostics. Glaucoma. 2015; 14 (2): 22–31 (in Russian)].
5. Harasymowycz P., Birt C., Gooi P., et al. Medical management of glaucoma in the 21st century from a Canadian perspective. J. Ophthalmol. 2016; 2016: 6509809. doi:10.1155/2016/6509809
6. Daga F.B., Gracietelli C.P.B., Diniz-Filho A., et al. Is vision-related quality of life impaired in patients with preperimetric glaucoma? Br. J. Ophthalmol. 2019; 103 (7): 955–9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312357
7. Takagi S.T., Kita Y., Yagi F., Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. Glaucoma. Jun-Jul 2012; 21 (5): 318–25. doi: 10.1097/IJG.0b013e31820d7e9d
8. Львов В.А., Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л. Сравнительный анализ морфометрических параметров диска зрительного нерва при глаукоме в группах глаз со средними по величине и большими дисками. Саратовский на-

- учно-медицинский журнал. 2019; 15 (2): 510–4. [L'voy V.A., Machekhin V.A., Fabrikantov O.L. Comparative analysis of morphometric parameters of the optic disk in glaucomatous eyes with discs of average and large size. Saratovskiy nauchno-meditsinskij zhurnal. 2019; 15 (2): 510–4 (in Russian)].
9. Чоплин Н.Т., Ланди Д.С. Глаукома. Иллюстрированное руководство. Москва: Логосфера; 2011. [Choplin N.T., Landy D.S. Atlas of Glaucoma. Moscow: Logosfera; 2011 (in Russian)].
 10. Nordmann J. Ph. OCT & Optic nerve. Paris: Laboratoire Th  a and Carl Zeiss Meditec. France SAS: 2014.
 11. Sriram P., Klistorner A., Graham S., Grigg J., Arvind H. Optimizing the detection of preperimetric glaucoma by combining structural and functional tests. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56: 7794–800. doi:10.1167/iov.15-16721
 12. Liebmann J. M. Ophthalmology and glaucoma practice in the COVID-19 Era. Journal of Glaucoma. Published Ahead-of-Print. 2020; April 14. doi: 10.1097/IJG.0000000000001519
 13. Moreno-Monta J., Garcia-Nieva A., Osio I.A., et al. Evaluation of RETICs glaucoma diagnostic calculators in preperimetric glaucoma. Trans. Vis. Sci. Tech. 2018; 7 (6): 13. doi:10.1167/tvst.7.6.13
 14. Begum V.U., Addepali L.A.K., Senthil S., et al. Optic nerve head parameters of high-definition optical coherence tomography and Heidelberg retina tomogram in perimetric and preperimetric glaucoma. Indian J. Ophthalmol. 2016; 64 (4): 277–84. doi:10.4103/2F0301-4738.182938
 15. Kara-José A.C., Melo L.A.S. Jr., Esporcatte B.L.B., et al. The disc damage likelihood scale: Diagnostic accuracy and correlations with cup-to-disc ratio, structural tests and standard automated perimetry. PLoS One. 2017; 12 (7): e0181428. doi:10.1371/journal.pone.0181428
 16. Miljkovic A., Babic N., Davidovic S., et al. Peripapillary retinal nerve fibre thickness in patients with primary open-angle glaucoma. BMC ophthalmology. 2019. doi:10.21203/rs.2.16429/v1
 17. Aydogan T.K., Akcay B.I.S., Kardes E., Ergin A.H. Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in ocular hypertension, preperimetric, and early glaucoma. Indian J. Ophthalmol. 2017; 65 (11): 1143–50. doi: 10.4103/ijo.IJO_157_17
 18. Nakano N., Hangai M., Nakanishi H., et al. Macular ganglion cell imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmol. 2011; 118 (12): 2414–26. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.015
 19. Курешева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Москва: Гринлайт; 2015. [Kuryseva N.I. Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucoma. Moscow: Grinlayt; 2015 (In Russian)].
 20. Kaushik S., Kataria P., Jain V., et al. Evaluation of macular ganglion cell analysis compared to retinal nerve fiber layer thickness for preperimetric glaucoma diagnosis. Indian J. Ophthalmol. 2018; 66 (4): 511–6. doi: 10.4103/ijo.IJO_1039_17
 21. Kim K.E., Park K.H., Jeoung J.W., et al. Severity-dependent association between ganglion cell inner plexiform layer thickness and macular mean sensitivity in open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 650–6. doi: 10.1111/aos.12438
 22. Oddone F., Lucenteforte E., Michelessi M., et al. Macular versus retinal nerve fiber layer parameters for diagnosing manifest glaucoma: a systematic review of diagnostic accuracy studies. Ophthalmology. 2016; 123: 939–49. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.041
 23. Naghizadeh F., Garas A., Vargha P., Holl   G. Detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph. J. Glaucoma. 2014; 23: 195–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e31826a9707
 24. Kita Y., Soutome N., Horie D., Kita R., Hollo G. Circum papillary ganglion cell complex thickness to diagnose glaucoma: a pilot study. Indian J. Ophthalmol. 2017; 65 (1): 41–7. doi: 10.4103/ijo.IJO_437_16
 25. Cennamo G., Montorio D., Velotti N., et al. Optical coherence tomography angiography in preperimetric open angle glaucoma. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (9): 1793–7. doi: 10.1007/s00417-017-3709-7
 26. Kim M.J., Jeoung J.W., Park K.H., Choi Y.J., Kim D.M. Topographic profiles of retinal nerve fiber layer defects affect the diagnostic performance of macular scans in preperimetric glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 2079–87. doi:10.1167/iov.13-13506
 27. Sung M.-S., Yoon, J.-H., Park, S.-W. Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using Cirrus HD-OCT in preperimetric and early glaucoma. J. Glaucoma. 2014; 23 (8): e144-e151. doi:10.1097/ijg.0000000000000028
 28. Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A., et al. Comparison of glaucoma progression detection by Optical Coherence Tomography and visual field. Am. J. Ophthalmol. 2017; 184: 63–74. doi:10.1016/j.ajo.2017.09.020
 29. Dubey S., Prasanth B., Chauhan L., Mukherjee S. Detection of ganglion cell loss in preperimetric glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. Int. J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 1: 42–8. doi:10.29328/journal.hceo.1001006
 30. Ангелов Б., Петрова К. Диагностическая точность некоторых показателей карты ганглиозно-клеточного комплекса, измеренных с помощью SD-OCT при первичной открытоугольной глаукоме. Офтальмология. 2014; 11 (3): 28–32. [Angelov B., Petrova K. Diagnostic accuracy of the parameters from ganglion cell complex map, evaluated with SD-OCT in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2014; 11 (3): 28–32 (in Russian). doi:10.18008/1816-5095-2014-3-28-32]
 31. Ангелов Б., Петрова Н. Оптическая когерентная томография и ее роль в диагностике глазной гипертензии, препериметрической и периметрической глаукомы. Офтальмология. 2015; 12 (1): 46–56. [Angelov B., Petrova K. Optical coherence tomography and its role in the diagnosis of ocular hypertension, preperimetric and perimetric glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (1): 46–56 (in Russian). doi:10.18008/1816-5095-2015-1-46-56]
 32. Kim E.K., Park H.L., Park C.K. Segmented inner plexiform layer thickness as a potential biomarker to evaluate open-angle glaucoma: Dendritic degeneration of retinal ganglion cell. PLoS One. 2017; 12 (8): e0182404. doi: 10.1371/journal.pone.0182404
 33. Moon H., Lee J.Y., Sung K.R., Lee J.E. Macular ganglion cell layer assessment to detect glaucomatous central visual field progression. Korean J. Ophthalmol. 2016; 30 (6): 451–8. doi:10.3341/kjo.2016.30.6.451
 34. Rolle T., Dallorto L., Bonetti B. Retinal and macular ganglion cell count estimated with optical coherence tomography RTVue-100 as a candidate biomarker for glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (13): 5772–9. doi:10.1167/iov.15-18882
 35. Hua R., Gangwani R., Guo L., et al. Detection of preperimetric glaucoma using Bruch membrane opening, neural canal and posterior pole asymmetry analysis of optical coherence tomography. Scientific Reports. 2016; 6: 21743. doi: 10.1038/srep21743
 36. Курешева Н.И., Паришутина О.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Часть 1. Национальный журнал Глаукома. 2016; 15 (1): 86–96. [Kuryseva N.I., Parshutina O.A. Optical coherence tomography in glaucoma optic neuropathy diagnostics. Part 1. Glaucoma. 2016; 15 (1): 86–96 (in Russian)].
 37. Gmeiner J.M., Schrems C.Y., Mardin C.Y., et al. Comparison of Bruchs membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57: 575–84. doi: 10.1167/iov.15-18906
 38. Akil H., Al-Sheikh M., Falavarjani K.G., et al. Choroidal thickness and structural glaucoma parameters in glaucomatous, preperimetric glaucomatous, and healthy eyes using swept-source OCT. Eur. J. Ophthalmol. 2017; 27 (5): 548–54. doi:10.5301/ejo.5000926
 39. Omodaka K., Takahashi S., Matsumoto A., et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with swept source optical coherence tomography. PLoS One. 2016; 11(4): e0153707. doi:10.1371/journal.pone.0153707
 40. Lee W.J., Kim Y.K., Jeoung J.W., Park K.H. Can probability maps of Swept-Source Optical Coherence Tomography predict visual field changes in preperimetric glaucoma? Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2017; 58 (14): 6257–64. doi: 10.1167/iov.17-22697
 41. Sawada A., Manabe Y., Yamamoto T., Nagata C. Long-term clinical course of normotensive preperimetric glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2017; 101 (12): 1649–53. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309401
 42. Asaoka R., Iwase A., Hirasawa K., et al. Identifying «preperimetric» glaucoma in Standard Automated Perimetry Visual Fields. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 7814–20. doi:10.1167/iov.14-15120
 43. Benova M., Shumnalieva V., Zdravkov Y., Tanev I. Application of Rare bit perimetry in preperimetric glaucoma. Bulg. Rev. Ophthalmol. 2017; 61: 27–32. doi:10.14748/bro.v0i1.5232
 44. Jung K.I., Park H.-Y.L., Park Y.R., Park C.K. Use fullness of 10-2 matrix frequency doubling technology perimetry for detecting central visual field defects in preperimetric glaucoma patients. Sci. Rep. 2017; 7: 14622. doi: 10.1038/s41598-017-15329-1
 45. Jung K.I., Park C.K. Detection of functional change in preperimetric and perimetric glaucoma using 10-2 Matrix Perimetry. Am. J. Ophthalmol. 2017; 182: 35–44. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.007
 46. Eura M., Matsumoto C., Hashimoto S., et al. Test conditions in macular visual field testing in glaucoma. J. Glaucoma. 2017; 26 (12): 1101–6. doi: 10.1097/IJG.0000000000000782
 47. Kim H.J., Song Y.J., Kim Y.K., et al. Development of visual field defect after first-detected optic disc hemorrhage in preperimetric open-angle glaucoma. J. Ophthalmol. 2017; 61 (4): 307–13. doi:10.1007/s10384-017-0509-x
 48. Hwang J., Konduru R., Zhang X., et al. Relationship among visual field, blood flow, and neural structure measurements in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 3020–6. doi: 10.1167/iov.11-8552
 49. Shiga Y., Kunikata H., Aizawa N., et al. Optic nerve head blood flow, as measured by laser speckleflowgraphy, is significantly reduced in preperimetric glaucoma. Cur. Eye Res. 2016; 41 (11): 1447–53. doi:10.3109/02713683.2015.1127974
 50. Kumar R.S., Anegondi N., Chandapura R.S., et al. Discriminant function of optical coherence tomography angiography to determine disease severity in glaucoma.

- Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (14): 6079–88. doi:10.1167/iov.16-19984
51. *Holló G.* Progressive decrease of peripapillary angioflow vessel density during structural and visual field progression in early primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (7): 661–4. doi:10.1097/IJG.0000000000000695
 52. *Schrems W.A., Schrems-Hoesl L.M., Mardin C.Y., et al.* Can glaucomatous visual field progression be predicted by structural and functional measures? *J. Glaucoma.* 2017; 26 (4): 373–82. doi:10.1097/IJG.0000000000000628
 53. *Aizawa N., Kunikata H., Shiga Y., et al.* Preperimetric Glaucoma Prospective Observational Study (PPGPS): design, baseline characteristics, and therapeutic effect of tafluprost in preperimetric glaucoma eye. *PLoS ONE* 12 (12): e0188692. doi: 10.1371/journal.pone.0188692
 54. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol.* 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
 55. *Karaskiewicz J., Penkala K., Mularczyk M., Lubinski W.* Evaluation of retinal ganglion cell function after intraocular pressure reduction measured by pattern electroretinogram in patients with primary open-angle glaucoma. *Doc. Ophthalmol.* 2017; 134 (2): 89–97. doi: 10.1007/s10633-017-9575-0
 56. *Kreuz A.C., Moraes C.G., Hatanaka M., et al.* Macular and multifocal PERG and FD-OCT in preperimetric and hemifield loss glaucoma. *J. Glaucoma.* 2018; 27 (2): 121–32. doi: 10.1097/IJG.0000000000000857

Вклад авторов в работу: Н.А. Бакунина — концепция, дизайн исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи, переработка ее содержательной части, финальная обработка; Е.Ю. Опенкова — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, анализ литературы, написание статьи; И.В. Шапошникова, Л.М. Габдрахманов — сбор данных, анализ литературы, написание части текста статьи; А.В. Куроедов, А.В. Селезнев — научное редактирование; А.Е. Заргарян — участие в сборе данных для части статьи.

Authors' contribution: N.A. Bakunina — concept, research design, analysis of literature, article writing, final editing; E.Y. Openkova — concept, literature analysis, data collection and interpretation, article writing, editing; I.V. Shaposhnikova, L.M. Gabdrakhmanov — data collection, literature analysis, writing a part of the article; A.V. Kuroyedov, A.V. Seleznev — scientific editing; H.Y. Zargaryan — participation in data collection for a part of the article.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия

Наталья Александровна Бакунина — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

МАУЗ ОЗП ГКБ № 8, ул. Горького, д. 28, Челябинск, 454071, Россия

Елена Юрьевна Опенкова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог
ООО «ОЦ "Хорошее зрение"», ул. Рукавишниковой, д. 20, Кемерово, 650000, Россия

Ирина Вячеславовна Шапошникова — врач-офтальмолог
ГБУЗ СОКОБ им. Т.И. Ерошевского, ул. Ново-Садовая, д. 158, Самара, 443068, Россия

Ленар Маратович Габдрахманов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог
¹ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

²ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, начальник отделения¹, профессор кафедры²

ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава РФ, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

Алексей Владимирович Селезнев — канд. мед. наук, доцент кафедры
Офтальмологическая клиника «Доктор Глазов», ул. Пролетарская, д. 7, Балашиха, 143980, Россия

Асмик Ерджаниковна Заргарян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина,
nata-oko@mail.ru

N.I. Pirogov City clinical hospital N 1, 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russia

Natalia A. Bakunina — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

Municipal Autonomous health institution "City Clinical Hospital N 8", 28, Gorkogo St., Chelyabinsk, 454071, Russia

Elena Yu. Openkova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0002-4776-5743>

Good Vision Center, 20, Rukavishnikova St., Kemerovo, 650000, Russia
Irina V. Shaposhnikova — ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0003-0927-6591>

Samara T.I. Eroshevsky Regional Clinical Ophthalmological Hospital, 158, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

Lenar M. Gabdrakhmanov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0001-5847-2017>

¹Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, Bolshaya, Olen'ya St., 107014, Moscow, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia

Alexandr V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department¹, professor². <https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Prospekt., 153012, Ivanovo, Russia

Aleksei V. Seleznev — Cand. of Med. Sci., Assistant Professor. <https://orcid.org/0000-0002-6321-8109>

Doctor Glazov Ophthalmology Clinic, 7, Proletarskaya St., 143980, Balashikha, Russia

Hasmik Y. Zargaryan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist. <https://orcid.org/0000-0002-5965-2471>

Contact information: Natalia A. Bakunina,
nata-oko@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>



Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии

Е.Н. Иомдина[✉], Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, Ю.И. Гаврилова

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

Цель обзора — проанализировать данные современных исследований (последних двух десятилетий), посвященных эффективности и безопасности склероукрепляющего хирургического лечения прогрессирующей миопии у детей и взрослых. Представлены результаты ближайших и отдаленных наблюдений, свидетельствующие о влиянии исходной степени миопии, возраста пациента, хирургической методики и выбора пластического материала на исход вмешательства и дальнейшее течение миопического процесса. Описаны преимущества биологически активного синтетического трансплантата, позволяющего депонировать лекарственные препараты, стимулирующие кросслинкинг склеры и обладающие биомеханическим, трофическим и гемодинамическим эффектом. Перспективным подходом в склероукрепляющем лечении миопии является кросслинкинг склерального коллагена.

Ключевые слова: прогрессирующая миопия; склероукрепляющее лечение; донорская склера; градиент прогрессирования; переднезадняя ось глаза; кросслинкинг

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Гаврилова Ю.И. Современная оценка эффективности и безопасности склеропластики при прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 96-103. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>

Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia

Elena N. Iomdina[✉], Elena P. Tarutta, Gayane A. Markosian, Julia I. Gavrilova

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

The purpose of the review is to analyze the data of recent studies (performed in the last two decades) of the efficacy and safety of sclera reinforcement surgeries for progressive myopia in children and adults. Short-term and long-term observation results are presented, indicating the impact of the initial degree of myopia, the patient's age, surgical technique and the choice of plastic material on the outcome of the intervention and the further course of the myopic process. The advantages of a biologically active synthetic graft are described, which makes it possible to deposit drugs that stimulate scleral crosslinking and have a biomechanical, trophic and hemodynamic effect. Crosslinking of scleral collagen is a promising approach to the treatment of myopia.

Keywords: progressive myopia; sclera reinforcement; donor sclera; progression gradient; axial length; crosslinking

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: Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosian G.A., Gavrilova J.I. Current assessment results of the efficacy and safety of scleroplasty in progressive myopia. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 96-103 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-96-103>

В последние годы интерес офтальмологов к проблеме миопии во всем мире резко увеличился. Это связано как с ростом распространенности миопической рефракции, так и с появлением новых эффективных возможностей профилактики ее возникновения и прогрессирования [1–3]. Предлагаются комплексные системы прогноза, включающие значимые факторы — предикторы, позволяющие выявлять группы риска по миопии и предупреждать ее возникновение с помощью новых, в первую очередь оптических, методов [4, 5]. Появились новые подходы к стабилизации миопии, эффективные в основном при миопии слабой и средней степени. Это в первую очередь оптические методы регуляции рефрактогенеза, основанные на индуцировании миопического дефокуса (ортокератология, мультифокальные мягкие контактные линзы, перифокальные очки) [6–10], медикаментозные средства (слабые растворы атропина, пирензепин, фенилэфрин, 7-methylxanthine и др.) [11, 12], функциональное и аппаратное лечение [13], а также различные сочетания перечисленных лечебных форматов [14].

Однако все эти методы в отдельности или при их сочетании, несмотря на значительную эффективность, не обеспечивают остановку прогрессирования миопии в 100 % случаев, остается часть пациентов (в первую очередь детей и подростков), у которых, несмотря на проведенное лечение, продолжается усиление рефракции до высоких степеней на фоне роста переднезадней оси (ПЗО) глаза, и, как следствие, развиваются связанные с этим процессом патологические изменения глазного дна. Необходимо отметить, что частота высокой миопии в последние десятилетия достаточно быстро растет [15, 16] и, соответственно, растет удельный вес осложненной миопии, которая приводит к необратимой потере зрения и инвалидизации [17–20]. Частота такой патологической (дегенеративной) миопии, по разным данным, варьирует в популяции от 0,9 до 3,1 % [21]; по другим данным, она становится причиной слепоты или слабости зрения у 7 % населения европейских стран [22–24] и у 12–27 % в странах азиатского региона [25–27], в том числе у лиц молодого возраста [28]. Значительное удлинение ПЗО, истончение склеры и внутренних оболочек глаза, развитие стафиломы заднего полюса являются ключевыми факторами периферических и центральных дегенеративных изменений глазного дна миопического генеза — хориоретинальной дистрофии, периферического и центрального ретиношизиса, разрывов сетчатки и ее отслойки [29–33].

Ведущей причиной такого прогрессирующего и необратимого удлинения ПЗО признана нарастающая биомеханическая нестабильность склеральной оболочки миопического глаза, вызванная дистрофическими нарушениями ее соединительнотканного экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь снижением синтеза и увеличением деградации коллагена, а также снижением уровня его поперечной связанности (кросслинкинга) [34–36].

Именно поэтому, начиная с 30-х годов прошлого века, когда была опубликована пионерская работа российского офтальмолога М.М. Шевелева [37], в качестве метода стабилизации миопического процесса стали применять хирургическое укрепление склеры в области заднего полюса глаза. С тех пор склеропластика прошла длинный путь развития: от бума своего применения в 70–80-е годы XX века до почти полного спада интереса к этому методу в конце 1990-х — начале 2000-х годов [38–45]. Основными причинами фактического отказа офтальмологов от массового применения склеропластических вмешательств стали данные об их низкой эффективности в отдаленном периоде наблюдения и сообщения о возникающих в редких случаях интра- и послеоперационных

осложнениях — хориоидальном отеке, повреждении вортесной вены, хемозе, нарушении движений глаз и др. [42–46].

Тем не менее в некоторых российских офтальмологических центрах, прежде всего в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, активно продолжались научно-клинические исследования, включавшие тщательный анализ эффективности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии и причин неудовлетворительных исходов, а также разработку новых, более эффективных способов его практического применения [47–50].

В последнее десятилетие вследствие роста частоты миопии, в том числе высокой степени, как было сказано выше, зарубежные офтальмологи, прежде всего в Китайской народной республике, в меньшей степени в США, Австралии, Израиле и некоторых странах Европы вновь обратились к возможности лечения патологической миопии с помощью склероукрепляющих вмешательств [51].

ЦЕЛЬЮ данного обзора является анализ современных (начиная с 2000 г.) данных об эффективности и безопасности склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии.

Клинические исследования, выполненные в последние два десятилетия, демонстрируют практически такой же высокий стабилизирующий эффект склеропластики в ранние сроки после ее проведения, как было показано в предыдущий период, в годы активного ее использования. Результаты несколько варьируют в зависимости от использованного пластического материала, метода операции и исходной степени миопии у оперированных пациентов. Склеропластика по упрощенной методике Н.Н. Пивоварова [52] с использованием ксенотрансплантата через 12 мес после ее проведения позволила добиться стабилизации рефракции у 71,1 % детей с прогрессирующей миопией средней степени, через 24 мес — у 78,4 %. В группе контроля миопия не прогрессировала, соответственно, лишь в 22,9 и 20 % случаев. В раннем послеоперационном периоде отмечена локальная гиперемия, отек конъюнктивы [53]. Использование аналогичного пластического материала (Ксенопласта — материала на основе ксеноколлагена) обеспечило в течение года после операции по Н.Н. Пивоварову стабилизацию миопии высокой степени только в 43,5% глаз, в которых усиление рефракции за этот период не превысило 0,25 дптр, и еще в 14,5% глаз — 0,5–0,75 дптр. При этом у пациентов аналогичного возраста, с такой же (высокой) степенью миопии и одинаковым исходным градиентом ее прогрессирования (группа контроля), в которой использовали Аллоплант (<http://alloplant.ru/ru/content/wetreat/files/miopy4docs.pdf>) — материал на основе аллосухожилия [54], стабилизация миопии отмечалась чаще — в 80 % случаев [55]. Для упрощенной склеропластики у детей и подростков с миопией средней и высокой степени продолжают использовать и донорскую склеру, в том числе подвергнутую криообработке (после предварительной экспозиции в растворе жидкого азота в течение 10 с) [56]. В.В. Егоров и соавт. [57] сообщают о стабилизации миопии у детей с миопией средней степени через год после операции по методике Н.Н. Пивоварова, выполненной одномоментно на двух глазах, в 84,3 % случаев, а через 3 года — в 62,9 %, при этом ПЗО выросла на $0,13 \pm 0,01$ и $0,29 \pm 0,03$ мм соответственно. В то же время, по данным этих же авторов, через 3 года после поэтапных склероукрепляющих операций на обоих глазах, выполненных с интервалом в год, частота стабилизации миопии отмечена у $81,4 \pm 4,4$ % пациентов, что в 1,3 раза выше, чем при одномоментной операции ($p < 0,05$). Система склероукрепляющих вмешательств (малоинвазивных и бандажирующих), которая предполагает их поэтапное

выполнение с не менее чем 6-месячным интервалом на парных глазах, была ранее разработана и до сих пор используется в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца [47–49].

Стабилизирующий эффект склеропластики с использованием донорской склеры в раннем периоде наблюдения, наиболее выраженный у детей и подростков с миопией слабой и средней степени, подтвержден на большом клиническом материале (1282 глаза): через год после операции существенное замедление темпа прогрессирования миопии отмечалось в 92 % случаев [58]. Подтверждена эффективность склеропластики и у взрослых пациентов с высокой осложненной миопией: в сроки 8–12 мес отмечена стабилизация рефракции и улучшение состояния центральной сетчатки (макулярного интерфейса) [59].

В то же время большинство современных исследований сосредоточено на оценке долговременного стабилизирующего влияния склеропластики на течение миопического процесса как у детей и подростков, так и у взрослых пациентов с быстро прогрессирующей миопией. Много исследований такого рода ожидаемо проводится в Китайской народной республике. Так, в группе детей с исходно высоким градиентом прогрессирования миопии с помощью склеропластики по модифицированному методу Снайдера — Томпсона [60] с использованием донорской склеры удалось в 2 раза замедлить усиление рефракции: ее изменение через $4,99 \pm 1,30$ года составило $1,50 \pm 1,44$ дптр (ПЗО выросла на $1,27 \pm 0,54$ мм) против $3,02 \pm 1,57$ дптр (рост ПЗО — $2,05 \pm 0,91$ мм) в контрольной группе. Никаких осложнений авторы не отметили [60]. Аналогичные результаты — двукратное замедление градиента прогрессирования ($0,44$ дптр против $0,23$ дптр/год в группе контроля) — получены за период 3-летнего [61] и 5-летнего наблюдения детей с высокой миопией после склеропластики с использованием донорской склеры при отсутствии каких бы то ни было серьезных осложнений [62, 63]. Близкий стабилизирующий эффект склеропластики с использованием широкой полоски донорской склеры также при отсутствии осложнений отмечен у детей с высокой миопией (усиление рефракции на $1,12$ дптр и рост ПЗО на $0,75$ мм против $-1,82$ дптр и $0,94$ мм соответственно на не оперированном парном глазу) через $2,5$ года [64]. Стабилизация рефракции и состояния глазного дна после склеропластики донорской склерой у детей с высокой врожденной миопией отмечается и в работе российских офтальмологов [65]. Детям с экстремально высокой миопией ($-17,57 \pm 5,56$ дптр, ПЗО = $30,09 \pm 2,18$ мм) предложено сочетать склеропластику донорской склерой с имплантацией факичных ИОЛ: через 3 года прогрессирования миопии не отмечено (ПЗО = $30,35 \pm 2,29$ мм), никаких осложнений тоже не выявлено [66].

Китайские офтальмологи применяют склероукрепляющую хирургию (в большинстве случаев используют донорскую склеру) не только у детей, но и у взрослых пациентов с высокой прогрессирующей миопией: 5-летнее наблюдение показало достоверно более слабое изменение рефракции и ПЗО ($0,14$ дптр/год и $0,06$ мм/год) после операции, чем в группе контроля ($0,64$ дптр/год и $0,27$ мм/год) [67]. У взрослых пациентов с высокой миопией после склеропластики отмечена стабилизация рефракции, остроты зрения и состояния глазного дна, в то время как в группе контроля выявлено статистически значимое ухудшение данных показателей [68, 69]. Эти результаты полностью подтвердили данные, полученные в более раннем 5-летнем российско-американском исследовании, в котором было показано достоверное замедление прогрессирования высокой миопии у взрослых пациентов: рост ПЗО после операции по методу

Снайдера — Томпсона с использованием донорской склеры составил в среднем $0,07$ против $0,21$ мм/год в контрольной группе. Авторы не выявили серьезных осложнений, однако отметили в части случаев временные ограничения абдукции, временный подъем внутриглазного давления и небольшой хориоидальный выпот [70].

Небольшие нарушения движений глаз, которые наблюдались только в раннем послеоперационном периоде, отмечены в работе словацких офтальмологов А. Gerinec, G. Slezakova [71]. Авторы приводят успешные результаты склеропластики по методу F. Thompson [44] с использованием не донорской склеры, а пластического материала Zenoderm (на основе свиной кожи) на 251 глазу 154 детей в возрасте 2–18 лет с высокой миопией в отдаленном периоде наблюдения: через 10 лет стабилизация ПЗО была достигнута в 53,8 % глаз, а стабилизация рефракции — в 52,9 % глаз, при этом в остальных случаях (47 % глаз) градиент прогрессирования, составлявший исходно $1,1$ дптр/год, снизился до $0,1$ дптр/год. В другой работе отмечен более высокий процент стабилизации миопии (в среднем по всей группе 91,3 %) через 4 года после ксеносклеропластики (основу этого материала составляет перикард крупного рогатого скота), однако оперированные пациенты были подростки и лица молодого возраста (15–30 лет), т. е. старше, чем в упомянутом выше исследовании, и у значительной части из них миопия была слабой и средней степени (в 65 % случаев). При этом у пациентов с высокой миопией стабилизация ПЗО наблюдалась в 88,3 % случаев [72].

Сочетание склеропластики (в качестве трансплантата использовалась донорская склера) с пломбированием склеры в области заднего полюса глаза у пациентов в возрасте 10–43 лет с миопией высокой степени позволило достичь еще более значительного стабилизирующего эффекта как в отношении рефракции, так и состояния глазного дна, чем склеропластика по Снайдеру — Томпсону (в авторской модификации). Так, стабилизация рефракции после склерореконструктивной операции с пломбированием заднего полюса наблюдалась в 100 % случаев в течение года, в 95,2 % — 3 лет, в 90,5 % — 6–8 лет. Стабилизирующий эффект склеропластики по Снайдеру — Томпсону составил соответственно 100, 88,5 и 75,6 %. При использовании склеропластики с пломбированием заднего полюса ни в одном случае не наблюдалось отрицательной динамики состояния центральных отделов глазного дна, а прогрессирование периферических хориоретинальных дистрофий (ПВХРД) обнаружено только в 7,2 % случаев. В то же время на парных глазах отрицательная динамика в центральных отделах глазного дна отмечалась в 11,5 %, а на периферии — в 30,8 % [73].

Прогрессирование миопии, которое наблюдается в части случаев в отдаленном периоде после склеропластики, побудило Е.П. Тарутту и соавт. [47–49] разработать целую систему склероукрепляющего лечения прогрессирующей и осложненной миопии, которая включает поэтапное чередование повторных малоинвазивных и бандажирующих вмешательств на обоих глазах в сочетании (при необходимости) с лазеркоагуляцией (ЛК) ПВХРД сетчатки с учетом скорости (годового градиента) прогрессирования миопии и возраста пациента. Эффективность разработанной системы была оценена по итогам 10-летнего динамического наблюдения двух групп детей с быстро прогрессирующей миопией. Основная — I группа (240 больных, 480 глаз; возраст в начале наблюдения $9,1 \pm 1,0$ года, степень миопии $5,5 \pm 1,1$ дптр, скорость прогрессирования $1,2 \pm 0,4$ дптр/год) получала лечение, включавшее повторные склероукрепляющие вмешательства: малоинвазивные (МСП) в возрасте 8–9 лет (1–2 МСП на

каждом глазу с интервалом 0,5 года) и бандажирующие (БСП) операции в возрасте 10–12 лет (интервал между парными глазами 1–1,5 года). Показанием к повторному укреплению склеры являлось возобновление прогрессирования миопии: свыше 0,75 дптр/год — для МСП, свыше 1,25 дптр/год — для БСП. Вторая — контрольная группа (106 больных, 212 глаз, средний возраст в начале наблюдения $9,0 \pm 0,2$ года, степень миопии $5,3 \pm 1,3$ дптр, средняя скорость прогрессирования $0,98 \pm 0,80$ дптр/год) не получала склероукрепляющего хирургического лечения. Патологических изменений глазного дна в начале наблюдения у пациентов обеих групп не было. Пациентов осматривали каждые 6 мес в течение 10 лет с неперенным тщательным контролем периферии глазного дна и при показаниях проводили аргонлазерную фотокоагуляцию сетчатки. Показания к ЛК в обеих группах были одинаковыми. Средняя скорость прогрессирования миопии в течение 10 лет в основной группе составила 0,38 дптр/год, в контрольной она была в 2 раза выше — 0,80 дптр/год, а степень миопии в конце наблюдения оказалась достоверно ниже ($-9,3 \pm 1,0$ дптр), чем в контрольной группе ($-13,3 \pm 1,1$ дптр). Частота ПВХРД в основной группе также была ниже, чем в контрольной — 33,7 и 56,1 %, в частности решетчатой дистрофии и разрывов — 10 и 20,8 %, разрывов с субклинической отслойкой сетчатки — 0,8 и 2,4 % соответственно. ЛК была проведена на 4,6 % глаз (6,7 % больных) в основной и на 13,2 % глаз (17,9 % больных) в контрольной группе. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что система повторных склероукрепляющих вмешательств в комбинации с профилактической периферической ЛК сетчатки позволяет снизить темп прогрессирования и риск развития ПВХРД и отслойки сетчатки у детей и подростков с быстропрогрессирующей миопией [74].

В целом вывод о благоприятном влиянии на течение миопического процесса склероукрепляющего лечения, проведенного с использованием различных пластических материалов, различных хирургических методов и в разных возрастных группах, подтверждают два совсем недавно опубликованных метаанализа. В первом из них [75], включавшем анализ результатов 11 клинических исследований, приводятся средние значения разницы в скорости прогрессирования — 0,41 дптр/год (95%-ный ДИ, от 0,21 до 0,61; $p < 0,001$) и удлинения ПЗО — 0,17 мм/год (95%-ный ДИ, от 0,22 до 0,11; $p < 0,001$) между группами оперированных и не оперированных глаз. Лучшие результаты получены при использовании трансплантата в виде одной широкой полосы донорской склеры, а также у детей в сравнении со взрослыми пациентами. Во втором метаанализе обобщены результаты 26 клинических исследований [76]. В 20 из них склеропластика была проведена на одном глазу, результаты прослежены в течение 3–5 лет и признаны весьма удовлетворительными в сравнении с парным неоперированным глазом. Другие 6 исследований являлись рандомизированными и контролируемыми, при этом в группе контроля проводилось только консервативное лечение. Рост ПЗО у пациентов в контрольной группе был статистически более значительным, чем в группе оперированных пациентов. Хотя в большинстве исследований отмечено позитивное влияние склеропластики на течение миопического процесса, их эффективность значительно варьировала, особенно в отдаленном периоде наблюдения.

Анализ причин прогрессирования миопии после склеропластики с использованием различных биологических (донорских) тканей, в том числе животного происхождения, и ее неудовлетворительных отдаленных исходов показал, что существенным фактором является частичная резорбция трансплантата за счет активации коллагенолитических ферментов

(в частности, коллагеназы) [42], а также его замещение в процессе приживления собственной соединительной тканью реципиента с миопией, т. е. дефектным коллагеном [77], что приводит к значительному ослаблению опорной функции комплекса «склера — трансплантат». Кроме того, использование биологических тканей, встречавшееся и раньше известные трудности ввиду национальных и религиозных традиций, в последнее время осложнилось из-за возможности инфицирования и контаминации специфическими или неспецифическими агентами (ВИЧ-инфекция, прионные заболевания, гепатит, туберкулез и т. д.), а несовершенство методов консервирования и стерилизации донорской ткани не обеспечивает ее безопасного применения, что создает риск послеоперационных осложнений и аллергических реакций. Очевидно, для повышения лечебного эффекта склеропластических вмешательств целесообразно использовать синтетические материалы, не подвергающиеся деградации и обеспечивающие постоянный биомеханический эффект, но обладающие в то же время стимулирующей активностью, свойственной биологическим (донорским) тканям, улучшающим трофику и кровоснабжение оболочек глаза. Необходимость создания синтетического пластического материала нового поколения была обусловлена также и серьезными недостатками существующих синтетических имплантатов (силиконовая резина, фторопласт, полиуретан и др.), применяемых в офтальмологии, а именно, из-за нередко наблюдаемых осложнений — отторжения, выделения токсических соединений, синдрома сдавления, ишемии переднего отрезка глаза с образованием пролежней, перфорации склеры, болевого синдрома и др. [78–80].

В результате комплексного экспериментального исследования в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца совместно с ВНИИ синтетического волокна был разработан и апробирован синтетический склеропластический трансплантат, сочетающий в себе стимулирующие свойства природных (донорских) пластических материалов с устойчивостью к биорезорбции и аутостерильностью, свойственными синтетическим (искусственным) материалам. Трансплантат представлял собой трикотажное полиэфирное полотно, на поверхность которого нанесено специальное полимерное покрытие, депонирующее германийсодержащий препарат женьшеня — панаксел. Данный препарат обладает заданной биологической активностью, стимулирует коллагенообразование и гемодинамику в оболочках миопического глаза. Панаксел, постепенно высвобождаясь из полимерного покрытия, оказывает пролонгированное трофическое воздействие на склеру и внутренние оболочки глаза, а синтетический каркас имплантата, прорастающий новообразованной соединительной тканью, обеспечивает длительный механический (поддерживающий) эффект вмешательства [81]. Двухлетние клинические наблюдения использования этого материала для малоинвазивного склероукрепляющего лечения детей и подростков с высоким годичным градиентом прогрессирования (ГПП) миопии показали стабилизацию рефракции и длины ПЗО в 94 % случаев, повышение запаса относительной аккомодации в среднем на 1,6 дптр, отсутствие отрицательной динамики состояния глазного дна [82]. Данный биологически активный трансплантат (БАТ) получил достаточно широкое применение не только для лечения прогрессирующей миопии, но и в других областях офтальмохирургии [83].

Возможность использования БАТ не только для биомеханического воздействия, но и для депонирования в его полимерном покрытии различных биологически активных субстратов открыло перспективы для пролонгированной

антидистрофической терапии прогрессирующей миопии. В рамках реализации этого подхода было предложено депонировать в полимерном покрытии БАТ природный биосовместимый полимер аминной природы — хитозан, который среди прочих биостимулирующих свойств характеризуется способностью улучшать гемодинамику и трофику тканей, а также стимулировать образование поперечных связей в коллагеновых структурах, повышая тем самым их биомеханическую стабильность [84, 85].

После проведения комплексных экспериментальных и доклинических исследований БАТ с хитозаном (полотно офтальмологическое трикотажное, полиэфирное с покрытием из хитозана с германийсодержащим препаратом, стерильное «Хитекс-Х-Г») был разрешен для применения в офтальмохирургии и начал использоваться для малоинвазивного склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии, а также для других экстрасклеральных воздействий. После такого лечения у детей и подростков с прогрессирующей миопией средней и высокой степени установлено существенное снижение ГПП (в 4,4 раза) и удлинения ПЗО, достоверное повышение акустической плотности склеры, аккомодационного ответа, интраокулярного кровотока и толщины хориоидеи, что свидетельствует о значительном трофическом и гемодинамическом эффекте предложенного БАТ на оболочки миопического глаза. Улучшение регионарной гемодинамики привело к снижению ГПП и на парном, неоперированном глазу в 2,2 раза [86, 87].

Хирургический кросслиндинг миопической склеры, реализованный в вышеупомянутой работе с помощью БАТ, содержащего хитозан, использовали также китайские офтальмологи, осуществившие кросслиндинг донорского склерального трансплантата путем его предоперационной обработки сшивающим агентом — генипином. В результате динамического 2–3-летнего наблюдения отмечено значимое замедление прогрессирования миопии у молодых пациентов (молоча 18 лет): в оперированных глазах увеличение ПЗО составило 0,32 мм, а в группе контроля (парные интактные глаза) — 0,82 мм. Никаких осложнений не отмечено [88].

Необходимо отметить, что кросслиндинг склеры — перспективное направление в области склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии, основанное на ином подходе к проблеме. Вместо использования тех или иных пластических материалов, после имплантации срастающихся со склерой и таким образом формирующих новый, более устойчивый к растяжению биоконкомпозит, этот подход заключается в воздействии на собственную соединительную ткань склеры, повышающем ее биомеханическую стабильность за счет формирования дополнительных поперечных внутри- и межмолекулярных связей в коллагеновых структурах. В клинической практике пока возможен только хирургический кросслиндинг, осуществляемый путем направленного воздействия сшивающих агентов, депонированных в пластическом материале (например, БАТ с хитозаном), используемом для склероукрепляющей хирургии.

Однако в настоящее время ведутся активные разработки в области коллагенового кросслиндинга склеры, и данный подход уже экспериментально реализован двумя основными способами. Первый способ использует эффект фотополимеризации — ультрафиолетовое воздействие на склеру *in vivo* в сочетании с ее обработкой раствором рибофлавина или использование более длинноволнового излучения с другим фотосенсибилизатором (фотохимический кросслиндинг) [89–94]. Показано, что в результате такого воздействия как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения значительно увеличивается прочность и модуль упругости

склеральной ткани за счет повышения уровня ее поперечной связанности, и при соблюдении адекватного режима процедуры отсутствует повреждающий эффект на структуры глаза, а у экспериментальных животных с индуцированной миопией отмечается существенное замедление роста ПЗО глаза [90, 91, 95, 96]. Другой способ повышения поперечной связанности склеры предусматривает инъекции под теноннову капсулу глаза растворов сшивающих агентов (медиаментозный кросслиндинг), в частности глицеральдегида, комплекса основных аминокислот или других соединений [94, 97, 98]. Обе технологии повышения структурной стабильности коллагена склеры весьма эффективны и в перспективе могут быть использованы для безоперационного (фотохимического или медиаментозного) склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ основной современной российской и зарубежной литературы убедительно свидетельствует о том, что склероукрепляющие воздействия являются эффективным инструментом профилактики прогрессирования миопии и развития ее осложнений как у детей, так и взрослых пациентов. Степень стабилизирующего влияния таких вмешательств на течение миопического процесса и их безопасность в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде во многом зависят от хирургической методики и выбора пластического материала; предпочтение следует отдавать биологически активным синтетическим трансплантатам, позволяющим депонировать лекарственные препараты, которые стимулируют кросслиндинг склеры, а также обладают трофическим и гемодинамическим эффектом. При определении показаний к склеропластике необходимо учитывать исходный градиент прогрессирования миопии, возраст и состояние глазного дна пациента, а также предусматривать необходимость дальнейших повторных вмешательств, поскольку только системный и поэтапный подход к склероукрепляющему лечению в течение всего периода прогрессирования может обеспечить надежную стабилизацию миопического процесса и предотвратить развитие его инвалидизирующих осложнений. Склеропластика должна рассматриваться как необходимый компонент комплексной системы профилактики прогрессирования миопии, который может успешно сочетаться с другими лечебными подходами — оптическим (очковая и контактная коррекция, ортокератология), функциональным (аппаратное лечение) и медиаментозным.

Литература/References

1. Wolffsohn J.S., Calossi A., Cho P., et al. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice — 2019 update. *Contact Lenses and Anterior Eye*. 2020; 43 (1): 9–17. doi: 10.1016/j.clae.2019.11.002
2. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. *Офтальмология*. 2018; 15 (3): 348–53. [Proskurina O.P., Markova E.Y., Brzheskij V.V., et al. The Prevalence of Myopia in Schoolchildren in Some Regions of Russia. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (3): 348–53 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>]
3. Wildsoet C.F., Chia A., Cho P., et al. IMI — Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019; 60: M106–M131. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25958>
4. 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. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Ibatullin 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>]
5. Zadnik K., Sinnott L.T., Cotter S.A., et al. Prediction of Juvenile-Onset Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (6): 683–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0471

6. *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). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913505146>]
7. *Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю.* Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего 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>]
8. *Aller T.A., Liu M., Wildsoet C.F.* Myopia control with bifocal contact lenses: a randomized clinical trial. Optom. Vis. Sci. 2016; 93 (4): 344–52. doi: 10.1097/OPX.0000000000000808
9. *Walline J., Greiner K., McVey M., Jones-Jordan L.* Multifocal contact lens myopia control. Optom Vis Sci. 2013; 90 (11): 1207–14. doi: <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000036>
10. *Li S.M., Kang M.T., Wu S.S.* 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>
11. *Chia A., Lu Q.S., Tan D.* Five-Year Clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01 % eyedrops. Ophthalmology. 2016; 123 (2): 391–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.004
12. *Vutipongsatorn K., Yokoi T., Ohno-Matsui K.* Current and emerging pharmaceutical interventions for myopia. British Journal of Ophthalmology. 2019; 103: 1539–48. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313798>
13. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. и др.* Современные методы диагностики и комплексного функционального лечения прогрессирующей миопии. Практическая медицина. 2018; 3 (114): 16–20. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., et al. Modern methods of diagnosing and complex functional treatment of progressive myopia. Prakticheskaya meditsina. 2018; 3 (114): 16–20 (in Russian)].
14. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Максимова М.В.* Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018; 2: 70–6. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Maksimova M.V. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. RMZh «Klinicheskaya oftal'mologiya». 2018; 2: 70–6 (in Russian). doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76]
15. *Pan C.W., Ramamurthy D., Saw S.M.* Worldwide prevalence and risk factors for myopia. Ophthalmic Physiol. Opt. 2012; 32 (1): 3–16. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x
16. *Vitale S., Sperduto R.D., Ferris F.L. 3rd.* Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. Arch. Ophthalmol. 2009; 127: 1632–9. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.303
17. *Chan N.S., Teo K., Cheung C.M.* Epidemiology and diagnosis of myopic choroidal neovascularization in Asia. Eye Contact Lens. 2016; 42 (1): 48–55. doi: 10.1097/ICL.0000000000000201
18. *Foster P.J., Jiang Y.* Epidemiology of myopia. Eye (Lond) 2014; 28: 202–8. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2013.280>
19. *Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M.* Myopia. Lancet 2012; 379: 1739–48. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4
20. *Wong T.Y., Ferreira A., Hughes R., Carter G., Mitchell P.* Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. Am. J. Ophthalmol. 2014; 157: 9–25. doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.010
21. *Vongphanit J., Mitchell P., Wang J.* Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. Ophthalmology. 2002; 109 (4): 704–11. doi: 10.1016/S0161-6420(01)01024-7
22. *Cedrone C., Nucci C., Scuderi G., et al.* Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. Eye (Lond) 2006; 20: 661–7. doi: 10.1038/sj.eye.6701934
23. *Klaver C.C., Wolfs R.C., Roger C.W., et al.* Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. Arch. Ophthalmol. 1998; 116: 653–8. doi: 10.1001/archophth.116.5.653
24. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии. 2006; 1: 35–7. [Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and low vision due to eye pathology. Vestnik oftal'mologii. 2006; 1: 35–7 (in Russian)].
25. *Iwase A., Araie M., Tomidokoro A., et al.* Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2006; 113: 1354–62. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.022
26. *Xu L., Wang Y., Li Y., et al.* Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2006 Jul; 113 (7): 1134.e1–11. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.035
27. *Yamada M., Hiratsuka Y., Roberts C.B., et al.* Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections. Ophthalmic Epidemiol. 2010; 17: 50–7. doi: 10.3109/09286580903450346
28. *Verkicharla P.K., Ohno-Matsui K., Saw S.M.* Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes. Ophthalmic Physiol. Opt. 2015; 35 (5): 465–75. doi: 10.1111/opo.12238
29. *Yoshida T., Hayashi K., Ohno-Matsui K., et al.* Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. Ophthalmology. 2010; 117 (8): 1595–611 / <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.11.003>
30. *Moriyama M., Ohno-Matsui K., Hayashi K., et al.* Topographic analyses of shape of eyes with pathologic myopia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging. Ophthalmology. 2011; 118: 1626–37. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.018
31. *Hsiang H.W., Ohno-Matsui K., Shimada N., et al.* Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146: 102–10. doi: 10.1016/j.ajo.2008.03.010
32. *He M., Zeng J., Liu Y., et al.* Refractive error and visual impairment in urban children in southern China. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (3): 793–9. doi: 10.1167/iovs.03-1051
33. *Wu P.C., Chen Y.J., Chen C.H., et al.* Assessment of macular retinal thickness and volume in normal eyes and highly myopic eyes with third-generation optical coherence tomography. Eye. 2008; 22: 551–5. doi: 10.1038/sj.eye.6702789
34. *Иомдина Е.Н.* Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 163–83. [Iomdina E.N. Biomechanical and biochemical disorders of the sclera in progressive myopia and methods of their correction. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 163–83 (in Russian)].
35. *Troilo D., Smith E.L. III, Nickla D.L., et al.* IMI — report on experimental models of emmetropization and myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (3): 31–88. doi: 10.1167/iovs.18-25967
36. *Summers J.A.* The Sclera and its role in regulation of the refractive state. In: Spaide R., Ohno-Matsui K., Yannuzzi L. (eds). Pathologic Myopia. Springer, New York, NY; 2014: 59–74. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8338-0_5
37. *Шевелев М.М.* Операция против высокой близорукости и склерэктазии с помощью пересадки фасции latae на истонченную склеру. Русский офтальмологический журнал. 1930; 11: 107–10. [Shevelev M.M. Operation against high myopia and scleral ectasia with aid of transplantation of fascia lata on thinned sclera. Russian ophthalmological journal. 1930; 11: 107–10 (in Russian)].
38. *Thompson F.B.* Scleral reinforcement for high myopia. Ophthalmic Surg. 1985; 16 (2): 90–4.
39. *Momose A.* Surgical treatment of myopia with special references to posterior scleral support operation and radial keratotomy. Indian J. Ophthalmol. 1983; 31: 759–67.
40. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Максимова М.В., Шамхалова Э.Ш., Андреева Л.Д.* Укрепление склеры у детей с повышенным риском прогрессирования близорукости. Вестник офтальмологии. 1992; 108 (2): 14–7. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Maksimova M.V., Shamkhalova E.Sh., Andreeva L.D. Sclera fortification in children at a high risk of progressive myopia. Vestnik oftal'mologii. 1992; 108(2): 14–7 (in Russian)].
41. *Кагермазова Н.Х., Захаров В.Д.* Профилактика прогрессирования близорукости методом склеропластики. Офтальмологический журнал. 1975; 7: 485–8. [Kagermazova N.Kh., Zakharov V.D. Prevention of progression of myopia using a method of scleroplasty. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1975; 7: 485–8 (in Russian)].
42. *Бушueva Н.Н.* Отдаленные результаты различных методов склероукрепляющих операций у детей и подростков, страдающих прогрессирующей близорукостью. Офтальмологический журнал. 1989; 4: 194–8. [Bushueva N.N. Remote results of different methods of sclera reinforcement operations in children and adolescents with progressive myopia. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1989; 4: 194–8 (in Russian)].
43. *Curtin B.J., Whitmore W.G.* Long-term results of scleral reinforcement surgery. Am. J. Ophthalmol. 1987; 103 (4): 544–8. doi: 10.1016/S0002-9394(14)74278-3
44. *Thompson F.B.* Scleral reinforcement in myopia surgery. New York: Macmillan; 1990: 267–97.
45. *Whitwell J.* Scleral reinforcement in degenerative myopia. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. 1971. 91: 679–86.
46. *Karabatsas C.H., Waldock A., Potts M.J.* Cilioretinal artery occlusion following scleral reinforcement surgery. Acta Ophthalmol. Scand. 1997; 75 (3): 316–8. doi: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00784.x
47. *Тарутта Е.П.* Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости. В кн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей. Москва: Медицина; 2005: 191–202. [Tarutta E.P. Sclera reinforcement

- treatment and prevention of complication of progressive myopia. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005: 191–202 (in Russian)].
48. *Tarutina E.P.* Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе. Вестник офтальмологии. 2006; 122 (1): 43–7. [Tarutina E.P. Potentialities of preventing progressive and complicated myopia in the light of present-day knowledge of its pathogenesis. Vestnik oftal'mologii. 2006; 122 (1): 43–7 (in Russian)].
 49. *Tarutina E.P., Iomdina E.N., Akhmedjanova E.V.* Прогрессирующая миопия у детей: лечить или не лечить? Вестник офтальмологии. 2005; 2 (121): 5–8. [Tarutina E.P., Iomdina E.N., Akhmedjanova E.V. Progressing myopia in children: does it need treatment or not? Vestnik oftal'mologii. 2005; 121 (2): 5–8 (in Russian)].
 50. *Iomdina E.N., Tarutina E.P., Markosyan G.A. и др.* Новые технологии склероукрепляющего лечения прогрессирующей миопии. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 1: 28–30. [Iomdina E.N., Tarutina E.P., Markosyan G.A., et al. New technologies of sclera-strengthening treatment of progressive myopia. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2008; 1: 28–30 (in Russian)].
 51. *Chassine T., Villain M., Hamel C.P., Daien V.* How can we prevent myopia progression? Eur. J. Ophthalmol. Jul–Aug 2015; 25 (4): 280–5. doi: 10.5301/eye.5000571
 52. *Мирзаянц М.Г., Приставко Э.Ф., Пивоваров Н.Н.* О механизмах лечебного действия операции укрепления склеры. Реконструктивная офтальмохирургия. Москва; 1979: 136–8. [Mirzajants M.G., Pristavko E.F., Pivovarov N.N. On the mechanisms of therapeutic action of sclera reinforcement surgery. Reconstructive ophthalmosurgery. Moscow; 1979: 136–8 (in Russian)].
 53. *Красюк Е.Ю., Носкова О.Г.* Анализ эффективности склеропластики среди пациентов детского отделения ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая больница». Вестник Тамбовского университета. 2015; 20 (4): 791–4. [Krasnyuk E.Yu., Noskova O.G. Analysis of efficiency of scleroplasty among patients of children department of regional state budget institute of public health "Tambov ophthalmologic hospital". Vestnik Tambovskogo universiteta. 2015; 20 (4): 791–4 (in Russian). doi: 10.20310/1810-0198]
 54. *Мулдашев Э.Р.* Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии. Практическая медицина. 2019; 17 (1): 12–6. [Muldashev E.R. Alloplant technology as the innovational model of regenerative surgery. Prakticheskaya medicina 2019; 17 (1): 12–6 (in Russian). https://reg-surgery.ru/2019/PM2019.pdf]
 55. *Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Дроздова Г.А., Ларионов Е.В., Озорнина О.С.* Результаты применения склеропластического материала на основе ксеноколлагена при лечении прогрессирующей близорукости. Российская педиатрическая офтальмология. 2009; (3): 35–8. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Drozdova G.A., Larionov E.V., Ozornina O.S. Pathophysiological features of the use of material at the base of xenocollagen for the surgical treatment of progressing myopia. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2009; (3): 35–8 (in Russian)].
 56. *Паштаев Н.П., Григорьева И.Н.* Предварительные результаты модифицированной криогенной склеропластики. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 15 (2): 515–7. [Pashtayev N.P., Grigorieva I.N. Preliminary results of modified cryogenic scleroplasty. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2019; 15 (2): 515–7 (in Russian)].
 57. *Егоров В.В., Ли В.В., Смолкова Г.П., Каишура О.И.* Клиническое обоснование нового тактического подхода к проведению склероукрепляющих операций у детей с прогрессирующей миопией. Здравоохранение Дальнего Востока. 2018; 77 (3): 38–41. [Egorov V.V., Li V.V., Smolyakova G.P., Kashura O.I. Clinical substantiation of new tactical approach scleral reinforcement surgery in children with progressive myopia. Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka. 2018; 77 (3): 38–41 (in Russian)].
 58. *Труфанова Л.П., Балалин С.В.* Анализ эффективности склеропластических операций у детей с прогрессирующей миопией при длительном наблюдении. Новые возможности медикаментозного лечения прогрессирующей миопии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018; 68 (4): 51–6. [Trufanova L.P., Balalin S.V. Analysis of the effectiveness of scleroplastic operations in children with progressive myopia with long-term follow-up. New possibilities of drug treatment of progressive myopia. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2018; 68 (4): 51–6 (in Russian). doi: 10.19163/1994-9480-2018-4(68)-51-56]
 59. *Ji X., Wang J., Zhang J., et al.* The effect of posterior scleral reinforcement for high myopia macular splitting. Journal of international medical research. 2011; 39 (2): 662j6. doi: 10.1177/147323001103900236
 60. *Snyder A.A., Thompson F.B.* A simplified technique for surgical treatment of degenerative myopia. Am. J. Ophthalmol. 1972; 74 (2): 273–7. 10.1016/0002-9394(72)90544-2
 61. *Chen M., Dai J., Chu R., Qian Y.* The efficacy and safety of modified Snyder-Thompson posterior scleral reinforcement in extensive high myopia of Chinese children. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2013; 251: 2633–8. https://doi.org/10.1007/s00417-013-2429-x
 62. *Shen Z.M., Zhang Z.Y., Zhang L.Y., Li Z.G., Chu R.Y.* Posterior scleral reinforcement combined with patching therapy for pre-school children with unilateral high myopia. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2015; 253: 1391–5. https://doi.org/10.1007/s00417-015-2963-9
 63. *Miao Z., Li L., Xiaoli M., et al.* Modified posterior scleral reinforcement as a treatment for high myopia in children and Its therapeutic effect. BioMed Research International. 2019; 2019: 1–7. https://doi.org/10.1155/2019/5185780
 64. *Xu Y., Liu H., Niu T., et al.* Long-term observation of curative effects of posterior scleral reinforcement surgery in patients with juvenile progressive myopia. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2000; 36: 455–8.
 65. *Маркосян Г.А., Тарутина 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; 11 (3): 149–57. [Markosyan G.A., Tarutina 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. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2016; 11 (3): 149–57 (in Russian). doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-3-149-157]
 66. *Zhu S.Q., Wang Q.M., Xue A.Q., et al.* Posterior sclera reinforcement and phakic intraocular lens implantation for highly myopic amblyopia in children: a 3-year follow-up. Eye. 2014; 28: 1310–4. doi: https://doi.org/10.1038/eye.2014.200
 67. *Xue A., Bao F., Zheng L., et al.* Posterior scleral reinforcement on progressive high myopic young patients. Optometry and vision science. 2014; 91 (4): 412–8. doi: 10.1097/OPX.0000000000000201
 68. *Li X.J., Yang X.P., Li Q.M., et al.* Posterior scleral reinforcement for the treatment of pathological myopia. International journal of ophthalmology. 2016; 9 (4): 580–4. doi:10.18240/ijo.2016.04.18
 69. *Cheng Peng, Jun Xu, Xiangying Ding, et al.* Effects of posterior scleral reinforcement in pathological myopia: A 3-year follow-up study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2019 Mar; 257 (3): 607–17. doi: 10.1007/s00417-018-04212-y
 70. *Ward B., Tarutina E.P., Mayer M.J.* The efficacy and safety of posterior pole buckles in the control of progressive high myopia. Eye. 2009; 23: 2169–74. doi.org/10.1038/eye.2008.433
 71. *Gerinec A., Slezakova G.* Posterior scleroplasty in children with severe myopia. Bratisl. Lek. Lisky. 2001; 102 (2): 73–8.
 72. *Чеглаков Ю.А., Иошин И.Э., Чеглаков В.Ю., Моисеенко Г.Л.* Отдаленные результаты ксеносклеропластики заднего полюса глаза при лечении пациентов с прогрессирующей миопией. Вестник офтальмологии. 2005; 121 (6): 18–21. [Cheglakov Yu.A., Ioshin I.E., Cheglakov V.Yu., Moiseyenko G.L. Long-term results of xenoscleroplasty of the posterior pole of the eyeball in the treatment of patients with progressive myopia. Vestnik oftal'mologii. 2005; 121 (6): 18–21 (in Russian)].
 73. *Tarutina E.P., Iomdina E.N., Кружкова Г.В., Маркосян Г.А.* Отдаленные результаты склерореconstructивного лечения прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (1): 71–5. [Tarutina E.P., Iomdina E.N., Krushkova G.V., Markosyan G.A. Long-term results of sclera reconstructive surgery of progressive myopia. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (1): 71–5 (in Russian)].
 74. *Tarutina E.P., Iomdina E.N., Viadro E.V.* Sclera reinforcement treatment and prevention of complications of progressive myopia in children. Points de Vue. 2010; 63: 29–33.
 75. *Huang W., Duan A., Qi Y.* Posterior scleral reinforcement to prevent progression of high myopia. Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila). 2019 Sep–Oct; 8 (5): 366–70. doi: 10.1097/APO.0000000000000257
 76. *Chen C.-A., Lin P.-Y., Wu P.-C.* Treatment effect of posterior scleral reinforcement on controlling myopia progression: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2020; 15 (5): e0233564. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233564
 77. *Tarutina E.P., Andreyeva L.D.* A morphological study of the transplants after scleroplasty in progressive myopia. Exp. Eye Res. 1998; 67: 68.
 78. *Бушueva Н.Н.* Эксплантат для укрепления склеры при хирургическом лечении прогрессирующей близорукости. Офтальмологический журнал. 1992; 2: 70–7. [Bushueva N.N. The explant for supporting the sclera in surgical treatment of progressive myopia. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1992; 2: 70–7 (in Russian)].
 79. *Roh M., Grace L.N., Miller J.B.* Complications associated with MIRAgel for treatment of retinal detachment. Semin. Ophthalmol. 2018; 33 (1): 89–94. doi: 10.1080/08820538.2017.1353822
 80. *Papakostas T.D., Vavvas D.* Postoperative complications of scleral buckling. Semin. Ophthalmol. 2018; 33 (1): 70–4. doi: 10.1080/08820538.2017.1353816
 81. *Иомдина Е.Н., Тарутина Е.П., Андреева Л.Д. и др.* Экспериментальное обоснование склероукрепляющего лечения прогрессирующей близорукости биологически активным синтетическим трансплантатом. Рефракционная хирургия и офтальмология 2005; 4: 19–23. [Iomdina E.N., Tarutina E.P., Andreeva L.D., et al. An experimental validation of sclera strengthening treatment of progressive myopia with a biologically active synthetic transplant. Refraktionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2005; 4: 19–23 (in Russian)].

82. *Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Иващенко Ж.Н.* Клинико-функциональные показатели близорукых глаз после склеропластики биологически активным трансплантатом. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006; 6 (3): 30–4. [Tarutta E.P., Markosyan G.A., Ivashchenko Zh.N. Clinical and functional parameters of myopic eyes after scleroplasty with a biologically active graft. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2006; 6 (3): 30–4 (in Russian)].
83. *Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. и др.* Универсальный синтетический материал для офтальмохирургии. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (4): 71–5. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kiseleva O.A., et al. A universal synthetic material for ocular surgery. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3 (4): 71–5 (in Russian)].
84. *Лазаренко В.И., Осипова О.В., Большаков И.Н.* Коллаген-хитозановый комплекс в лечении дегенеративной миопии. Красноярск, 2014. [Lazarenko V.I., Osipova O.V., Bolshakov I.N. Collagen-chitosan complex in the treatment of degenerative myopia. Krasnoyarsk, 2014 (in Russian)].
85. *Лобзина Н.В., Большаков И.Н., Лазаренко В.И.* Свойства хитозана и его применение в офтальмологии. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 5: 5–13. [Lobzina N.V., Bolshakov I.N., Lazarenko V.I. Properties of chitosan and its using in ophthalmology. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2015; 5: 5–13 (in Russian). doi: 10.20333/25000136-2015-5-5-13]
86. *Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А. и др.* Транспальпебральная реоофтальмография как метод оценки эффективности склероукрепляющего и трофического лечения прогрессирующей миопии. Офтальмология. 2018; 15 (4): 439–46. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A., et al. Transpalpebral rheophthalmography as a method for evaluating the effectiveness of sclera-strengthening and trophic treatment of progressive myopia. Ophthalmology in Russia. 2018; 15 (4): 439–46 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-439-446>]
87. *Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Сианосян А.А., Милаш С.В.* Толщина хориоидеи при различных видах рефракции и ее динамика после склероукрепляющих операций. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 48–53. [Tarutta E.P., Markosyan G.A., Sianosyan A.A., Milash S.V. Choroidal thickness in varied types of refraction and its changes after sclera strengthening surgeries. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (4): 48–53 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-48-53>]
88. *Xue A., Zheng L., Tan G., et al.* Genipin-crosslinked donor sclera for posterior scleral contraction/reinforcement to high progressive myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018; 59: 3564–73. doi: 10.1167/iov.17-23707
89. *Wollensak G., Iomdina E., Dittert D.D., Salamatin O., Stoltz G.* Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. Acta Ophthalmol. Scand. 2005; 83: 477–82. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00447.x
90. *Backhouse S., Gentle A.* Scleral remodeling in myopia and its manipulation: a review of recent advances in scleral strengthening and myopia. Annals of eye science. 2018 Jan; 3 (1): 1–15. doi: 10.21037/aes.2018.01.04
91. *Liu S., Li S., Wang B., et al.* Scleral cross-linking using riboflavin UVA irradiation for the prevention of myopia progression in a guinea pig model: blocked axial extension and altered scleral microstructure. PLoS One. 2016; 11: e0165792 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165792>
92. *Li Y., Liu C., Sun M., et al.* Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking in vivo in rhesus macaques. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2019; 257: 1435–42. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04346-7>
93. *Wollensak G., Iomdina E.* Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). Acta Ophthalmol. 2009; 87 (2): 193–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01229.x
94. *Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Семчишен В.А. и др.* Экспериментальная реализация малоинвазивных технологий кроссликинга склеры. Вестник офтальмологии, 2016, 6: 49–57. [Iomdina E.N., Tarutta E.P., Semchishen V.A., et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. Vestnik oftal'mologii. 2016; 6: 49–57 (in Russian). doi: 10.17116/engoftalma20161326-4]
95. *Wang M., Zhang F., Liu K., Zhao X.* Safety evaluation of rabbit eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2015; 43: 156–63. doi: 10.1111/ceo.12392
96. *Dotan A., Kremer I., Livnat T., et al.* Scleral cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a radiation for prevention of progressive myopia in a rabbit model. Exp Eye Res. 2014; 127: 190–5. doi: 10.1016/j.exer.2014.07.019
97. *Wollensak G., Iomdina E.* Long-term biomechanical properties after collagen crosslinking of sclera using glyceraldehyde. Acta Ophthalmol. 2008; 86 (8): 887–93. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01156.x
98. *Kim T.G., Kim W., Choi S., Jin K.H.* Effects of scleral collagen crosslinking with different carbohydrate on chemical bond and ultrastructure of rabbit sclera: Future treatment for myopia progression. PLoS ONE. 2019; 14 (5): e0216425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216425>

Вклад авторов в работу: Е.Н. Иомдина — идея, дизайн, написание и редактирование статьи; Е.П. Тарутта — дизайн и научное редактирование статьи; Г.А. Маркосян — сбор и анализ литературы; Ю.И. Гаврилова — сбор литературы.

Authors' contribution: E.N. Iomdina — concept and design of the review, article writing and editing; E.P. Tarutta — concept of the review, final article editing; G.A. Markosian — data collection and analysis; J.I. Gavrilova — data collection.

Поступила: 25.06.2020

Переработана: 02.07.2020

Принята к печати: 08.07.2020

Originally received: 25.06.2020

Final revision: 02.07.2020

Accepted: 08.07.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

Юлия Игоревна Гаврилова — ординатор

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина, iomdina@mail.ru

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

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

Julia I. Gavrilova — resident

Contact information: Elena N. Iomdina, iomdina@mail.ru

Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, Ю.А. Гамза^{1, 2}, М.Ю. Зубкова^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2}, О.Б. Доронина¹, К.С. Доронина¹, Н.В. Булатова¹, А.С. Бельгибаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) объединяют группу нозологических форм, причиной развития которых является избыточное образование белковых молекул и их агрегатов, приводящее к гибели клеток мозга. Классические патофизиологические механизмы связаны с накоплением внеклеточного амилоидного β -белка (А β) при болезни Альцгеймера (БА) и белка α -синуклеина при болезни Паркинсона (БП), которые являются маркерами нейродегенеративного процесса. Признаком функциональных нарушений при НДЗ является снижение остроты зрения, контрастной световой чувствительности с наиболее значимыми изменениями на самых высоких пространственных частотах (18 и 12 цикл/гр) и цветового зрения, коррелирующее со степенью выраженности когнитивных нарушений и длительностью заболевания. Изменения показателей психофизических тестов сопровождаются уменьшением центральной толщины сетчатки (ЦТС), что является следствием дегенерации ее внутренних слоев. Прогрессирование НДЗ характеризуется стабильностью психофизических тестов, но значительным истончением слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки и увеличением ЦТС, что коррелирует со снижением когнитивных функций. Отложения А β и α -синуклеина в стенках артерий вызывают сужение просвета и окклюзию сосудов, снижение плотности перфузии диска зрительного нерва, обеднение поверхностного и глубокого капиллярного сплетений, расширение аваскулярной фовеолярной зоны. Микроциркуляторные нарушения сопровождаются изменением структуры сетчатки, доказана их отрицательная связь с толщиной внутренних слоев сетчатки и длительностью заболевания. Возрастающая потребность в выявлении специфичных и чувствительных биомаркеров НДЗ на доклинической стадии для дифференциации причин, уточнения подтипа и оценки риска прогрессирования НДЗ определяет актуальность изучения и идентификации функциональных и структурных изменений нейронов и аксонов сетчатки. Неинвазивные, информативные, основанные на мультимодальной визуализации офтальмологические методы обследования представляются ценными для диагностики и мониторинга НДЗ.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания; оптическая когерентная томография; болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; цветовое зрение; контрастная чувствительность

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Зубкова М.Ю., Дербенева А.С., Доронина О.Б., Доронина К.С., Булатова Н.В., Бельгибаева А.С. Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 104-10. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110>

Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Yulia A. Gamza^{1, 2}, Margarita Yu. Zubkova^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Olga B. Doronina¹, Ksenia S. Doronina¹, Natalia V. Bulatova¹, Anna S. Belgibaeva¹

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Region Hospital, Novosibirsk, 130, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Neurodegenerative diseases (NDD) are a group of nosological forms, caused by excessive formation of protein molecules and their aggregates and leading to the death of brain cells. Classical pathophysiological mechanisms are associated with the accumulation of extracellular amyloid β -protein ($A\beta$) in Alzheimer's disease (AD) and α -synuclein protein in Parkinson's disease (PD), which are markers of neurodegenerative process. Signs of functional disorders in NDD include decreasing visual acuity, lower contrast light sensitivity with the most significant changes at the highest spatial frequencies (18 and 12 cycles per degree), and reduced color vision. These disorders correlate with the severity of cognitive impairment and duration of the disease. Changes in the indicators of psychophysical tests are accompanied by lower central retinal thickness (CRT), which is a consequence of inner layers degeneration. NDD progression is characterized by the stability of psychophysical tests, significant thinning of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and CRT thickening, which correlates with cognitive dysfunction. $A\beta$ and α -synuclein deposits in artery walls cause lumen narrowing and occlusion of blood vessels, reduced optic nerve disk perfusion density, superficial and deep capillary plexus depletion, expansion of the avascular foveolar zone. Microcirculatory disorders lead to retinal changes, which were proven to correlate negatively with the thickness of inner retinal layers and duration of the disease. An ever-growing need in the identification of specific and sensitive biomarkers at the preclinical stage of NDDs, differentiation of their causes, precise subtype classification, and assessment of progression risk is an evidence of the relevance of studying and identifying functional and structural changes in retinal neurons and axons. Non-invasive and informative methods of multimodal imaging appear to be valuable for NDD diagnosis and monitoring.

Keywords: neurodegenerative diseases; optical coherence tomography; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; color vision; contrast sensitivity

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: Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Zubkova M.Yu., Derbeneva A.S., Doronina O.B., Doronina K.S., Bulatova N.V., Belgibaeva A.S. Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 104-110 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110>

Рост продолжительности жизни и старение населения сопровождаются неуклонным ростом числа людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) и деменцией. Так, в 2015 г. в мире зарегистрировано 46,8 млн человек с этим диагнозом. По прогнозам, число таких пациентов будет удваиваться каждые 20 лет и достигнет 131,5 млн к 2050 г. [1].

НДЗ возникают в результате прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов определенных структур центральной нервной системы, приводящих к разрыву связей между ее отделами, дисбалансу синтеза и доставки соответствующих нейромедиаторов, вследствие чего развивается нарушение памяти, расстройство движений и мыслительных способностей человека. В соответствии с предложенной S. Prusiner [2] прионной теорией природа НДЗ связана с нарушением конформации жизненно необходимых для клеток мозга белков. Современная классификация конформационных болезней мозга определяет в качестве ведущего группобразующего признака патохимическую характеристику белкового субстрата болезни (альфа-синуклеина, тау-протеина или бета-амилоида). Для каждой нозологической формы предполагается выделение определенного белка, нарушение конформации и внутриклеточного процессинга которого приводит к формированию соответствующих нерастворимых белковых агрегатов, приводящих к нейродегенерации. Избыточное образование белковых молекул

и их агрегатов с нарушенной конформацией, приводящей к гибели клеток мозга, является маркером нейродегенеративного процесса, но не его причиной. В настоящее время ведущими нейродегенеративными заболеваниями являются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП).

БП характеризуется наличием патологических отложений неправильно свернутого и фосфорилированного белка α -синуклеина, приводящих к массивной необратимой потере дофаминергических нейронов, входящих в структуры стриопаллидарной системы — важнейшей составляющей экстрапирамидной системы, обеспечивающей организацию и построение движений [3].

Развитие симптомов БП возникает в результате гибели дофаминпродуцирующих нейронов в черной субстанции. Такая потеря приводит к истощению запасов дофамина не только в базальных ганглиях, но и в других частях мозга, с чем связано множество немоторных нарушений, в частности патология зрительного аппарата, включающая определенные слои сетчатки, части зрительного пути и слои затылочной коры. Исследование I. Bodis-Wollner и соавт. [4] продемонстрировало присутствие α -синуклеина во внутренних слоях сетчатки, которое является патологическим признаком БП (рис. 1).

БА характеризуется спектром когнитивных и психоневрологических симптомов, включая тяжелую потерю памяти, изменение поведения, дезориентацию, нарушение зрения,

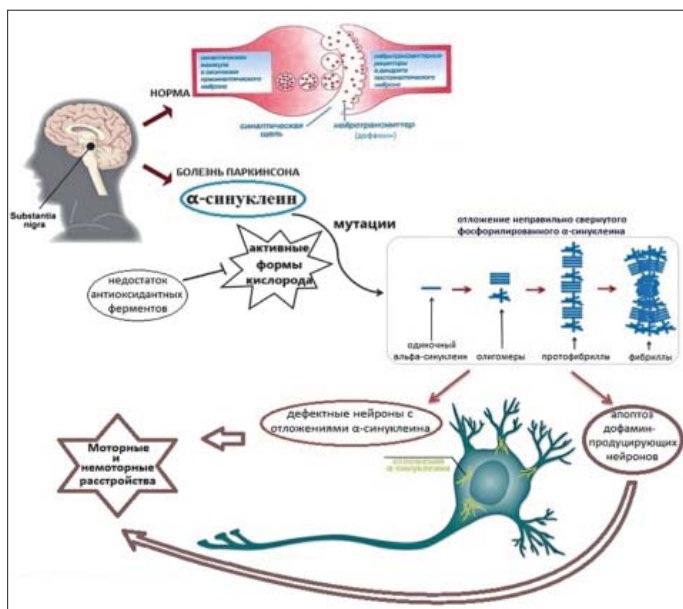


Рис. 1. Схематическое изображение патогенеза болезни Паркинсона

Fig. 1. Schematic picture of Parkinson's disease pathogenesis

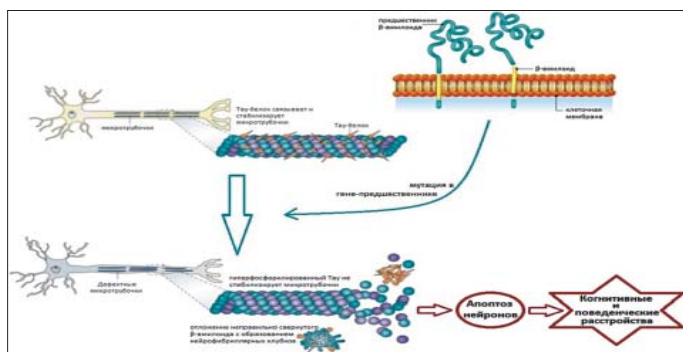


Рис. 2. Схематическое изображение патогенеза болезни Альцгеймера

Fig. 2. Schematic picture of Alzheimer's disease pathogenesis

нарушение сна, а на поздних стадиях — трудности при ходьбе, глотании, неизбежно приводящие к смерти [5]. Классические патофизиологические механизмы БА связаны с накоплением внеклеточного амилоидного β -белка ($A\beta$) в виде неправильно свернутых эндогенных белков — бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, которые возникают в результате агрегации гиперфосфорилированного тау-белка. На момент появления клинических признаков повреждение уже слишком обширно, что снижает возможности и эффективность терапевтического воздействия [6] (рис. 2).

Хотя вопрос наличия ранних функциональных нарушений органа зрения при НДЗ остается дискуссионным, в большинстве исследований показана потеря остроты зрения (ОЗ) [7]. В исследовании Е. Salobrar-Garcia и соавт. [8] прогностическая значимость визометрии при БА определена как 71,4 %. Авторы выявили значительное снижение ОЗ у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести БА по сравнению с контрольной группой, что доказало наличие значимой прямой корреляции между показателями ОЗ и степенью выраженности когнитивных нарушений (КН).

Снижение ОЗ происходит в результате дегенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Этот процесс может избирательно влиять как на магноцеллюлярные ГКС, являющи-

еся зоной проекции верхнего бугорка четверохолмия (контроля экстракулярных движений) и ядер крупноклеточных слоев латерального колленчатого тела, так и на парвоцеллюлярные ГКС, проецирующиеся на мелкоклеточные слои латерального колленчатого тела. У пациентов с БА отмечено более выраженное накопление $A\beta$ в парвоцеллюлярных слоях, где также обнаружены нейрофибриллярные клубки, чем в магноцеллюлярных [9]. При этом степень снижения ОЗ одинаково выражена как при легких, так и умеренных стадиях заболевания, несмотря на прогрессирующую потерю нейронов, что возможно за счет процессов функциональной адаптации и компенсации.

В большинстве исследований показано снижение контрастной световой чувствительности (КСЧ) на всех пространственных частотах с наиболее выраженными изменениями на самых высоких их значениях: наиболее чувствительными оказались 18 цикл/гр — $0,64 \pm 0,56$ и 12 цикл/гр — $1,25 \pm 0,32$.

Снижение КСЧ по сравнению с контрольной группой при частоте 18 цикл/гр составило 40,67 % у пациентов с легкой степенью БА и 36,98 % в группе умеренной степени КН [7]. Полученные данные подтверждают результаты исследования М. Webster [10] о нарушении функции клеток как парвоцеллюлярного, так и магноцеллюлярного пути, когда в начале болезни происходит резкое снижение показателей КСЧ, и эта потеря стабилизируется и не прогрессирует с развитием болезни аналогично изменениям ОЗ в результате возможного использования адаптационных резервов и нейронной компенсации с целью максимальной передачи информации.

При БП изменение центрального зрения вызвано дисфункцией интратетинальной дофаминергической схемы и нарушением передачи зрительного потенциала из сетчатки в головной мозг. V. Polo и соавт. [11] при оценке зрительной дисфункции при БП и ее корреляции с морфологическими изменениями сетчатки у 37 пациентов с БП обнаружили более низкие показатели максимально скорректированной ОЗ на всех трех уровнях контрастности таблиц ETDRS чем в группе контроля.

Авторами получены статистически значимые корреляции между показателями КСЧ и толщиной ГКС во всех секторах: верхненазальном, нижненазальном, назальном, нижнем, верхневисочном секторе с максимальным значением на пространственной частоте 18 цикл/гр. Описана связь между КСЧ и структурными изменениями сетчатки, особенно в макуле [11].

Изменение цветового зрения и цветоощущения также является значимым в диагностике НДЗ. S. Risacher и соавт. [12] показали корреляционную связь цветового зрения и индекса смешения цветов (для оценки степени дисхроматопсии) с тяжестью заболевания и его продолжительностью, а также наличие нарушений КСЧ на ранних стадиях в зависимости от состояния психического статуса. Несмотря на отсутствие явной дисхроматопсии, при обследовании большой группы пациентов с НДЗ V. Polo и соавт. [11] обнаружили значительное увеличение количества ошибок у пациентов с умеренной степенью КН при БА на синий цвет (77,34 %) и у пациентов с тяжелыми КН на красно-зеленый цвет (132,26 %) по сравнению с группой контроля (58,9 и 158,49 % соответственно). При этом ошибки цветового восприятия обратно коррелировали с уровнем оценки психического статуса по шкале MMSE (Mini Mental State Examination — краткая шкала оценки психического статуса) [11].

Проблема восприятия цвета, пространственной глубины и определение пространственных отношений между объектами у пациентов связана с повреждением структур, отвечающих за передачу цветовых стимулов. Парвосистема отвечает за обработку информации о форме и цвете, а магносистема играет важную роль в обработке информации о пространстве и движении. Помимо потери магно- (черно-желтый) и парвоцеллюлярных (красно-зеленый) клеток, страдает и кониоцеллюлярный путь, отвечающий за сине-желтый процессинг [13]. Кроме того, было описано, что у пациентов с БА наблюдается значительное

уменьшение площади зоны V4 экстрастриарной коры, в которую направляется парвоцеллюлярный путь, являющийся ключевым в обработке цветового сигнала [14].

Другой причиной нарушения восприятия цвета и пространства, возможно, является дегенерация фоторецепторного слоя, описанная у пациентов с БА, другими НДЗ и деменцией, которая сопровождается снижением уровня экспрессии мелатонина, являющегося нейромодулятором, опосредующим темновую адаптацию и моторику сетчатки. Дофамин через рецепторы D2 снижает синтез мелатонина фоторецепторами, который подавляет ответ клеток горизонтального слоя сетчатки на активацию D1-рецепторов и потенцирует их активацию в ответ на глутамат, а также вызывает деполяризацию мембран горизонтальных клеток. Деструкция эллипсоидной зоны вследствие накопления и повреждающего действия Аβ зависит от степени КН и является одной из ведущих их причин [15].

Для оценки наличия и степени нарушения зрительного восприятия при НДЗ широко используется цифровой тест восприятия, имеющий высокую прогностическую значимость (71,4 %), основанного на обработке цифровых фотографий в сравнении с нормативной базой L. Ramí и соавт. [16]. Цифровой тест восприятия показал сильную корреляционную связь между нарушением цветового зрения и КСЧ уже при легких стадиях БА, что может быть объяснено нарушением обработки зрительной информации в теменной и лобной областях опосредованно через магноцеллюлярный путь, поражение которого начинается с ранних стадий БА.

Пациенты с БП показали худшие показатели приобретенной потери цветового зрения по сравнению с контрольной группой, их значения достигали уровней, аналогичных проаномалиям. В исследовании I. Bodis-Wollner, S. Diamond [17] показано, что пациенты с БП теряют фовеолярную КСЧ. ГКС способны адаптироваться и объединяют визуальные стимулы через массив параллельных биполярных клеток с меньшими рецептивными полями. Парвоцеллюлярные и магноцеллюлярные ГКС формируют два разных пути для идентификации цвета и контрастности на разных частотах. Кроме того, в сетчатке млекопитающих цветовое зрение и контрастная чувствительность модулируются через дофаминергические рецепторы D1 и D2, расположенные в различных слоях сетчатки; отсутствие их активации приводит к дисперсии сигнала и изменению цветового зрения и контрастной чувствительности [17].

Таким образом, истончение слоя ГКС связано с дефицитом цвета, потерей КСЧ и ухудшением ОЗ при разных уровнях контрастности у пациентов с БП. Толщина слоя ГКС может быть надежным индикатором структурных изменений сетчатки у пациентов с БП. Нарушение цветовосприятия и снижение КСЧ могут быть важными критериями ранней диагностики БП.

Определение биомаркеров является одним из главных приоритетов своевременной и точной диагностики деменции, поскольку позволяет расширить возможности выявления заболевания на ранних доклинических стадиях, дифференцировать его причины, уточнить подтипы и оценить риск прогрессирования.

Гибель нейронов, приводящая к церебральной атрофии, когнитивным и функциональным нарушениям, диагностируемая при магнитно-резонансной томографии, является проявлением развернутой стадии заболевания. Возможность диагностики начальных нейродегенеративных изменений до дебюта КН, а также прогнозирования скорости их развития привлекает внимание современных исследователей и имеет высокую социальную значимость. Существующие методы диагностики, включая анализ крови и спинномозговой жидкости, нейровизуализацию и генетическое тестирование, инвазивны и не всегда доступны.

Сетчатка — высокодифференцированная нервная ткань, имеющая общий источник развития со зрительным нервом из эмбрионального промежуточного мозга, содержащая глиальные клетки, взаимосвязанные нейроны, напоминает клеточную архитектуру коры головного мозга и представляет сенсорное

расширение мозга. Аналогичная клеточная специфичность эмбрионально родственных тканей, множество общих структурных и функциональных особенностей, включая присутствие нейронов, глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера, определяют схожие патофизиологические особенности развития нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, при БА процесс транспортировки Аβ, синтезированного в ГКС в небольших транспортных пузырьках, облегчен прямой связью сетчатки и зрительного нерва. P. Synder и соавт. [18] при аутофлуоресценции сетчатки 63 пациентов с высоким риском развития БА, установленным на основании первых клинических симптомов и данных семейного анамнеза, показал наличие теневого включения по типу телец Леви, коррелирующих с уровнем Аβ в тканях сетчатки, выявленным при ПЭТ-сканировании. Площадь их поверхности коррелировала с толщиной внутреннего плексиформного слоя (ВПС), обладающего высокой холинергической активностью [18].

Последние достижения в области визуализации сетчатки позволяют исследовать ее структуры на клеточном уровне, следовательно, сетчатка может представлять собой легкодоступное «окно» для оценки церебрального нейронального и микрососудистого повреждения и обеспечить простое решение для выявления надежных биомаркеров нейродегенерации на основе мультимодальной визуализации.

T. Moreno Ramos и соавт. [19] показали снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) при различных типах деменции, включая ассоциированную с БА, с БП и деменцию с тельцами Леви, при отсутствии между ними статистически значимых различий. Значительное истончение СНВС в верхнем, нижнем и нижневисочном отделах выявлено при БА и БП [20].

Метаанализ 11 исследований 380 пациентов с БА, 68 из которых имели мягкие когнитивные нарушения (МКН), и 293 здоровых людей из контрольной группы показал достоверное уменьшение толщины СНВС, измеренной при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) во всех квадрантах. Эти изменения сопровождались снижением толщины хориоидеи, ГКС, ВПС и наружного ядерного слоя (НЯС), что коррелировало с длительностью и тяжестью заболевания, подтверждая вероятность дегенеративного повреждения аксонов по мере прогрессирования патологического процесса. Исследование показало значительное уменьшение толщины сетчатки в каждом квадранте, демонстрируя, что дегенеративный процесс затрагивает всю сетчатку [21]. V. Polo и соавт. [7] документально подтвердили поражение макулярной области, за которой следует значительное уменьшение перипапиллярной толщины СНВС, при этом верхний и внутренний квадранты определены как самые чувствительные области. В этом исследовании проведен анализ структуры макулярной области и оценена связь имеющихся изменений с продолжительностью и тяжестью БА у 150 пациентов и 75 здоровых людей контрольной группы соответствующего возраста. Показано уменьшение толщины СНВС, ГКС, ВПС и НЯС ($p < 0,05$). При длительном течении заболевания отмечено поражение внутренних слоев сетчатки. Толщина слоя ГКС и СНВС была обратно пропорциональна продолжительности и тяжести БА, что указывает на связь уменьшения количества ГК с прогрессирующим повреждением аксонов [7]. Показано также снижение толщины СНВС в височном квадранте, ГКС преимущественно в верхнем, нижненаружном, височном и центральном секторах. Все изменения коррелировали с максимально скорректированной ОЗ и показателями КСЧ [11].

Различные результаты получены в отношении изменений центральной толщины сетчатки (ЦТС). B. Spund и соавт. [22] исследовали 30 глаз пациентов с БП и определили с помощью SD-ОСТ снижение ЦТС и расширение макулярного профиля при отсутствии различий в толщине слоя фоторецепторов. E. Garcia-Martin и соавт. [23] при сегментации слоев сетчатки 129 глаз пациентов с БП с помощью SD-ОСТ выявили уменьшение толщины НЯС по сравнению со здоровым контролем. Возможной причиной снижения ЦТС при БП является

дефицит дофамина, содержание которого в сетчатке при посмертном исследовании было низким. Источником дофамина, который действует на основные типы клеток в наружных и внутренних слоях сетчатки, являются дофаминергические амакриновые клетки, расположенные во внутреннем ядерном слое (ВЯС) и ВПС [24].

Согласно исследованию M. Firsov, L. Astakhova [25], фоторецепторы получают дофамин через рецепторы D2, расположенные во внешних сегментах. Дофамин снижает выработку мелатонина, влияя на циркадный ритм сетчатки, и может регулировать каскад фототрансдукции и другие клеточные функции фоторецепторов [26].

N. Roth и соавт. [27] предположили, что уменьшение толщины внешних слоев сетчатки может быть связано с транссинаптической дегенерацией нейронов НЯС в результате нарушения синаптического взаимодействия. Но и в исследовании M. Firsov, L. Astakhova [25], и в работе P. Witkovsky [26] показано, что дофаминергические амакриновые клетки не образуют синаптических связей с фоторецепторами. Дофамин высвобождается из свободных окончаний во внеклеточное пространство, диффундируя поперек, чтобы достичь внешнего слоя сетчатки [25, 26]. Вопрос связи дегенерации фоторецепторов и дефицита дофамина остается неясным, учитывая тот факт, что у мышей с нокаутом D2-D4 не выявлено признаков апоптоза и нарушения морфологии нейросенсорной сетчатки и, согласно данным I. Nig и соавт. [28], D. Devos и соавт. [29], различий в электроретинограмме пациентов с БП и группы контроля нет.

При БА гистологические исследования сетчатки выявили отложение депозитов Аβ, нейротоксичных для ГКС, в основном локализованное во внутренних слоях и в диске зрительного нерва, что подтверждено усилением апоптоза, показанном на животных моделях БА. Это вызывает стойкие дефекты синаптической передачи, ремоделирование дендритных холинергических амакриновых клеток и недостаточность уровня ацетилхолина [30].

В настоящее время предполагается, что истончение СНВС при БА происходит вследствие ретроградной дегенерации аксонов ГКС. Однако не исключена роль гипоксии в результате сужения кровеносных сосудов, снижения скорости кровотока и идентификации микроваскулярных отложений Аβ, их диффузного накопления в сосудистой сети сетчатки и локального в хориоидальных сосудах, что показано на модели стареющих мышей. Кроме того, доказательными представляются результаты исследования E. Salobrar-Garcia и соавт. [8], выявивших при анализе толщины сетчатки макулярной области у пациентов с легкой степенью БА значительное уменьшение ЦТС как в фовеолярной области ($p < 0,01$), так и в секторах внутреннего, верхнего ($p < 0,05$), нижнего и височного макулярного кольца ($p < 0,01$ в обоих случаях) по сравнению с контрольной группой. По мере прогрессирования заболевания у пациентов со средней степенью КН БА наблюдалось значительное увеличение ЦТС в области внутреннего макулярного кольца в верхнем, носовом и нижнем секторах ($p < 0,05$). Максимальное увеличение (на 7,1 %) зарегистрировано в фовеолярной области. Утолщение может быть следствием воспаления с активацией микроглии в ответ на отложение Аβ и гиперфосфорилированного тау-белка, обладающих цитотоксическим действием на нейроны сетчатки. Проведенный углубленный раздельный анализ различных слоев сетчатки показал истончение комплекса СНВС + ГКС у пациентов с БА, в то время как наружные слои сетчатки не подвергались изменению. Кроме того, описано значительное уменьшение толщины комплекса ГКС и ВЯС и установлена положительная корреляция со значением MMSE. Этот комплекс может иметь более высокую прогностическую ценность, чем значение толщины перипапиллярного СНВС, которое, помимо прочего, зависит от скорости макулярного кровотока [8].

Аналогичная дегенерация внутренних слоев сетчатки, сопровождающаяся достоверным снижением толщи-

ны СНВС, ГКС и ВПС при легкой форме БА, описана у 2124 пациентов Роттердамского исследования, которое выявило корреляцию с уменьшением объема белого и серого вещества головного мозга и гиппокампа. Помимо истончения этих слоев сетчатки, констатировано увеличение толщины ВЯС и НЯС, что может быть связано с воспалительным процессом и клеточными изменениями во внешних слоях и динамическим изменением во время прогрессирования БА [31]. У пациентов с доклинической стадией БА, диагностированной при ПЭТ, обнаружено уменьшение толщины ВПС, ВЯС и НЯС, локализованное именно в нижнем квадранте, что может быть объяснено высвобождением ацетилхолина различными типами амакриновых и, возможно, биполярных клеток, являющихся холинергическими синапсами, сосредоточенными в этом секторе [32].

Одним из самых ранних изменений в головном мозге пациентов с БА являются нейрохимические изменения в холинергической системе, и, следовательно, синаптическая патология будет первым нейротоксическим последствием прогрессирующей нейродегенерации. С другой стороны, апоптоз ГКС может вызывать антероградную дегенерацию, сопровождающуюся истончением СНВС и возможным уменьшением объемов белого и серого вещества в областях мозга, соответствующих зрительному тракту [33].

Таким образом, первые отклонения у пациентов с легкой формой БА проявляются в психофизических тестах и изменениях макулярной области, в частности ЦТС, что является следствием дегенерации ее внутренних слоев. При прогрессировании болезни психофизические тесты остаются стабильными, но появляется значительное уменьшение СНВС перипапиллярной сетчатки и утолщение ЦТС. Изменения, которые появляются при умеренной стадии БА, определяют прогрессирование заболевания, значительно коррелируя со снижением когнитивных функций.

Церебральная и ретинальная микроциркуляция представляют собой аналогичные системы с высокой экстракцией кислорода, зависящие от локальной нейрональной активности. Существующие механизмы ауторегуляции обеспечивают относительно постоянный кровоток, несмотря на колебания перфузионного давления [34].

При амилоидной ангиопатии отложения Аβ в стенках артерий и артериол приводят к сужению просвета и в конечном итоге — к их окклюзии. Сосудистые изменения сетчатки при БА включают сужение артерий и вен, снижение кровотока сетчатки, сложности паттерна ветвления и оптимальной геометрии ветвления, меньшую извилистость венул. C. Cheung и соавт. [35], S. Frost и соавт. [36] предполагают, что сужение артериол и венул сетчатки связано с повышенным отложением коллагена в венах головного мозга и может предшествовать нейродегенеративным изменениям в головном мозге при БА. Показано изменение просвета сосудов сетчатки и угла их ветвления на ранних стадиях БА в момент бессимптомного отложения бляшек и повышенного отложения коллагена в сосудах головного мозга. Анализ 11 исследований, сравнивающих глазные и гемодинамические параметры у пациентов с БА, показал, что изменения в кровеносных сосудах, ветвлении венул и соотношения диаметров артерий и вен сетчатки коррелируют с наличием депозитов амилоида в головном мозге [35, 36]. В исследовании C. Cheung и соавт. [35] при изучении фотографий сетчатки и измерении параметров микрососудов сетчатки 136 пациентов с деменцией при БА и 290 контрольных лиц соответствующего возраста показана связь уменьшения калибра сосудов сетчатки, фрактальности артериол и вен, повышенной извитости артериол и венул с БА, при этом просвет сосудов коррелировал с уровнем Аβ в спинномозговой жидкости и степенью нарушения когнитивных функций.

Данные относительно перфузии зрительного нерва противоречивы. L. Lahme и соавт. [37] сообщили о снижении плотности перипапиллярных сосудов у пациентов с клинической формой БА. M. Vambo и соавт. [38] ранним биомаркером

БА считают снижение перфузии диска зрительного нерва и изменение его окраски за счет снижения содержания гемоглобина и насыщения его кислородом в проекции нейроретинального пояса при прогрессивной потере аксонов уже на ранних стадиях заболевания. Напротив, P. Zabel и соавт. [39] не обнаружили значительных различий в перипапиллярной васкуляризации между пациентами с БА и контрольной группой. Y. Zhang и соавт. [40] сообщили о нормальной перипапиллярной васкуляризации у пациентов с ранней БА и амнестическим типом МКН.

Использование ОКТ в режиме ангиографии выявило снижение плотности перфузии капилляров как поверхностного (ПКС), так и глубокого (ГЛКС) капиллярного сплетения по сравнению с контролем, особенно в верхнем носовом квадранте [41].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях БП показана связь снижения плотности перфузии ПКС с накоплением α -синуклеина в стенке артерий [42]. У пациентов с БП толщина ГКС и ВПС положительно коррелировала с плотностью перфузии ПКС диска зрительного нерва, подтверждая гипотезу о том, что повреждение микрососудов может вносить вклад в нейродегенеративный процесс. Уменьшение сложности капиллярного строения как ПКС, так и ГЛКС позволяет диагностировать их поражение на ранних стадиях реализации патофизиологического каскада БП. Показана их отрицательная связь с толщиной ГКС и ВПС, с длительностью заболевания, что свидетельствует о тесной связи микроциркуляторных нарушений и изменений структуры сетчатки [43].

У пациентов с НДЗ отмечено значимое расширение аваскулярной фовеолярной зоны по сравнению со здоровыми людьми, что подтверждено L. Lahme и соавт. [37] при обследовании пациентов с доклиническими стадиями БА, диагностированными с помощью ПЭТ и/или путем исследований спинномозговой жидкости.

Таким образом, возрастающая потребность в выявлении специфичных и чувствительных биомаркеров НДЗ на доклинической стадии, дифференциации причин и уточнении подтипа заболевания, в оценке риска его прогрессирования определяет актуальность изучения и идентификации функциональных и структурных изменений нейронов и аксонов сетчатки. Неинвазивные, информативные, основанные на мультимодальной визуализации офтальмологические методы обследования представляются ценными для диагностики и мониторинга НДЗ.

Lumepamypa/References

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366 (9503): 2112–7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
2. Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344 (20): 1516–26. doi: 10.1056/NEJM200105173442006
3. Lees A.J. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov. Disord*. 2007; 22 Suppl 17: S327–334. doi: 10.1002/mds.21684
4. Bodis-Wollner I., Kozłowski P.B., Glazman S., Miri S. Alpha-synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Ann. Neurol*. 2014; 75 (6): 964–66. doi: 10.1002/ana.24182
5. Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
6. Avila J., Pallas N., Bolos M., Sayas C.L., Hernandez F. Intracellular and extracellular microtubule associated protein tau as a therapeutic target in Alzheimer disease and other tauopathies. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (6): 653–61. doi: 10.1517/14728222.2016.1131269
7. Polo V., Garcia-Martin E., Bambo M.P., et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2014; 28 (6): 680–90. doi: 10.1038/eye.2014.51
8. Salobrar-Garcia E., de Hoz R., Ramirez A.I., et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PloS one*. 2019; 14 (8): e0220535. doi: 10.1371/journal.pone.0220535
9. Leuba G., Saini K., Zimmermann V., Giannakopoulos P., Bouras C. Mild amyloid pathology in the primary visual system of nonagenarians and centenarians. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Karger Publishers*. 2001; 12 (2): 146–52. doi: 10.1159/000051249
10. Webster M.A. Evolving concepts of sensory adaptation. *F1000 Biol. Rep*. 2012; 4: 21. doi: 10.3410/B4-21
11. Polo V., Sauter M., Obis J., et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Curr. Eye Res*. 2018; 43 (1): 109–15. doi: 10.1080/02713683.2017.1370116
12. Risacher S.L., Wudunn D., Pepin S.M., et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol. Aging*. 2013; 34 (4): 1133–44. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007
13. Salamone G., Di Lorenzo C., Mosti S., et al. Color discrimination performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Karger Publishers*. 2009; 27 (6): 501–7. doi: 10.1159/000218366
14. Savaskan E., Wirz-Justice A., Olivieri G., et al. Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J. Histochem. Cytochem*. 2002; 50 (4): 519–26. doi: 10.1177/002215540205000408
15. Hart N.J., Koronyo Y., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. *Acta Neuropathol. Springer Berlin Heidelberg*. 2016; 132 (6): 767–87. doi: 10.1007/s00401-016-1613-6
16. Rami L., Serradell M., Bosch B., Villar A., Molinuevo J.L. Perception digital test (PDT) for the assessment of incipient visual disorder in initial Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2007; 22 (6): 342–7.
17. Bodis-Wollner I., Diamond S. The measurement of spatial contrast sensitivity in cases of blurred vision associated with cerebral lesions. *Brain*. 1976; 99 (4): 695–710. doi: 10.1093/brain/99.4.695
18. Synder P., Johnson P., Lim Y., et al. Non-vascular retinal imaging markers of Preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016; 4: 169–17. doi: 10.1038/s41598-020-73486-2
19. Moreno-Ramos T., Benito-León J., Villarejo A., Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2013; 34 (3): 659–64. doi: 10.3233/JAD-121975
20. Csincsik L., Shakespeare T., Quinn N., et al. Retinal imaging in early and late Alzheimer's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57: 337. doi: 10.13140/RG.2.2.35038.54080
21. Li S., Hong S., Sheppardson N., et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*. 2009; 62 (6): 788–801. doi: 10.1016/j.neuron.2009.05.012
22. Spund B., Ding Y., Liu T., et al. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J. Neural Transm*. 2013; 120 (5): 745–53. doi: 10.1007/s00702-012-0909-5
23. Garcia-Martin E.S., Rojas B., Ramirez A.I., et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology*. 2014; 121 (5): 1149–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.023
24. Harnois C., Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31 (11): 2473–5.
25. Firsov M., Astakhova L. The role of dopamine in controlling retinal photoreceptor function in vertebrates. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2016; 46 (2): 138–45. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0210-9>
26. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*. 2004; 108 (1): 17–40. doi: 10.1023/b:doop.0000019487.88486.0a
27. Roth N.M., Saidha S., Zimmermann H., et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2014; 29 (9): 1163–70. doi: 10.1002/mds.25896
28. Nir I., Harrison J.M., Haque R., et al. Dysfunctional light-evoked regulation of cAMP in photoreceptors and abnormal retinal adaptation in mice lacking dopamine D4 receptors. *J. Neurosci*. 2002; 22 (6): 2063–73. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02063.2002
29. Devos D., Tir M., Maurage C.A., et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005; 65 (7): 1107–10. doi: 10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33
30. Gupta V., Gupta V.B., Chitranshi N., et al. One protein, multiple pathologies: multifaceted involvement of amyloid beta in neurodegenerative disorders of the brain and retina. *Cell Mol. Life Sci*. 2016; 73 (22): 4279–97. doi: 10.1007/s00018-016-2295-x
31. Mutlu U., Bonnemaier P.W.M., Ikram M.A., et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging*. 2017; 60: 183–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003
32. Mahajan D., Votruba M. Can the retina be used to diagnose and plot the progression of Alzheimer's disease? *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (8): 768–77. doi: 10.1111/aos.13472
33. Lad E.M., Mukherjee D., Stinnett S.S., et al. Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192646. doi: 10.1371/journal.pone.0192646
34. Armstead W.M. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol. Clin*. 2016; 34 (3): 465–77. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.002
35. Cheung C.Y.L., Ong Y.T., Ikram M.K., et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; 10 (2): 135–42. doi: 10.1016/j.jalz.2013.06.009

36. Frost S., Kanagasigam Y., Sohrabi H., et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3 (2): e233. doi: 10.1038/tp.2012.150
37. Lahme L., Esser E.L., Mihailovic N., et al. Evaluation of ocular perfusion in Alzheimer's disease using Optical Coherence Tomography Angiography. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 66 (4): 1745–52. doi: 10.3233/JAD-180738
38. Bambo M.P., Garcia-Martin E., Otin S., et al. Visual function and retinal nerve fibre layer degeneration in patients with Alzheimer disease: correlations with severity of dementia. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): e507–e508. doi: 10.1111/aos.12635
39. Zabel P., Kaluzny J.J., Wilkosc-Debczynska M., et al. Comparison of retinal microvasculature in patients with Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma by optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (10): 3447–55. doi: 10.1167/iov.19-27028
40. Zhang Y.S., Zhou N., Knoll B.M., et al. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS ONE*. 2019; 14 (4): e0214685. doi: 10.1371/journal.pone.0214685
41. Jiang H., Wei Y., Shi Y., et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J. Neuro Ophthalmol.* 2018; 38 (3): 292–8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000580
42. O'Bryhim B.E., Apte R.S., Kung N., Coble D., Van Stavern G.P. Association of preclinical Alzheimer disease with Optical Coherence Tomographic Angiography findings. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (11): 1242–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3556
43. Shi C., Chen Y., Kwapong W.R., et al. Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in Parkinson disease. *Retina*. 2019; 40 (8): 1483–91. doi: 10.1097/IAE.0000000000002641

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, Ю.А. Гамза, М.Ю. Зубкова — концепция и дизайн исследования, написание статьи; А.С. Дербенева, О.Б. Доронина, К.С. Доронина, Н.В. Булатова, А.С. Бельгибаева — сбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.Zh. Fursova, Yu.A. Gamza, M.Yu. Zubkova — concept and research design, article writing, A.S. Derbeneva, O.B. Doronina, K.S. Doronina, N.V. Bulatova, A.S. Belgibaeva — literature analysis, and article editing.

Поступила: 26.11.2020

Переработана: 13.12.2020

Принята к печати: 14.12.2020

Originally received: 26.11.2020

Final revision: 13.12.2020

Accepted: 14.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой офтальмологии, заведующая офтальмологическим отделением^{1,2}

Юлия Александровна Гамза — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Маргарита Юрьевна Зубкова — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Ольга Борисовна Доронина — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии¹

Ксения Сергеевна Доронина — преподаватель-исследователь кафедры неврологии¹

Наталья Викторовна Булатова — лаборант кафедры неврологии¹

Анна Сергеевна Бельгибаева — лаборант кафедры неврологии¹

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology dept^{1,2}

Yulia A. Gamza — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Margarita Yu. Zubkova — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Anna S. Derbeneva — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Olga B. Doronina — Cand. of Med. Sci., associate professor of neurology dept¹

Ksenia S. Doronina — researcher of neurology dept¹

Natalia V. Bulatova — laboratory assistant of neurology dept¹

Anna S. Belgibaeva — laboratory assistant of neurology dept¹

For contacts: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru

Для пациентов с нВМД^а зрение – это шедевр



По результатам двух прямых сравнительных исследований Визкью®: 2,3

- способствует значимому улучшению остроты зрения^{2,3,5}
- по сравнению с Эйлеа® способствует достижению более значимого разрешения жидкости в сетчатке^{2,3,8}
- обеспечивает возможность применения в режиме 1 раз в 12 недель сразу после загрузочной фазы^{2,3,11,†}
- демонстрирует общий благоприятный профиль безопасности в течение двух лет терапии^{2,3}

Помогите им четче видеть краски мира^а

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ВИЗКЬЮ

Бролуцизумаб. Раствор для внутривитреального введения, 120 мг/мл. Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-006598. **Показания к применению.** Лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД). **Противопоказания.** • Гиперчувствительность к бролуцизумабу или любому другому компоненту препарата. • Активные или предполагаемые инфекционные заболевания глаза или окологлазничной области. • Активное внутривитреальное воспаление. **Способ применения и дозы.** Флакон для однократного применения предназначен исключительно для интравитреального введения. Каждый флакон следует использовать для введения только в один глаз. Бролуцизумаб может вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию. **Целевая популяция:** рекомендуемая доза препарата составляет 6 мг (0,05 мл раствора); первые 3 дозы вводят в виде интравитреальной инъекции с интервалом 4 недели (ежемесячно). Затем врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и (или) анатомическим параметрам. Через 16 недель (4 месяца) после начала терапии следует провести оценку активности заболевания. У пациентов без признаков активности заболевания интравитреальное введение препарата осуществляется каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата осуществляется каждые 8 недель (2 месяца). Впоследствии врач может корректировать интервалы инъекций индивидуально для каждого пациента, основываясь на активности заболевания. **Особые группы пациентов.** **Нарушения функции почек:** коррекция дозы не требуется. **Нарушения функции печени:** коррекция дозы не требуется. **Дети и подростки (младше 18 лет):** безопасность и эффективность бролуцизумаба у детей и подростков не установлены. **Пожилые пациенты (65 лет и старше):** коррекция дозы не требуется. **Особые указания.** • **Прослеживаемость:** следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов. • **Эндотелит, интравитреальное воспаление, травматическая катаракта, отслойка сетчатки и/или окклюзия сосудов сетчатки:** на фоне проведения интравитреальных инъекций, в том числе бролуцизумаба, отмечались случаи эндотелита, интравитреального воспаления, травматической катаракты и отслойки сетчатки. Инъекции препарата всегда следует проводить с соблюдением правил асептики. При терапии бролуцизумабом были отмечены случаи васкулита сетчатки и/или окклюзии сосудов сетчатки, сопровождающиеся, как правило, интравитреальным воспалением (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). При возникновении таких явлений лечение препаратом следует прекратить и незамедлительно обеспечить пациенту соответствующее лечение и наблюдение. Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах, указывающих на явления, упомянутые выше. • **Повышение внутривитреального давления:** как и в случае интравитреального введения других ингибиторов VEGF, в течение 30 минут после инъекции бролуцизумаба отмечалось преходящее повышение внутривитреального давления. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с неконтролируемой глаукомой (не следует вводить бролуцизумаб, если внутривитреальное давление ≥ 30 мм рт. ст.). Следует контролировать внутривитреальное давление и перфузию диска зрительного нерва и при необходимости проводить надлежащее лечение. • **Дисторбированное применение:** эффективность и безопасность инъекций бролуцизумаба одновременно в оба глаза не изучали. • **Иммуногенность:** как и любой терапевтический белок, бролуцизумаб может вызвать у пациентов иммунный ответ (см. раздел «Побочное действие»). Врачу следует предупредить пациента о необходимости сообщать о появлении таких симптомов как боль в области глаза или дискомфорт, усиление красноты глаза, затуманивание или снижение зрения, увеличение количества плавающих частиц или повышенную чувствительность к свету (см. раздел «Побочное действие»). • **Одновременное применение с другими анти-VEGF препаратами:** нет данных об одновременном применении бролуцизумаба с другими ингибиторами VEGF в одном глазу. Бролуцизумаб не следует применять одновременно с другими ингибиторами VEGF (системными и интравитреальными). • **Приостановление применения:** очередную инъекцию ингибитора VEGF следует отменить и не производить до следующей запланированной инъекции в следующих случаях: • снижение МКОЗ на ≥ 30 букв по сравнению с последним определением; • разрыв сетчатки; • субретинальное кровоизлияние, затрагивающее центральную часть фovea или если площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения; • в течение 28 дней до или после интравитреального хирургического вмешательства. • **Разрыв пигментного эпителия сетчатки:** пациенты с выявленной обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки входят в группу риска развития разрыва пигментного эпителия сетчатки при применении анти-VEGF препаратов у пациентов с нВМД. • **Регмогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие:** у пациентов с регмогенной отслойкой сетчатки или макулярным отверстием 3, 4 стадии лечение препаратом следует прекратить. • **Системное действие препарата при интравитреальном введении:** при интравитреальном введении ингибиторов VEGF возможно развитие системных побочных эффектов, включая кровотечения, ангиопатическую локализацию и артериальные тромбозы. Существует вероятная теоретическая связь этих явлений с ингибированием VEGF. Данные по безопасности применения препарата у пациентов с ВМД с инсультом, транзиторной ишемической атак или инфарктом миокарда в анамнезе за последние 3 месяца ограничены. У таких пациентов препарат следует применять с осторожностью. • **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** после интравитреальной инъекции бролуцизумаба и связанного с ней исследования глаза у пациентов могут возникать временные нарушения зрения, в связи с чем им рекомендуется воздерживаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до тех пор, пока зрительная функция не восстановится в достаточной степени. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупреждать о необходимости применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту беременности менее 1%) во время лечения препаратом и в течение по крайней мере одного месяца после последней инъекции при прекращении лечения бролуцизумабом. **Беременность.** Адекватных и хорошо контролируемых исследований с применением бролуцизумаба у беременных женщин не проводили. Хотя системное воздействие после введения препарата в глаз очень незначительное, бролуцизумаб не следует применять во время беременности, если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания. Не рекомендуется применять бролуцизумаб во время кормления грудью. Не следует начинать кормление грудью в течение, по крайней мере, одного месяца после последней дозы при прекращении лечения бролуцизумабом. **Побочное действие.** Частота ($\geq 10\%$, $< 10\%$) снижения остроты зрения, кровоизлияние в сетчатку, увеит, ирит, отслойка стекловидного тела, разрыв сетчатки, катаракта, конъюнктивальное кровоизлияние, плавающие помутнения стекловидного тела, боль в глазу, повышение внутривитреального давления, конъюнктивит, разрыв пигментного эпителия сетчатки, затуманивание зрения, эрозия роговицы, точечный кератит, гиперчувствительность. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Специальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

^а ИРЖ – интравитреальная жидкость

^б нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация

^а ПЭС – пигментный эпителий сетчатки

^б СРЖ – субретинальная жидкость

К симптомам нВМД относятся: снижение зрения, центральная скотом, метаморфопсия, размытость изображения, нарушение цветового зрения⁹

В обоих исследованиях первичной конечной точкой являлась не меньшая эффективность по сравнению с Эйлеа® по изменению среднего показателя МКОЗ к 48 недель^{2,3}

Вторичная конечная точка в HAWK и HARRIER с анализом, подтверждающим более высокую эффективность в HAWK; оценивались ИРЖ^а и/или СРЖ^б и жидкость под ПЭС^{2,3}

56% пациентов в HAWK и 51% в HARRIER получали инъекции с интервалом 1 раз в 12 недель до 48 недель^{2,3}

В загрузочной фазе осуществляются 3 инъекции¹¹

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- ASRS Preferences and Trends (PAT) membership survey 2020. ASRS, American Society of Retina Specialists.
- Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER: Phase-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brodalucumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2020 Jun 20;S0161-6420(20)30570-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028. Online ahead of print.
- Dugel PU, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brodalucumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2020;127:72-84.
- Escher D, et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Presented at the EURETINA congress, 17-20 September 2015, Nice, France.
- Gaudreault J, et al. Preclinical pharmacology and safety of ESBA1008, a single-chain antibody fragment, investigated as potential treatment for age related macular degeneration. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, 2012. Abstract 3025.
- Holz FG, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2015;99:220-226.
- Mantel J, et al. Optimizing the anti-VEGF treatment strategy for neovascular age-related macular degeneration: from clinical trials to real-life requirements. Trans Vis Sci Tech. 2015;4:6.
- Spooner KL, et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. Clin Ophthalmol. 2018;12:2483-91.
- Stewart MW. Extended duration vascular endothelial growth factor inhibition in the eye: failures, successes, and future possibilities. Pharmaceuticals. 2018;10:21.
- Wet macular degeneration. Mayo Clinic, Mayo Foundation for Medical Education and Research, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/wet-macular-degeneration/symptoms-causes/syc-20351107>, Accessed December 10, 2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью, регистрационный номер ЛП-006598.

Лица на изображении не являются реальным врачом и пациентом. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок и иных подобных мероприятий.

ВИТАБАКТ®

(пиклоксидин 0,05%)



**ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ АНТИСЕПТИК,
РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ**



АНТИСЕПТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА
АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
(БАКТЕРИИ, ГРИБЫ, ВИРУСЫ И ПРОСТЕЙШИЕ)

ОБЛАДАЕТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ.
ВЫЗЫВАЕТ ГИБЕЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ.

РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРВОГО ДНЯ ЖИЗНИ

ОТСУТСТВИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Théa
let's open our eyes

ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ. РУ: П №014701/0
Théa Pharma LLC / Laboratoires Théa 115280, Россия, Москва, ул. Ленинская Слобода, дом 26, стр. 5 (офис 1419)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.